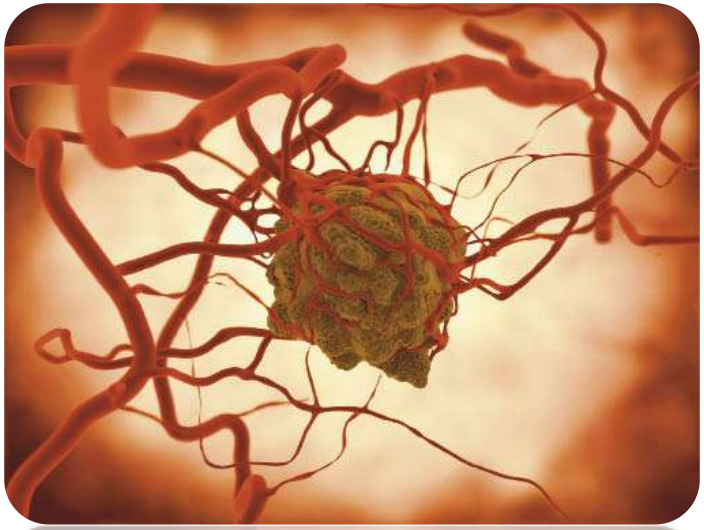


# Quimioembolização no tratamento do Carcinoma Hepatocelular

Catarina Oliveira

Serviço de Imagem Médica – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Direção Prof. Dr. Filipe Caseiro Alves

# Sumário

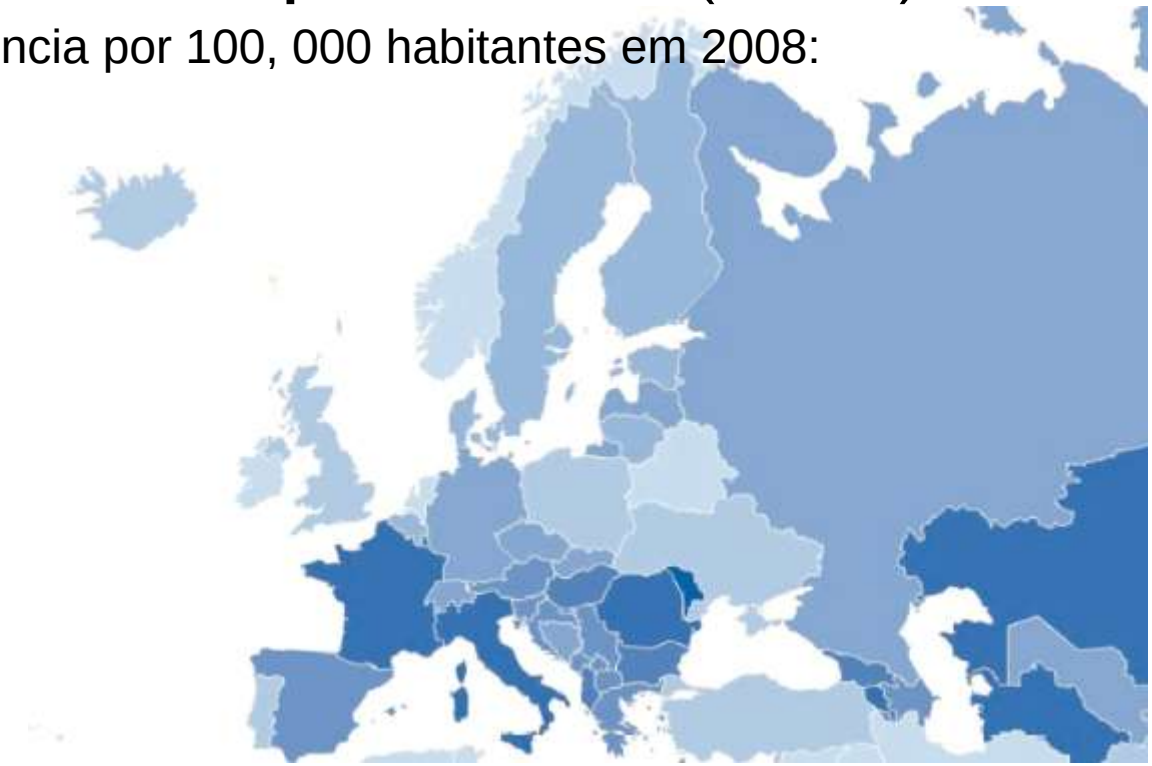
- Introdução - Carcinoma hepatocelular
- Quimioembolização hepática
  - Quimioembolização com microesferas carregadas
- Seguimento
- A experiência do nosso Serviço

# Introdução

- Carcinoma hepatocelular (CHC):
  - 6º tumor mais frequente;
  - 7% de todos os tumores;
  - 3ª causa de morte relacionada com patologia oncológica;
  - Mais de 90% dos tumores hepáticos primários.

# Introdução

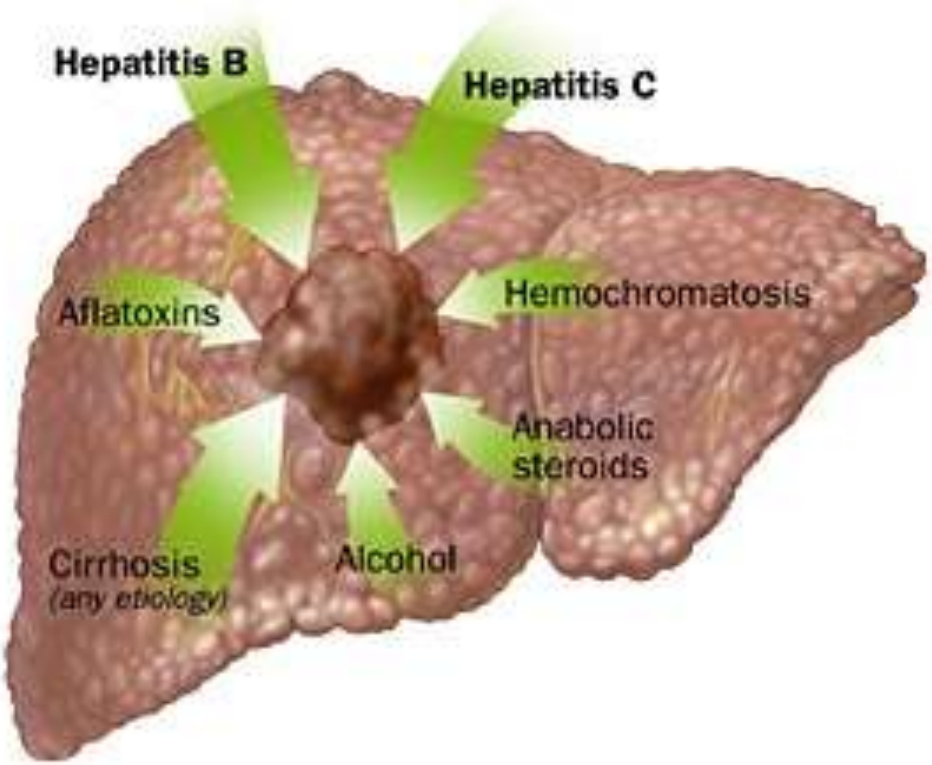
- Carcinoma hepatocelular (CHC):
  - Incidência por 100, 000 habitantes em 2008:



| | |
|---|---|
| Portugal | M: 3.5 F:1.2 |

# Introdução

- Carcinoma hepatocelular (CHC):
  - Fatores de risco:



# Introdução

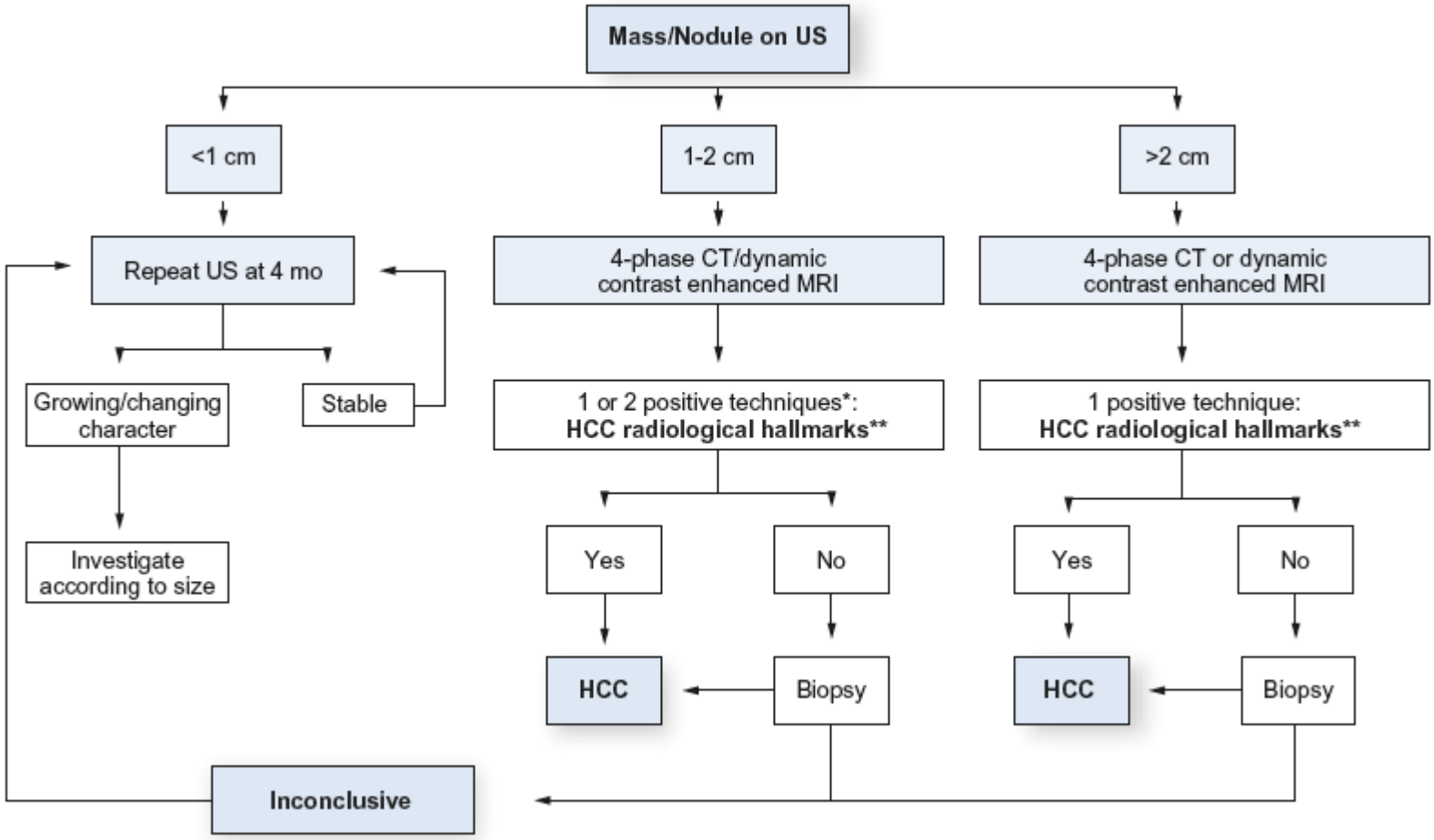
- Carcinoma hepatocelular (CHC):
  - Vigilância ecográfica (a cada 6 meses):
    - Doentes de alto risco;
    - Doentes em lista de espera para transplante hepático.
    - Período mais curto (3/4 meses ):
      - Nódulo com < 1cm;
      - Seguimento após cirurgia ou terapia loco-regional.

# Introdução

- Carcinoma hepatocelular (CHC):

| **Doentes alto risco:** |
| --- |
| Cirrose, *Child-Pugh* A e B; |
| Cirrose, *Child-Pugh* C a aguardar transplante hepático; |
| Sem cirrose, portares HBV com hepatite ativa ou história familiar de CHC; |
| Sem cirrose, com hepatite C crónica e fibrose hepática. |

# Introdução


Mass/Nodule on US
<1 cm
1-2 cm
>2 cm
Repeat US at 4 mo
4-phase CT/dynamic contrast enhanced MRI
4-phase CT or dynamic contrast enhanced MRI
Growing/changing character
Stable
1 or 2 positive techniques*: HCC radiological hallmarks**
1 positive technique: HCC radiological hallmarks**
Investigate according to size
Yes
No
Yes
No
HCC
Biopsy
HCC
Biopsy
Inconclusive

# Introdução

- Carcinoma hepatocelular (CHC):

# Introdução

- Classificações – CHC:
  - *Classificação francesa;*
  - *Classificação Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP);
  - *Classificação Barcelona-Clínic Liver Cancer (BCLC) – divisão em subgrupos – tratamento;*
  - *Chinese University Prognostic Index* (*CUPI score*);
  - *Japan Integrated Staging* (JIS).

# Introdução

- **BCLC:**
  - Prognóstico depende de variáveis:
    - Tumor (tamanho, número, invasão vascular, N1, M1);
    - Função hepática (*Child–Pugh's*);
    - *Performance* do doente (*ECOG performance status*).

  - A escolha terapêutica incorpora ainda variáveis que demonstraram alterar o curso terapêutico (nível de bilirrubina ou presença de hipertensão portal).

# Introdução

- **BCLC - principais alterações:**
  - *1999 – Introdução do estadio 0 (muito precoce* CHC);
  - *2003 – Introdução da* quimioembolização *(TACE – transcatheter arterial chemoembolization)* como terapêutica de primeira linha (estadio intermédio);
  - 2008 - Introdução do *sorafenib* como tratamento de primeira linha (estadio avançado).

# BCLC

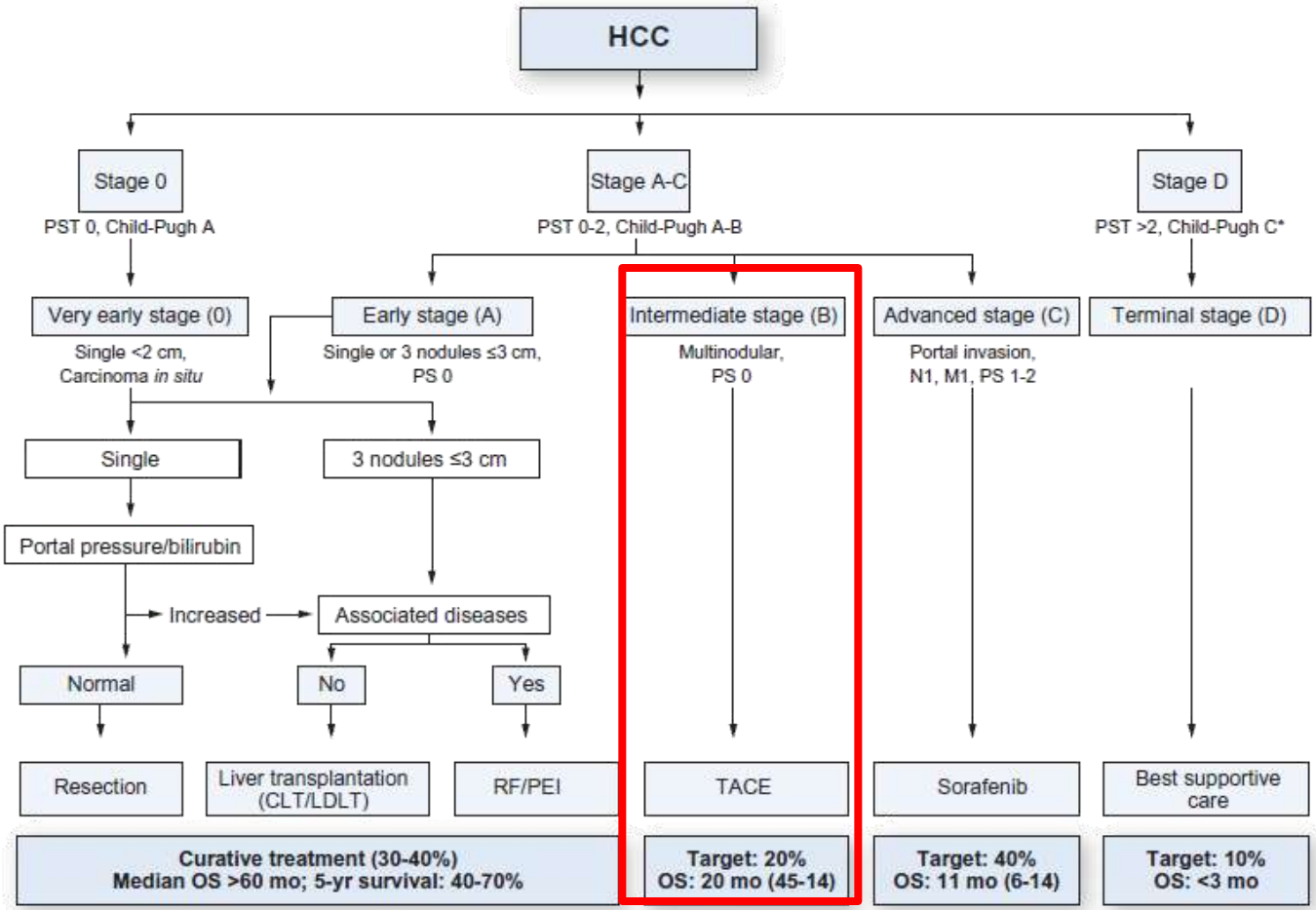
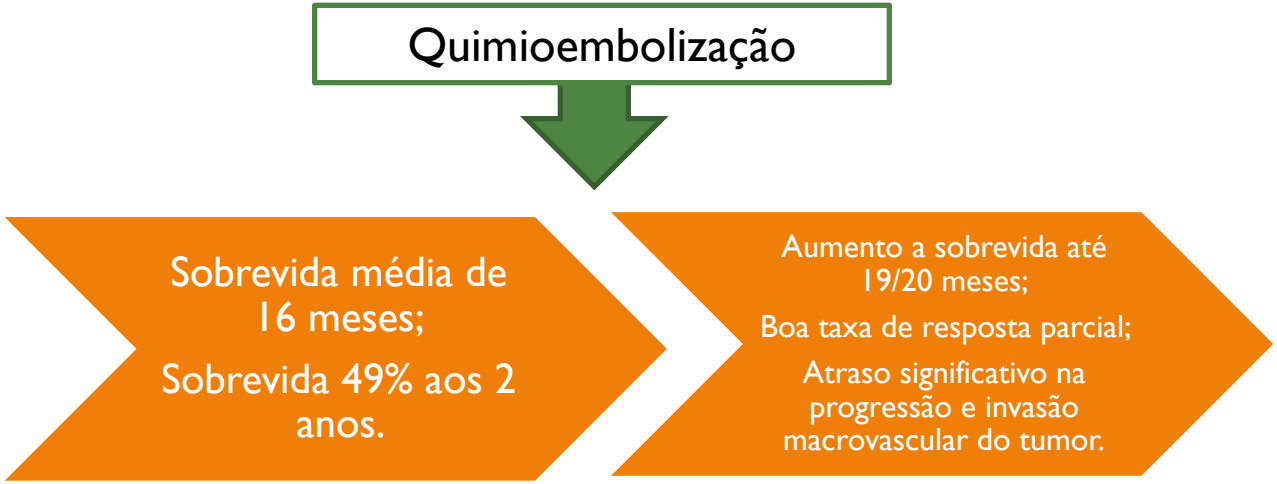



Fig. 3. Updated BCLC staging system and treatment strategy, 2011.

# Quimioembolização:

- **Indicações:**
  - Tratamento de primeira linha nos doentes BCLC estadio B (intermédio):
    - Doentes assintomáticos, com doença multinodular, sem padrão invasivo.



# Quimioembolização

- **Indicações:**
  - Tratamento de primeira linha nos doentes BCLC estadio B (intermedio):
    - Doentes assintomáticos com doença multinodular padrão invasivo;
  - Terapêutica adjuvante;
  - Terapêutica neoadjuvante - *Downstaging* tumoral.

# Quimioembolização

- **Terapêutica adjuvante:**
  - Pode ser usada nos doentes dentro dos critérios de Milan (3 nódulos com < 3 cm ou um nodulo com < 5 cm) em lista de espera para transplante;
  - As terapêuticas de ablação (RF) mostraram atingir taxas de necrose mais elevadas (12–55%) comparativamente com a TACE (22–29%);
  - Assim recomenda-se o tratamento inicial com ablação e como *segunda* opção a quimioembolização, quando o tempo de espera estimado ultrapassa os 6 meses.

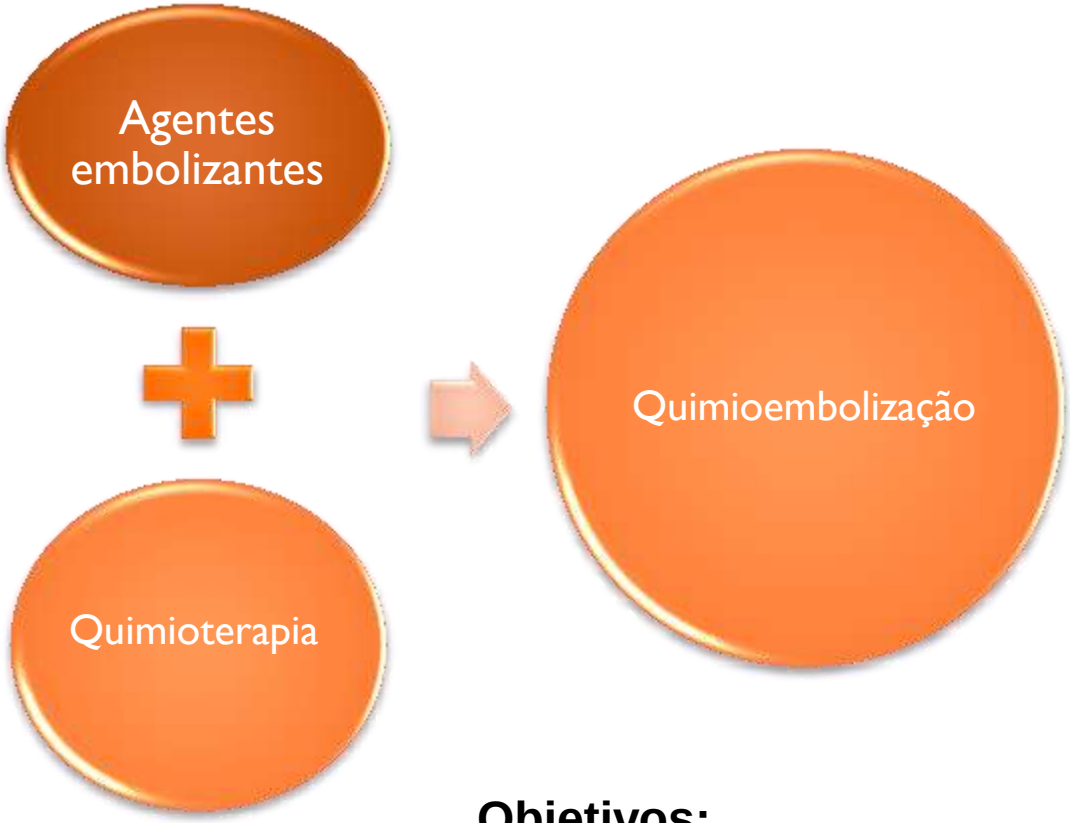
# Quimioembolização

- ***Down staging*** - para atingir os critérios de Milan:
  - Apenas existem estudos em populações relativamente pequenas;
  - Doentes tratados previamente com quimioembolização ou radiofrequência atingem sobrevidas aos 5 anos sobreponíveis aos doentes dentro dos critérios de Milan inicialmente;
  - Não há limites atuais claros para a eleição para *down staging*.

# Quimioembolização

- O CHC é uma lesão neoplásica tipicamente hipervascular, com intensa atividade de neoangiogenese durante a sua progressão.

# Quimioembolização




**Objetivos:**
Diminuição do fluxo vascular (isquemia);
Maior retenção do fármaco a nível tumoral.

# Quimioembolização

- A TACE deve ser distinguida:
  - *Embolização (transcateter)*
    - (não é utilizado nenhum agente de quimioterapia);

    *Sem alteração na sobrevida;*

Agentes embolizantes

  - *Quimioterapia (intra-arterial)*
    - (não é utilizado agente embolizante).

Quimioterapia

# Quimioembolização

- **Convencional: cTACE**

1. Emulsão de quimioterapia em lipiodol;

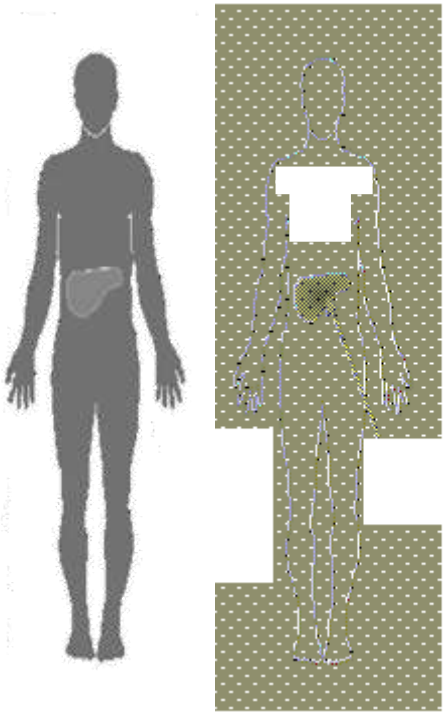
2. Estagnação do fluxo através do uso de agentes embolizantes.

# Quimioembolização

- **Microesferas carregadas:**

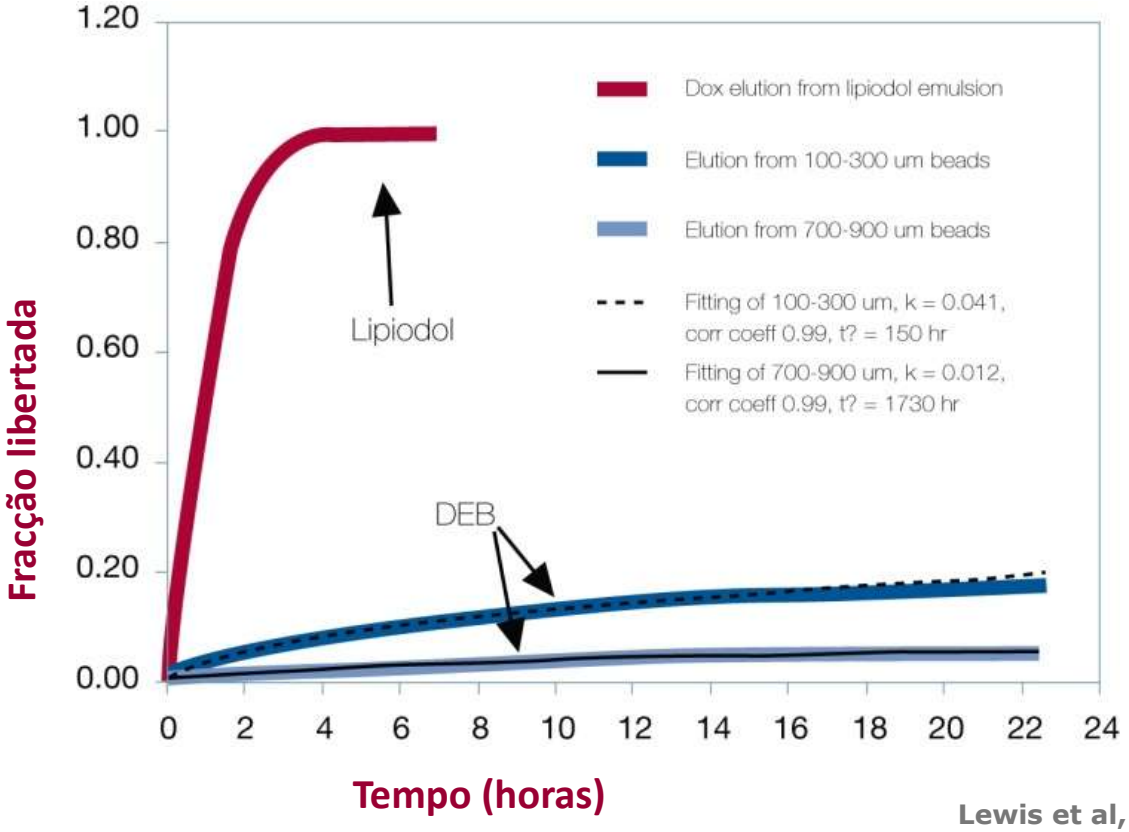
  (TACE-DEB - *drug-eluting bead* )

  - Obstrução vascular tumoral calibrada dos vasos nutritivos do tumor;
  - Concentração intratumoral máxima e mantida do fármaco;
  - Exposição sistémica mínima.



# Quimioembolização

- As microesferas têm a capacidade de sequestrar os agentes de quimioterapia e liberta-los gradualmente por um período de 1 semana.



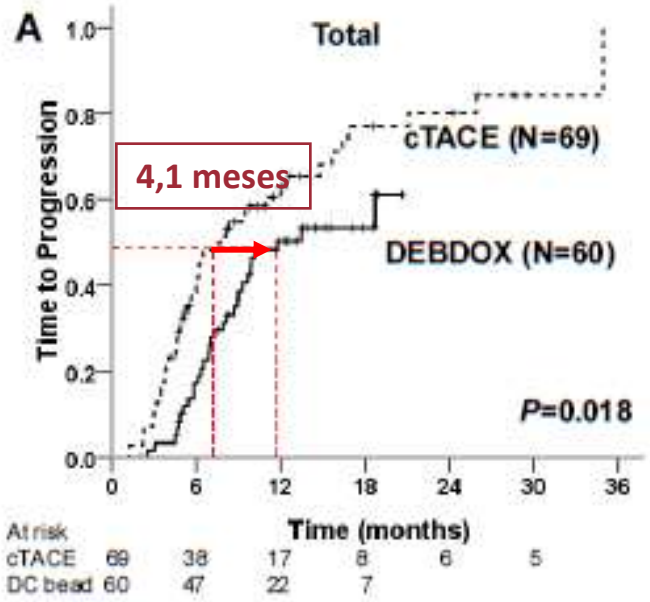

Lewis et al, JVIR 2006

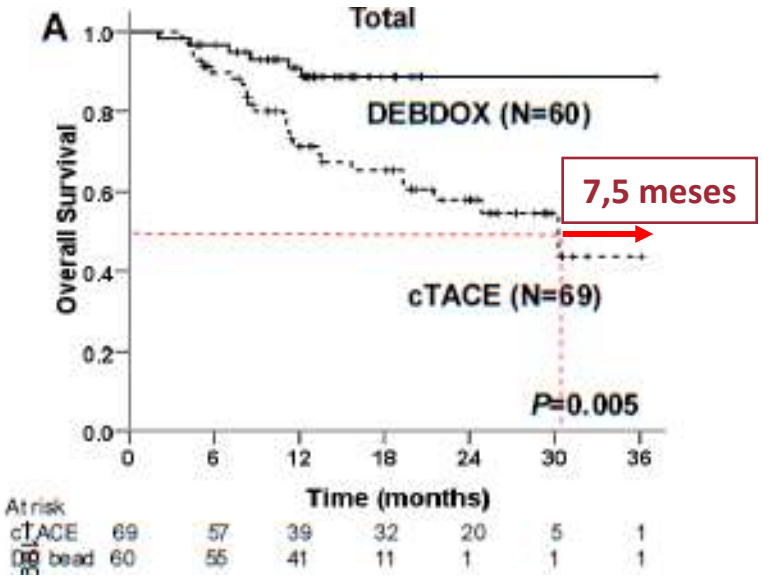
# Quimioembolização

- **Microesferas carregadas com Doxorrubicina:**
  - Entrega de uma dose local, controlada e mantida de Doxorrubicina.

# Quimioembolização

- Estudos comparativos TACE e TACE-DEB revelaram uma redução significativa na toxicidade e efeitos adversos na TACE-DEB assim como maior efeito anti tumoral, com aumento da sobrevida e do tempo para progressão.




Song et al, J Hepatology 2012

# TACE - DEB

**Step 1** POWDER

Take flip cap off DC Bead vial(s) but do not remove metal around the bung. Transfer each vial of DC Bead via a large-gauge needle into 20-30ml syringe.

**Step 2** POWDER

Expel excess packing solution from the syringe. A 5-micron filter needle can help with this process.

**Step 3** POWDER

Reconstitute each vial of doxurubicin powder with 2ml of sterile water for injection (NOT sodium chloride). Mix well.

**Step 4** POWDER

Draw up the required dose of doxorubicin into the syringe containing DC Bead. Gently agitate the mixture occasionally during loading time.

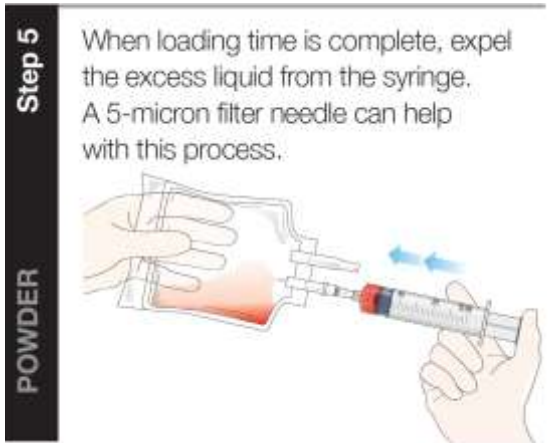
# TACE - DEB

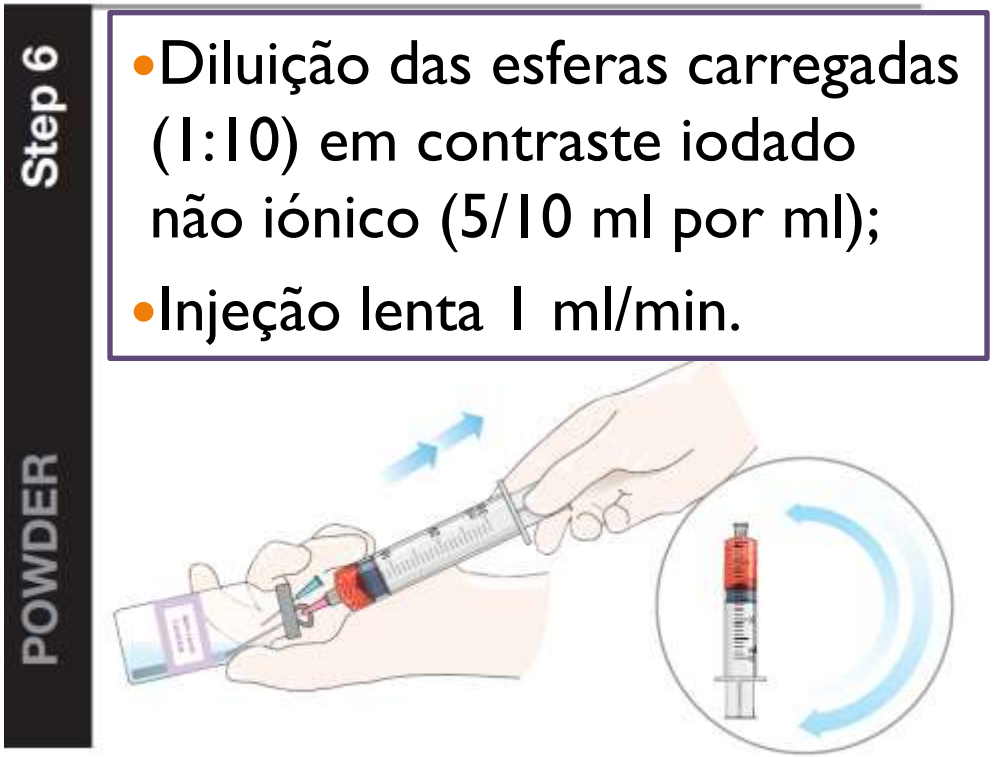
Loading times for for up to 50mg or 75mg of doxorubicin per vial of DC Bead

| Doxorubicin Uptake | 100-300µm up to 50mg per vial | 100-300µm up to 75mg per vial | 300-500µm up to 50mg per vial | 300-500µm up to 75mg per vial | 500-700µm up to 50mg per vial | 500-700µm up to 75mg per vial |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 93% | 3 hours | 4 hours | 7 hours | 10 hours | 8 hours | 24 hours |
| 98% | 4 hours | 5 hours | 8 hours | 14 hours | 10 hours | 30 hours |
| 100% | 5 hours | 7 hours | 9 hours | 18 hours | 11 hours | 36 hours |

* Tolerance of ±3%

# TACE - DEB

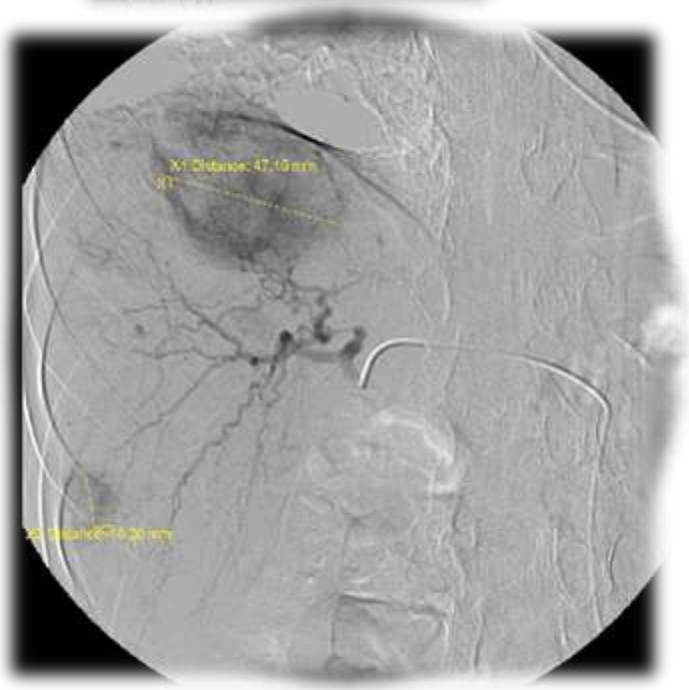



- Diluição das esferas carregadas (1:10) em contraste iodado não iónico (5/10 ml por ml);
- Injeção lenta 1 ml/min.

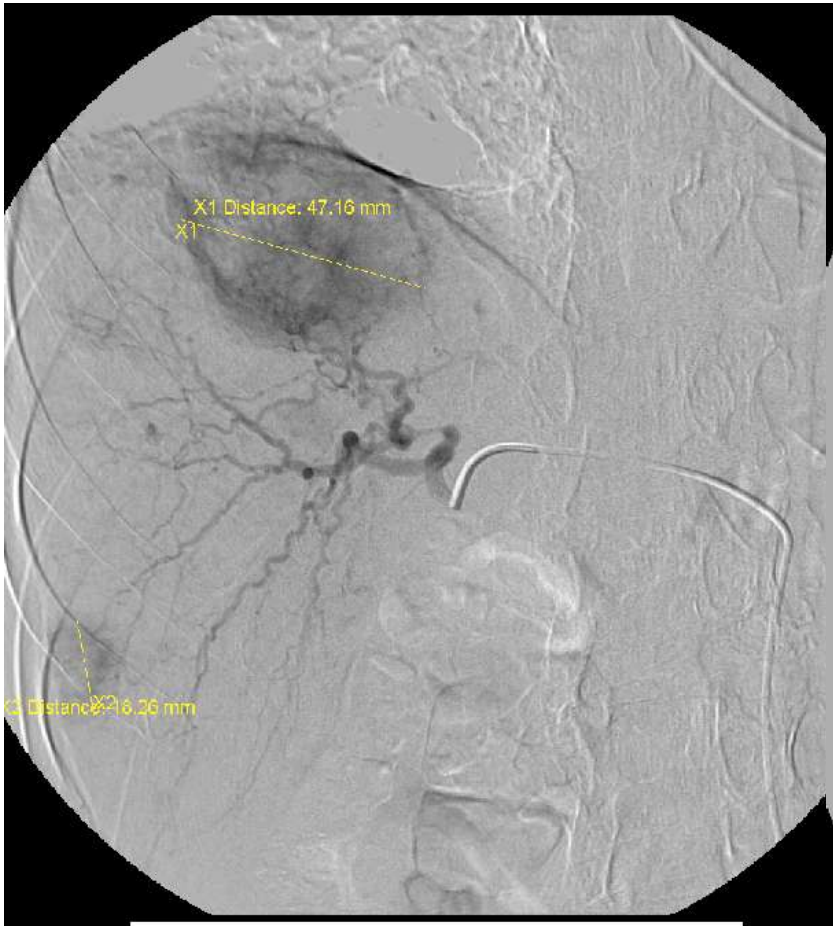
# TACE - DEB

- **Procedimento:**
  - Cateterização arterial por via femoral;
  - Angiograma da artéria mesentérica superior até a opacificação portal:
    - Avaliar anomalias vasculares (shunts);
    - Permeabilidade portal.
  - Cateterização do tronco celíaco e seletiva da artéria hepática:
    - Identificação das lesões e vasos nutritivos.



# TACE - DEB

# TACE - DEB



# TACE - DEB

**DEBDOX® (Doxorrubicina)**

- Dose:
  - 150 mg Doxorrubicina por procedimento, carregadas em 2 frascos de 100-300 µm DC Bead (tamanho superior em caso de shunts);

    (Máximo de 75 mg Doxorrubicina/ frasco de 2ml (*DC-Bead*));

  - Pacientes dentro dos critérios Milan:
    - 1 frasco de 2ml.

# TACE - DEB

- **Recomendações técnicas:**
  - Embolização o mais seletiva possível, com microcateter (minimizar o insulto isquémico ao tecido não tumoral);
  - Objetivo da embolização: estase vascular;
  - Pode recorrer-se a embolização adicional com esferas não carregadas para atingir o nível de estase vascular desejado.

# TACE - DEB

- **Recomendações:**
  - Doença bilobar: embolização lobar alternada com 4 semanas de intervalo;
  - Recomenda-se 3–4 procedimentos por ano e o uso de cisplatina ou doxorrubicina;
  - Regimes mais intensivos ex.: cada 2 meses, podem levar a disfunção hepática.

# Quimioembolização

## Contraindicações:

- Invasão macrovascular
- Doença extra-hepática
- Ascite

# Quimioembolização

- **Complicações:**
  - *Minor:*
    - "Síndrome pós embolização" - Febre, fadiga, dor abdominal e náuseas;
  - *Major:*
    - Hemorragia, abcessos, insuficiência hepática aguda;
  - Taxa de mortalidade: <2%

# Seguimento

- Métodos de estudo:
  - **TC ou RM -** *Avaliar o realce do tumor viável na fase arterial*;
  - Intervalo: 1mês, 3, 6 meses e depois anualmente.

# Seguimento

- **Avaliação da resposta: mRECIST**

| Target lesions | |
|---|---|
| Response category | mRECIST |
| CR | Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all target lesions |
| PR | At least a 30% decrease in the sum of the diameters of viable (enhancement in the arterial phase) target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions |
| SD | Any cases that do not qualify for either PR or PD |
| PD | An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started |
| **Non-target lesions** | |
| Response category | mRECIST |
| CR | Disappearance of any intratumoral arterial enhancement in all non-target lesions |
| IR/SD | Persistence of intratumoral arterial enhancement in one or more non-target lesions |
| PD | Appearance of one or more new lesions and/or unequivocal progression of existing non-target lesions |

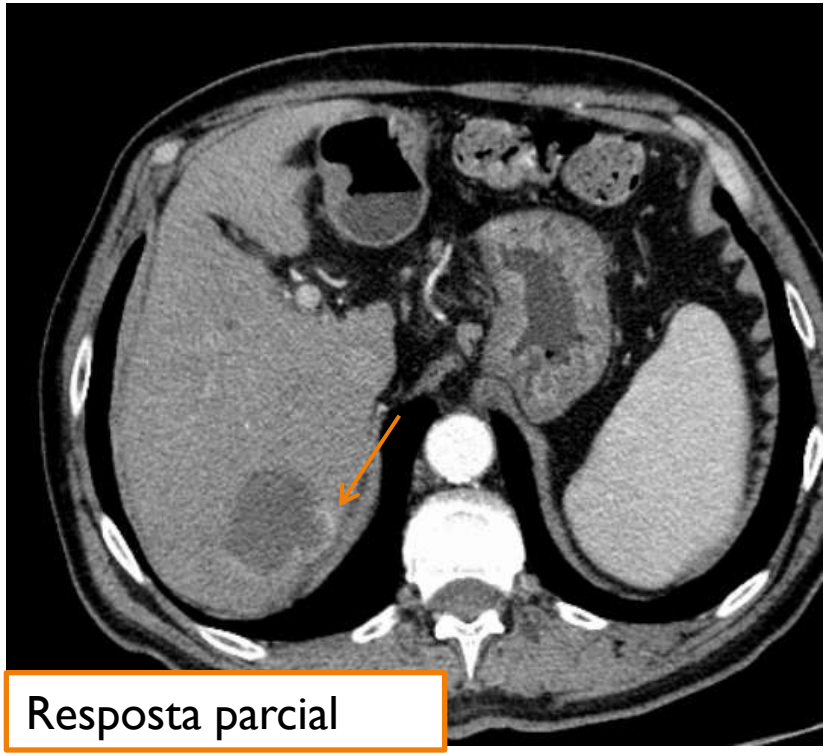
# Experiência no Serviço:

- ***Desde 2000:***
  - Cerca de 500 procedimentos de quimioembolização hepática;
- Em 2013 (até setembro):
  - Realizados cerca de 40 procedimentos;
  - Grande parte para o tratamento de CHC.

# TACE - DEB

- Exemplos do Serviço – caso 1:

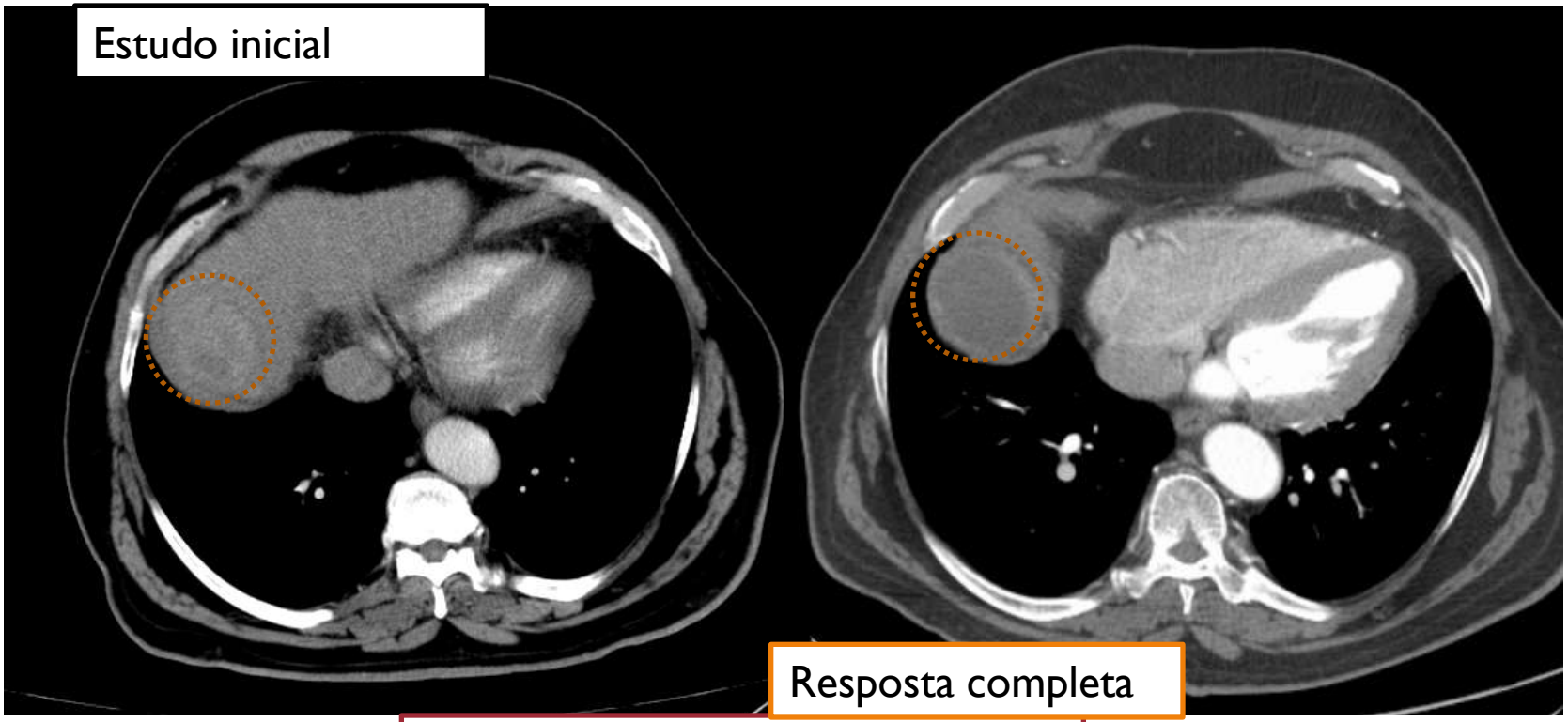
11/09/2013




11/10/2013

# TACE - DEB

- Exemplos do Serviço – caso 2:



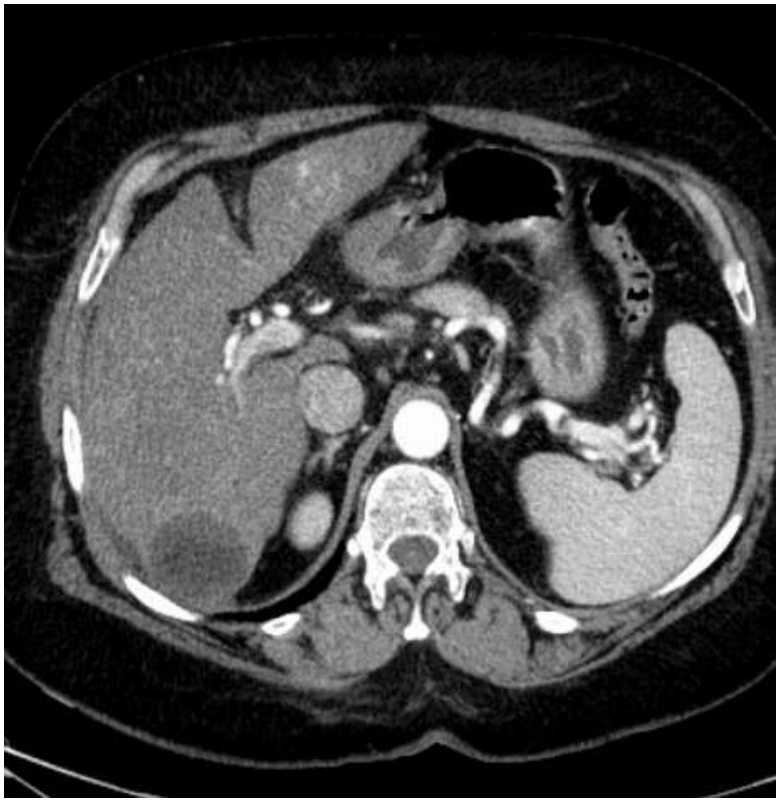

03/11/2011 – Quimioembolização

01/02/2012

# TACE - DEB

- Exemplos do Serviço – caso 3:

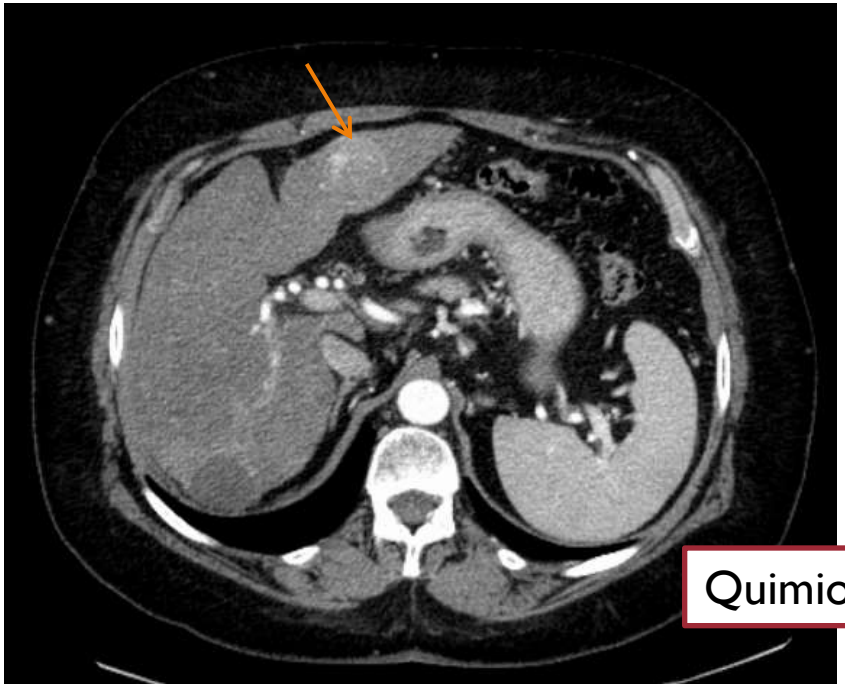
14/11/2012



19/12/2012

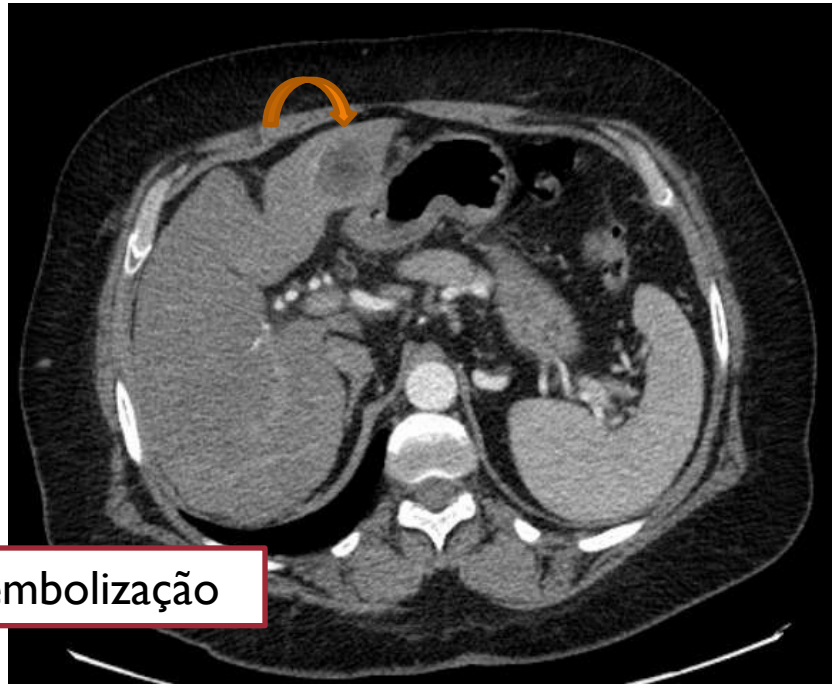
# TACE - DEB

- Exemplos do Serviço – caso 3:



23/03/2013

Quimioembolização

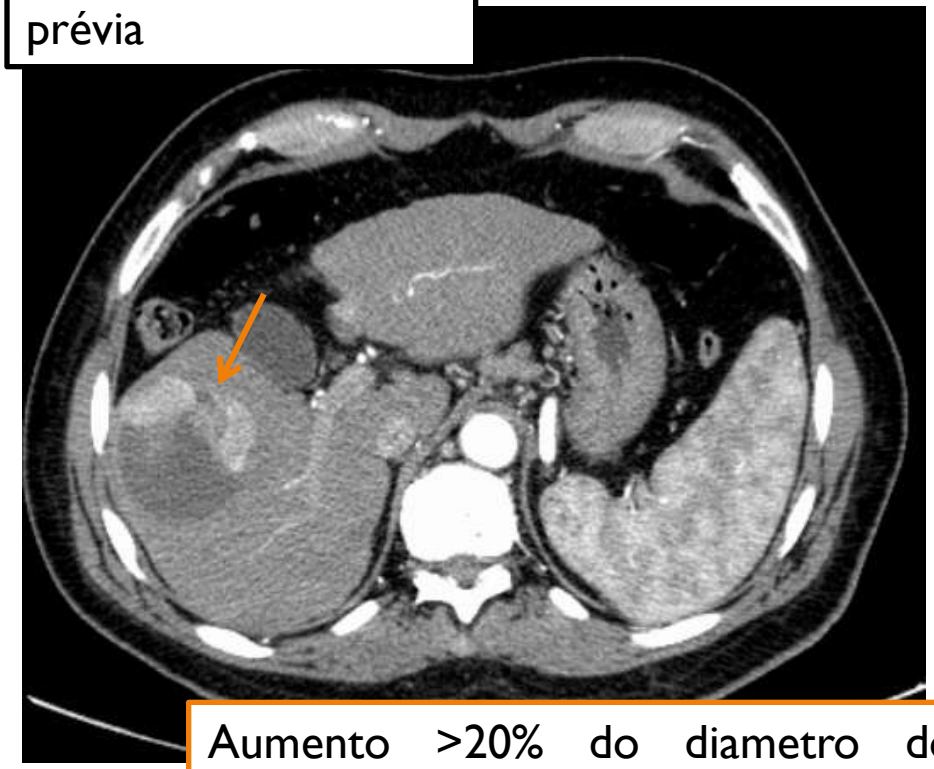


29/05/2013

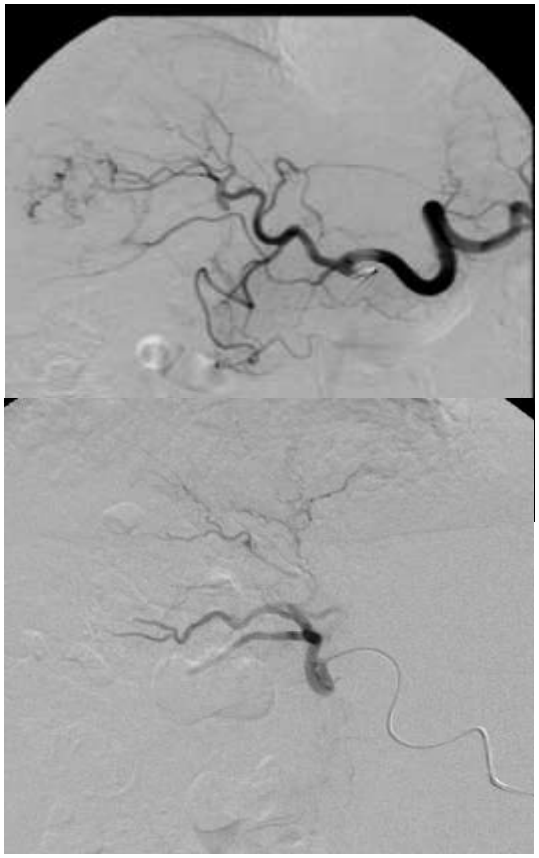
# TACE - DEB

- Exemplos do Serviço – caso 4:

Quimioembolização prévia



Aumento >20% do diametro do tumor viável – progressão da doença.



# Conclusões

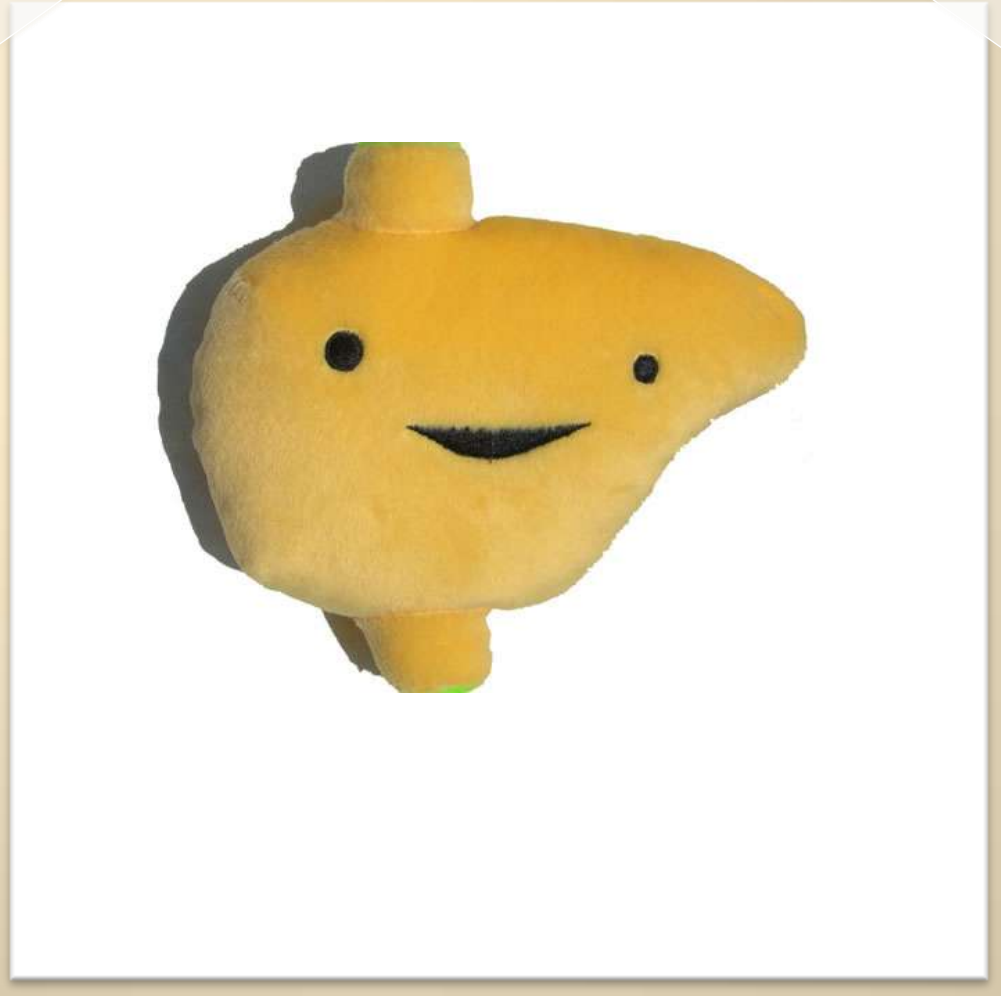
- A quimioembolização é o tratamento de primeira linha no estadio intermédio (estadio B - BCLC) –assintomático com doença multinodular, sem padrão invasão;
- O uso de microesferas carregadas com fármacos apresenta menos efeitos sistémicos e melhor resposta anti tumoral;
- O procedimento implica a cateterização o mais seletiva possível da artéria nutritiva tumoral;
- Este procedimento é relativamente seguro com uma boa taxa de resposta;
- O seguimento deve ser efetuado com TC ou RM (intervalos 1, 3, 6 meses/anualmente), com avaliação segundo os critérios mRECIST.

# Bibliografia


- European Association for the Study of the Liver. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma, Journal of Hepatology 2012 vol. 56 j 908–943;*

- Wiggermann P et al, *Transarterial Chemoembolization of Child-A hepatocellular carcinoma: Drug-eluting bead TACE (DEB TACE) vs. TACE with Cisplatin/Lipiodol (cTACE),* Med Sci Monit. 2011; 17(4): CR189–CR195;

- Shashi Bala Paul et al, Trans-arterial chemoembolization (TACE) in patients with unresectable Hepatocellular carcinoma: Experience from a tertiary care centre in India. Indian J Radiol Imaging. 2011 Apr-Jun; 21(2): 113–120;



**Obrigada**