

Metástasis en *clivus* de hepatocarcinoma asociado a quimioembolización transarterial hepática

Ana Escarda^a, Pere Vaquer^a, Lucía Bonet^a, Salvador Miralbé^b, Cristina Gómez^c y Antoni Obrador^a

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^bServicio de Radiología. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

^cServicio de Anatomía Patológica. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. España.

RESUMEN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la quinta causa de cáncer en el mundo, con una incidencia creciente. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento han mejorado su pronóstico. La quimioembolización transarterial (QET) es una opción terapéutica válida para pacientes no candidatos a tratamientos curativos, que ha demostrado mejorar la supervivencia. Las complicaciones asociadas a la QET son frecuentes y, en ocasiones, graves. El síndrome postembolización es la complicación más frecuente. El absceso hepático, la pancreatitis, la colecistitis, la formación de biloma, la isquemia intestinal, la úlcera gastroduodenal y el fallo hepático son complicaciones menos frecuentes. Recientemente, se ha descrito un aumento en la incidencia de metástasis a distancia en pacientes que previamente recibieron QET. Las metástasis extrahepáticas más frecuentes del CHC se dan en pulmón, ganglios abdominales, sistema óseo y glándulas suprarrenales. Las metástasis cerebrales y, concretamente en *clivus*, son excepcionales. El caso que presentamos es el de un paciente afectado de CHC al que, tras recibir varias sesiones de QET, se le diagnostica metástasis en *clivus*.

CLIVUS METASTASIS FROM HEPATOCARCINOMA ASSOCIATED WITH TRANSARTERIAL HEPATIC CHEMOEMBOLIZATION

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer in the world, and its incidence has increasing in the latest years. Recent advances in both, diagnosis and treatment, have improved the prognosis. Transarterial chemoembolization (TACE) is a therapeutic option, valid for patients who are not candidates for curative treatments, which has demonstrate to improve survival. Complications of TACE are very frequent and often severe. Postembolization

syndrome is extremely frequent. Liver abscess, acute pancreatitis, acute cholecistitis, biloma, intestinal ischemia, gastroduodenal ulcerations and liver failure, are less frequent complications. Recently, it has been described an increasing risk of distant metastasis after transarterial chemoembolization. Most frequent metastasis are in the lung, abdominal lymph nodes, bone, and suprarenal glands. Metastases in nervous system, especially in *clivus*, are rarely. We report the case of a patient with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization who was diagnosed with metastasis in *clivus*.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el quinto tumor más frecuente en el mundo, con una incidencia que va aumentando en los últimos años. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento han mejorado su pronóstico. Las metástasis más frecuentes son en pulmón, ganglios abdominales, sistema óseo y glándulas suprarrenales. Las metástasis en el sistema nervioso central y en concreto en el *clivus* son excepcionales. Recientemente, se ha descrito un aumento de las metástasis a distancia en los pacientes que han sido tratados con quimioembolización transarterial (QET). Presentamos el caso de un paciente afectado de CHC sometido a varias sesiones de QET y diagnosticado de metástasis en el *clivus*.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Paciente varón de 54 años, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial, diabetes mellitus no insulino dependiente y cirrosis hepática criptogénica conocida desde 5 años antes, es diagnosticado en febrero de 2001, por técnicas de imagen y estudio histológico, de carcinoma hepatocelular. El tumor estaba localizado en el segmento hepático VII-VIII, tenía un tamaño de 8 × 6 × 8 cm de diámetro, y presentaba a su alrededor pequeños nódulos satélites. Del estudio analítico realizado destacaba: hemoglobina, 13 g/dl; hematocrito, 39%; plaquetas, 150.000/μl; tiempo de protrombina, 80%; bilirrubina total, 1,2 mg/dl; AST, 100 U/l; ALT, 60 U/l; GGT, 390 U/l; FA, 432 U/l; albúmina, 35,6 g/l, y alfafetoproteína, 70 ng/ml. La hemodinámica hepática mostró un gradiente de presión portal de 6 mmHg. El paciente no había presentado descompensaciones hasta el momento y mantenía un *performance status test* de 0.

Correspondencia: Dra. A. Escarda Gelabert.

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Son Dureta. Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. Baleares. España.

Correo electrónico: anaescarda@hotmail.com

Recibido el 7-11-2005; aceptado para su publicación el 31-1-2006.

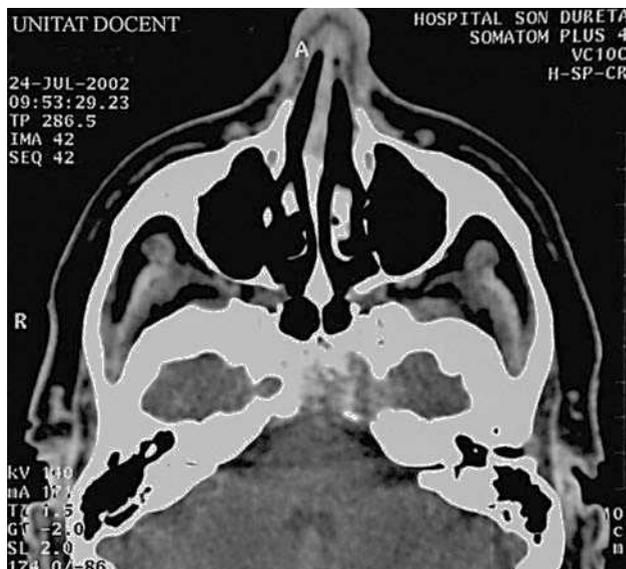


Fig. 1. Tomografía computarizada craneal sin contraste. Se observa la erosión ósea a nivel del clivus.

Ante los resultados de las pruebas realizadas, se decidió iniciar tratamiento paliativo mediante quimiembolización transarterial (QET). Se practicaron 4 sesiones periódicas de QET en el intervalo de un año, y se obtuvo una respuesta parcial, con persistencia de la captación hipervascular en la periferia del tumor, evaluado mediante arteriografía. Cuatro meses después de la última sesión de QET, el paciente comenzó con cefalea hemisferal izquierda, resistente a analgesia, coincidente con diplopía y visión borrosa. En el examen oftalmológico destacaba la afectación del III y el VI par craneal izquierdo. Se realizó una tomografía computarizada (TC) de cráneo, y se observó una erosión ósea en el *clivus* (fig. 1). La resonancia magnética (RM) craneal confirmó una anomalía de señal del cuerpo esfenoidal y de convexidad del seno cavernoso izquierdo, compatible con lesión expansiva-infiltrativa (fig. 2). Posteriormente, se solicitó una gammagrafía ósea de cráneo, que mostró un foco anómalo de gran actividad osteoblástica en el *clivus* (fig. 3). Ante la sospecha diagnóstica de lesión ósea metastásica, se procedió a la toma de biopsias de mucosa de seno esfenoidal, por vía transesfenoidal, y el resultado histológico fue positivo para metástasis de hepatocarcinoma (fig. 4). El paciente evolucionó desfavorablemente y falleció 4 meses más tarde en un centro sociosanitario.

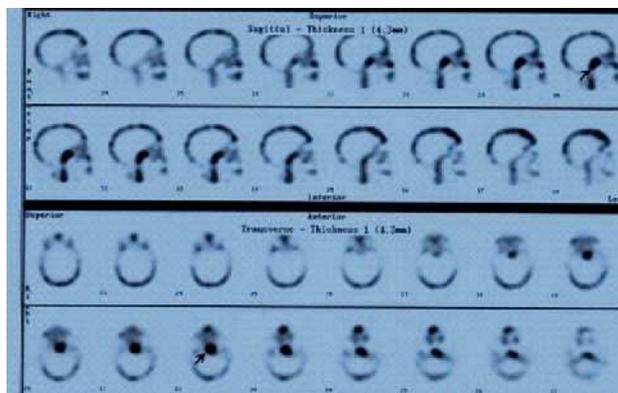


Fig. 3. Gammagrafía ósea. Foco anómalo de gran actividad osteoblástica en clivus.

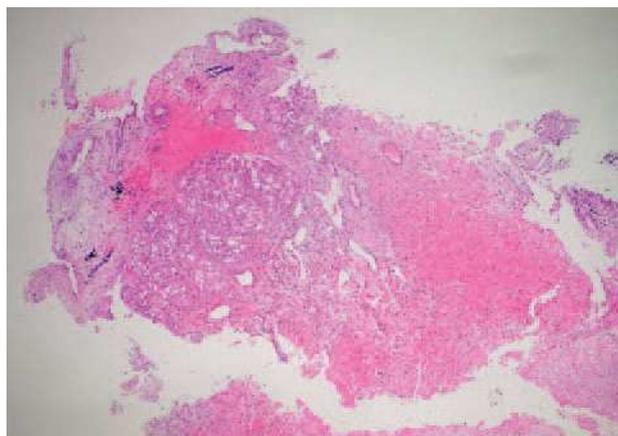


Fig. 4. Biopsia de mucosa de seno esfenoidal. Se observan extensas áreas de necrosis hemorrágica de aspecto tumoral, con presencia en la periferia de células poligonales de amplio citoplasma que muestran microvacuolas o grandes vacuolas de esteatosis y con núcleos grandes vesiculosos con nucléolo prominente de aspecto hepatocítico. En algunas áreas forman un patrón nodular, rodeado de fibrosis con una red vascular prominente, y en algunas zonas se observan pequeños acúmulos verdosos compatibles con bilis.

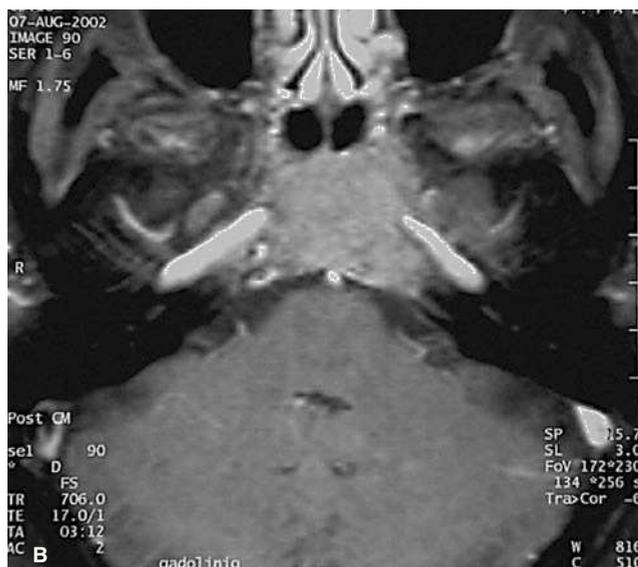


Fig. 2. Resonancia magnética craneal. A: corte sagital T1 sin gadolinio; se observa una lesión hiperintensa en el clivus. B: corte axial T1 Fat-Sat y gadolinio; se observa la captación marcada de la lesión.

DISCUSIÓN

El CHC es una neoplasia con una incidencia creciente en todo el mundo¹. En la actualidad es la quinta causa de cáncer en el mundo y la tercera causa de muerte relacionada con cáncer². En la mayoría de las ocasiones, este tumor se desarrolla en pacientes con cirrosis hepática, en quienes es la primera causa de mortalidad. El diagnóstico precoz es crucial para la aplicabilidad de tratamientos curativos, que son la única posibilidad de aumentar la expectativa de vida de estos pacientes. El pronóstico de los pacientes con CHC depende del estadio tumoral, el grado de insuficiencia hepatocelular, el estado general y el tratamiento aplicado. A pesar de recientes avances en el diagnóstico precoz del CHC, sólo un 30% de los pacientes con CHC son subsidiarios de un tratamiento con intención curativa³. Entre estos tratamientos se encuentran la resección quirúrgica, el trasplante ortotópico hepático (TOH) y los tratamientos percutáneos. Recientemente se ha desarrollado una nueva clasificación pronóstica del CHC que permite la elección de la mejor terapia posible para cada paciente⁴. Según esta clasificación pronóstica, los pacientes con tumores multinodulares asintomáticos (estadio B, clasificación pronóstica BCLC) son tributarios de quimioembolización. La quimioembolización transarterial es una opción terapéutica válida para pacientes asintomáticos con tumores no resecables, cuando no es posible aplicar terapias percutáneas por su tamaño, su localización o la presencia de lesiones multifocales y cuando la vena porta es permeable y la función hepática está preservada.

La QET consiste en la inyección a través de la arteria hepática de agentes quimioterápicos (doxorubicina o cisplatino) asociados a lipiodol, seguido de la embolización con partículas de *gel foam*. El lipiodol es un medio de contraste oleoso que se concentra selectivamente dentro del tumor y permanece en el durante varias semanas o meses. La administración de agentes quimioterápicos unidos a este medio determina una mayor concentración del fármaco y un mayor tiempo de contacto con el tumor. Este procedimiento produce una isquemia en el área tumoral hipervascularizada y la consiguiente necrosis, lo que reduce la progresión tumoral⁵. La embolización arterial mediante distintas sustancias consigue una respuesta parcial (necrosis > 50%), entre el 20 y el 60% de los casos⁶. La eficacia de la QET en el tratamiento del CHC no resecable ha sido evaluada en diferentes estudios⁶⁻⁸. En un metaanálisis realizado por el grupo Barcelona-Clinic-Liver Cancer⁹, donde se analizaron 14 estudios aleatorizados y controlados, se observó una mejoría significativa en la supervivencia a los 2 años en el grupo de pacientes con CHC no resecable, tratado mediante QET, comparado con el grupo control que habían recibido tratamiento conservador. Actualmente es la primera opción aceptada para el tratamiento de tumores irresecables que consigue un aumento en la supervivencia de los pacientes tratados¹⁰.

La complicación más frecuente asociado a la QET es el síndrome postembolización, que se caracteriza por dolor abdominal, fiebre y vómitos. Las complicaciones mayo-

res son menos frecuentes y entre ellas se encuentran el absceso hepático, la pancreatitis, la colecistitis, la formación de biloma, la isquemia intestinal, las úlceras gastroduodenales y el fallo hepático, todas ellas relacionadas con una disminución del flujo sanguíneo y con la cirrosis avanzada. Otras complicaciones excepcionales que se han asociado a la QET han sido la aparición de embolias pulmonares y cerebrales de lipiodol^{11,12}. Diversos estudios han evaluado de forma retrospectiva la incidencia de metástasis a distancia de CHC en pacientes sometidos a QET, y observaron un aumento significativo de la incidencia en estos pacientes^{13,14}. Bonfil et al¹⁵ indicaron que la necrosis tumoral producida después de la quimioembolización transarterial favorece la diseminación hematológica del tumor primario, como consecuencia de la lisis celular y la lesión endotelial de los vasos sanguíneos producida por los agentes quimioterápicos. En una revisión realizada por Liou et al¹⁶, donde se evaluaba el aumento de riesgo de metástasis pulmonares de HCC en pacientes sometidos a QET, se observó una incidencia significativamente mayor en los pacientes sometidos a QET que en los pacientes a los que no se había aplicado dicho tratamiento, sin diferencias significativas entre los 2 grupos en cuanto a sexo, edad, tamaño del tumor, características del tumor, presencia de cirrosis y clasificación de Child-Pugh. Los factores asociados a una mayor predisposición en los enfermos sometidos a quimioembolización fueron los tumores únicos de más de 10 cm, los multinodulares de más de 5 cm, o los difusos, la trombosis de la vena porta intrahepática, los *shunt* arteriovenosos y la necrosis tumoral incompleta, especialmente con un área necrótica > 50%. Las metástasis extrahepáticas más frecuentes del CHC son en pulmón, ganglios abdominales, sistema óseo y glándulas suprarrenales y la mayoría se producen en tumores con estadio avanzado¹⁷. Las metástasis cerebrales son excepcionales. Recientemente se han descrito varios casos de metástasis a distancia en localizaciones atípicas como en la calota craneal y la cresta ilíaca¹⁸, e incluso como primera manifestación del CHC¹⁹. Kim et al²⁰ evaluaron retrospectivamente una serie de 19 pacientes con metástasis de hepatocarcinoma en el sistema nervioso, de los que 7 se localizaban en el cerebro, 11 en la médula espinal y 1 en el *clivus*. Karamouzis et al²¹ publicaron un caso de metástasis de hepatocarcinoma en la glándula pituitaria y Tanabe et al²² presentaron 2 casos de metástasis cerebrales de hepatocarcinoma, en un niño de 15 años y en un paciente de 65 años.

Los avances en el diagnóstico y el tratamiento del CHC han mejorado el pronóstico y han cambiado el significado clínico de las metástasis. Consideramos de interés el caso que presentamos por la localización excepcional de la metástasis en el *clivus* y por la posible relación entre el tratamiento mediante QET y la aparición de dicha metástasis. La descripción de este caso debe hacer considerar la posibilidad de diseminación metastásica extrahepática en pacientes con CHC, incluso en localizaciones tan atípicas como la descrita, y sobre todo en pacientes que hayan sido tratados mediante QET. No obstante, consideramos

que son necesarios nuevos estudios prospectivos que evalúen la mayor incidencia de diseminación metastásica en pacientes con CHC que han sido tratados con QET.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bosch X, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis.* 1999;19:271-85.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the world cancer burden: GLOBOCAN 2000. *Int J Cancer.* 2001;94:153-6.
3. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329-38.
4. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in HCC. *Hepatology.* 2002;35:519-24.
5. Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 1995;332:1256-61.
6. Pelletier G, Ducreux M, Gay F, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. *J Hepatol.* 1998;29:129-34.
7. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35:1164-1171.
8. Llovet JM, Real MI, Montanya X, et al. Arterial embolization, chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1734-9.
9. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37:429-42.
10. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2003;362:1907-17.
11. Yoo KM, Yoo BG, Kim KS, et al. Cerebral lipiodol embolism during transcatheter arterial chemoembolization. *Neurology.* 2004;63:181-3.
12. Tajima T, Honda H, Kuroiwa T, et al. Pulmonary complications alter artery chemoembolization or infusion via the inferior phrenic artery for primary liver cancer. *J Vasc Interv Radiol.* 2002;13:893-900.
13. Nakamura H, Hashimoto T, Oi H, et al. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 1989;170:783-6.
14. Vetter D, Wenger JJ, Bergier JM, et al. Transcatheter chemoembolization in the management of advanced hepatocellular carcinoma in cirrhosis: results of a Western comparative study in 60 patients. *Hepatology.* 1991;13:427-33.
15. Bonfil RD, Bustucabad OD, Ruggiero RA, et al. Tumor necrosis facilitate the appearance of metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 1988;6:121-9.
16. Liou TC, Shih SC, Kao CR, et al. Pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma associated with transarterial chemoembolization. *J Hepatol.* 1995;23:563-8.
17. Katyal S, Oliver JH, Peterson MS, et al. Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma. *Radiology.* 2000;216:698-703.
18. Miquel M, Masnou M, Domènech E, et al. Presentación atípica de metástasis a distancia de hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:626-8.
19. Jericó C, Sorli ML, Pedro-Botet J. Masa paravertebral como primera manifestación de un hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:69-70.
20. Kim M, NA DL, Park SH, et al. Nervous system involvement by metastatic hepatocellular carcinoma. *J Neurocol.* 1998;36:85-90.
21. Karamouzis MV, Melachrinou M, Fratzoglou M, et al. Hepatocellular carcinoma metastasis in the pituitary gland: a case report and review of the literature. *J Neurocol.* 2003;63:173-7.
22. Tanabe H, Kondo A, Kinuta Y, et al. Unusual presentation of brain metastasis from hepatocellular carcinoma. Two case reports. *Neurol Med Chir.* 1994;34:748-53.