

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Terapia puente en hepatocarcinoma y quimioembolización intraarterial selectiva de arteria parasitaria

Carlos Enrique Rojas-Marín^a, Esteban Ramírez-Centeno^{a,*}, Eunice Alejandra Lara-García^a, Luis Alfonso Rodríguez-Palomares^a, Janin Sebastián-Huerta^a y Alejandro Eduardo Padilla-Rosciano^b

^a Departamento de Radiología e Imagen, División de Radiología Intervencionista, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

^b Departamento de Cirugía de Tubo Digestivo y Tumores Hepato-pancreato-biliares, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma;
Quimioembolización;
Tratamiento neoadyuvante;
Resección quirúrgica;
Respuesta al tratamiento;
Cateterización;
México.

Resumen El carcinoma hepatocelular es la 3^º causa de muerte en el mundo, siendo la 5^º en el hombre y la 7^º en mujeres, provocando aproximadamente 696,000 muertes en el 2008¹, por lo que su manejo ha cobrado especial importancia.

Los factores de riesgo más comúnmente asociados son: la infección con virus de la hepatitis B o C (VHB, VHC) -esto principalmente en países en vías de desarrollo-, la presencia de cirrosis y la exposición a aflatoxinas; siendo las más comúnmente encontradas la cirrosis y serología positiva para VHC y VHB como factor de riesgo, con un pico en su incidencia hacia la 5^º década de la vida².

El tratamiento de elección es la resección quirúrgica, sin embargo sólo un 20%-30% de los hepatocarcinomas al momento de su diagnóstico pueden ser llevados a resección quirúrgica, dejando un 70%-80% de los tumores en etapas donde su manejo es por métodos intervencionistas, quimioterapia o paliativos.

Presentamos un caso que cobra relevancia al presentarse en una paciente femenina de 24 años de edad, con un hígado sano y serologías negativas para VHB y VHC, co tumor irresecable al diagnóstico por su tamaño, por lo que se decide quimioembolización intraarterial (QEIA) neoadyuvante, como terapia puente para resección posterior a ésta; es importante mencionar que durante las sesiones de QEIA, el tumor desarrolló aporte nutricio por rama colateral de la arteria mesentérica superior con alta dificultad técnica para su canalización, por presentar un ángulo de 45° en dirección cefálica inmediatamente después de su emergencia.

* Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: 5628 0400/5655 1055. Celular: 442 28 12 536. Fax: 5573 4651. Correo electrónico: esterami@hotmail.com (Esteban Ramírez-Centeno).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma; Chemoembolization; Neoadjuvant treatment; Surgical resection; Treatment Response; Catheterization; Mexico.

Bridging therapy in hepatocellular carcinoma and selective intraarterial chemoembolization of parasitic artery

Abstract Hepatocellular carcinoma is the third leading cause of death worldwide, being the fifth in men and the seventh in women, causing about 696,000 deaths in the 2008, so their treatment has become especially important.

The risk factors more commonly associated with infection are hepatitis B or C virus (HBV, HCV), this mainly in developing countries, the presence of cirrhosis and exposure to aflatoxin, being the most commonly encountered cirrhosis and positive serology for HCV and HBV as a risk factor, with a peak in incidence into the 5th decade of life.

The treatment of choice is surgical resection, however only 20%-30% of hepatocellular carcinomas at the time of diagnosis can be leaded to surgical resection, leaving a 70%-80% of tumors in phases where treatment is by interventional methods, chemotherapy or palliative.

In this context we present a case of a 24-years-old female patient, with a large hepatocellular carcinoma, with non-cirrhotic liver and negative HBV and HVC serology, no candidate to surgery, who was treated with trans-arterial chemoembolization. It is important to mention that during the TACE sessions the tumor developed nutritional contribution by a collateral branch of the superior mesenteric artery with high technical difficulty approach because of a cephalic direction angle of 45° immediately after its origin.

Introducción

El hepatocarcinoma es una de las neoplasias más comunes a nivel mundial, presentándose como la 5^o causa de cáncer más frecuente en hombres y la 7^o en mujeres, convirtiéndolo en la 3^o causa de muerte a nivel mundial¹. El subtipo histológico más común es el carcinoma hepatocelular con un 70% a 80% de todos los casos reportados²; en México en el registro del 2008, se reportaron 1,396 muertes por tumor primario de hígado, según el perfil epidemiológico de los tumores malignos en México del 2011³, siendo el dolor abdominal el síntoma más frecuente, el cual se presenta hasta en el 74% de los pacientes. La α-fetoproteína (AFP) en el carcinoma hepatocelular suele tener cifras mayores de 20 ng/dL, aunque actualmente la elevación de este marcador no se considera diagnóstico, se debe tomar en cuenta cuando tiene cifras mayores a 200 ng/dL; es importante tener en cuenta que el 20% de los hepatocarcinomas no presenta elevación de ésta y en el 66% de los menores de 4 cm presentan cifras inferiores a 20 ng/dL⁴. Existe cierto predominio por el lado izquierdo del hígado, con un tamaño promedio a la presentación entre 3 y 27 cm.

Por imagen, el estudio de elección debe ser multifásico/dinámico (tomografía computada TC o resonancia magnética RM), en donde lo podemos observar: focal, nodular o difuso, el cual va a tener un refuerzo predominante en la fase arterial con un lavado rápido; en lesiones pequeñas puede ser un refuerzo homogéneo y en las de mayor tamaño presenta un refuerzo en patrón de mosaico. Hay que recordar que es importante tener el estudio multifásico para su correcta caracterización, ya que se podría confundir con otras lesiones⁵.

El tratamiento de elección es la cirugía, por lo que la resecabilidad con obtención de márgenes libres es un factor pronóstico predominante, teniendo una tasa de resecabilidad del 37% al momento de su diagnóstico⁶. En pacientes con resección quirúrgica completa, la sobrevida a 5 años

es de 37%-56%, a diferencia de los que no son resecables con una sobrevida a 5 años del 0% y una sobrevida media de 12 meses⁷. Existen pocos estudios de tratamientos con quimioterapia y radioterapia con resultados no concluyentes, sin demostrar respuestas significativas al tratamiento^{6,7}. Para pacientes irresecables tratados con trasplante hepático refieren sobrevidas a uno, 5 y 10 años de 63%, 38% y 25%, respectivamente⁸.

Está bien demostrada la utilización de la escala de Barcelona para manejo y estadificación del hepatocarcinoma, donde se le da un papel fundamental al manejo por radiología intervencionista desde el estadio inicial A al estadio intermedio B, los cuales son manejados mediante ablación por radiofrecuencia (ARF) y quimioembolización intraarterial selectiva (QEIA), respectivamente, demostrando una sobrevida del 50%-70% a 5 años para el primer método y de 20%-40% a 3 años para el segundo⁸. También estas terapias tienen un papel en los candidatos a trasplante hepático, ya que el 30% de los pacientes en lista de espera suelen progresar antes del trasplante y en ellos se ha recomendado ARF o QEIA para mantenerlos dentro de criterios⁹ o bien, en otros casos, permite llevar a pacientes a criterios de trasplante (Milán o San Francisco), a lo que se conoce con el nombre de “terapia puente”.

Presentación del caso

Femenino de 24 años de edad, la cual inicia su padecimiento un año 7 meses antes del ingreso al Instituto, con malestar abdominal y reflujo esofagogastrico, realizándose ultrasonido (fuera de nuestro Hospital) el 22/11/2011, el cual reporta masa hepática, por esto el 29 de noviembre se somete a biopsia con tru-cut, encontrándose un reporte histopatológico de hepatocarcinoma con cifras de AFP de 3,489 ng/dL, por lo que es referida a esta Institución para tratamiento. Es importante mencionar que la paciente era previamente sana, sin antecedentes de alcoholismo y serología positiva

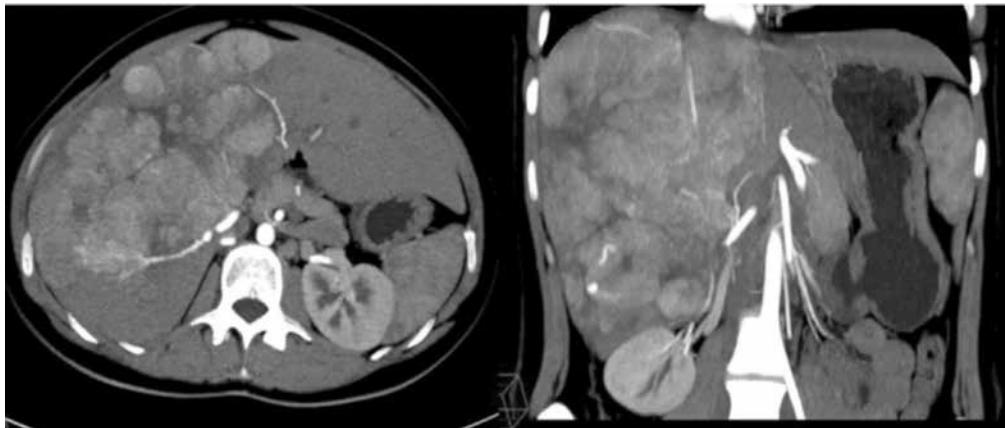


Figura 1 Tomografía computada en fase arterial, corte axial y reconstrucción multiplanar coronal, donde se observa tumor que abarca casi la totalidad del lóbulo hepático izquierdo, con importante aporte vascular dependiente de la arteria.

para VHB/VHC, sin antecedentes de colangitis esclerosante o cirrosis biliar primaria, lo cual incrementa la importancia de reportar este caso por tratarse de un carcinoma hepatocelular sobre un hígado sano en paciente joven (fig. 1).

El día 12/01/2012 es valorada en sesión interdepartamental por la Unidad Funcional de Gastroenterología, donde se decide tratamiento con QEIA por el Servicio de Radiología Intervencionista de esta Institución, como tratamiento neoadyuvante para búsqueda de reducción del tamaño tumoral y en un segundo tiempo llevar acabo la resección quirúrgica.

El manejo realizado por el Servicio de Radiología Intervencionista fue con 8 sesiones de QEIA, ejecutadas de 18/01/12 al 08/06/13. Las 5 primeras llevadas a cabo con un lapso entre cada una de 2 meses, la 6° a los 5 meses, la 7° a los 3 meses y la 8° al mes de la sesión previa. En las 4 primeras sólo se inyectó mezcla de doxorrubicina con contraste hidrosoluble no iónico (porque no había lipiodol en el país), en las subsecuentes se utilizó mezcla de doxorrubicina con lipiodol a concentraciones de 1:1; desde la 6° sesión se identifica rama parasitaria dependiente de la arteria mesentérica superior, la cual tiene un ángulo aproximado de 45° posterior a su emergencia, lo cual hace difícil en el aspecto técnico, su canalización super selectiva, lográndose finalmente hasta el 8° intento mediante la técnica de tandem; la evolución de la paciente y técnica se describe a continuación.

El 18/01/2012 se realiza la primera sesión de QEIA, se hace con apoyo de anestesiología, bajo sedación consciente. Con Angiocath™ 16G se punciona arteria femoral común, con técnica de Seldinger, a través del cual se avanza guía hidrofílica 0.035" de 150 cm, para colocación de introductor 5Fr; se avanza catéter Cobra C2 de 4Fr y se canula troncocelíaco, donde se realiza disparo angiográfico de control observando la arteria esplénica, la hepática común y propia, así como sus ramas derecha e izquierda. El catéter se avanza para canular la arteria hepática derecha, desde donde se realiza otro disparo angiográfico de control y se encuentra trifurcación de la arteria, 2 de estos vasos van hacia los segmentos superiores y uno hacia los inferiores,

observando zonas de reforzamiento arterial nodular en prácticamente todo el lóbulo hepático derecho, por lo que se decide embolizar desde este sitio. Se realiza mezcla de doxorrubicina liofilizado 50 mg con 10 mL de material de contraste hidrosoluble, no iónico y se inyecta bajo control fluoroscópico para valorar reflujo; posteriormente se preparan micropartículas de alcohol polivinílico de 350-500 micras, mezcladas con medio de contraste hidrosoluble no iónico y se inyecta bajo control fluoroscópico para valorar reflujo; se administran 2 frascos de partículas hasta que se evidencia flujo lento a través de los vasos más proximales a la arteria hepática derecha, y presencia de reflujo a través del catéter. Se realiza disparo de control y se observa permeable la arteria hepática derecha y la porción más proximal de los 3 vasos que emergen de la misma, sin observar tinción tumoral en este momento. En el control desde el eje celíaco se corrobora la permeabilidad de la hepática izquierda, gástrica y esplénica, dando por terminado el procedimiento (figs. 2 y 3).

El 28/02/2012 en estudio de control se observa una reducción inferior al 20% del tamaño tumoral, con hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo. Por lo cual se vuelve a valorar por la Unidad Funcional de Gastroenterología de la Institución, considerando a la paciente candidata a otra QEIA, la cual se realiza después de 5 semanas utilizando la misma técnica antes descrita.

Se realiza tomografía de control a los 2 meses del tratamiento, donde se observa disminución en su diámetro máximo de un 35% aproximadamente, así como incremento en las zonas de necrosis intralesionales en relación a respuesta parcial al tratamiento; por lo que se realiza el mismo procedimiento 2 veces más hasta completar 4 sesiones de QEIA, logrando una disminución del 30% del volumen tumoral con zona de necrosis central de predominio hacia lóbulos superiores; mostrando enfermedad estable en el estudio de control de la segunda quimioembolización, en la cual a su vez se encontró rama parasitaria dependiente de la arteria mesentérica inferior, la cual no se había identificado en los estudios previos y que no fue posible canular por su angulación en ese momento. Se planteó la posibilidad de intento



Figura 2 Sustracción digital con canalización selectiva de ramas de la arteria hepática derecha, la cual muestra importante reforzamiento tumoral.

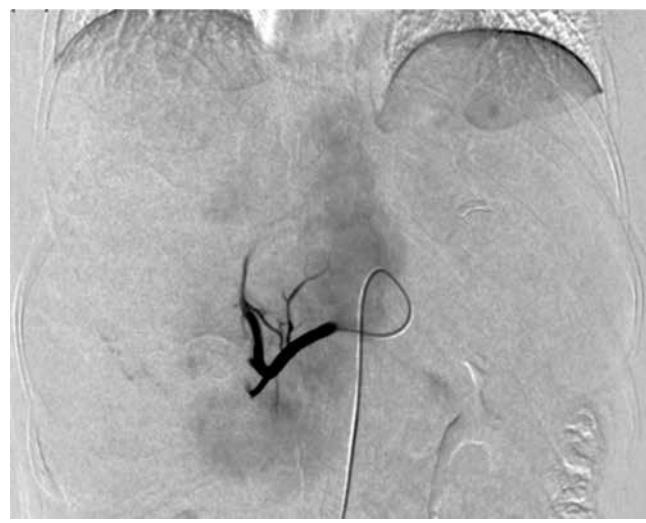


Figura 3 Sustracción digital, con disparo de control tras la primera sesión de QEIA, donde se observa canalización selectiva de ramas arteriales dependientes de la arteria hepática derecha con oclusión de las ramas arteriales tumorales principales.

de resección quirúrgica y/o ligadura de arteria nutricia parasitaria, la cual es llevada a cabo a los 30 días; sin embargo durante el intento de resección quirúrgica el tejido hepático se muestra friable con facilidad al sangrado, por lo que se suspende cirugía y se decide manejo en un segundo tiempo por intervención (fig. 4).

A los 5 meses de la última sesión de QEIA se realizan 2 más, espaciadas por 3 meses, donde se observó nuevo aporte vascular tumoral dependiente de la arteria hepática izquierda la cual fue embolizada en ese momento, además de identificar arteria parasitaria dependiente de la mesentérica superior, a la cual no se logra su canalización en ninguna de estas sesiones por presentar un ángulo de 45° en dirección cefálica a su emergencia; se decide canalización súper selectiva en un segundo tiempo, utilizando técnica coaxial con cateterización selectiva de su ostium con catéter Cobra C2 4Fr, para posterior avance de microcatéter 2Fr, con lo que se logra su canalización súper selectiva para la inyección de doxorrubicina mezclada con lipiodol® a concentración de 1:1 para su embolización, seguido de micropartículas de alcohol polivinílico de 350-500 micras.

Actualmente, la paciente se encuentra en espera de valorar respuesta a tratamiento para un segundo intento de resección quirúrgica; en estudios de control con respuesta al tratamiento y sin evidencia de actividad tumoral a distancia, con una sobrevida de 20 meses a la fecha, encontrándose la paciente asintomática, con un ECOG de 0 y pruebas de función hepáticas normales; cabe mencionar la disminución de la AFP, esto en relación a datos de buen pronóstico (figs. 5 y 6).

Discusión

Como hemos mencionado, el hepatocarcinoma es la 3^º causa de muerte a nivel mundial, siendo la 5^º neoplasia más común en hombres y la 8^º en mujeres¹, usándose como tratamiento de elección la resección quirúrgica, sin embargo

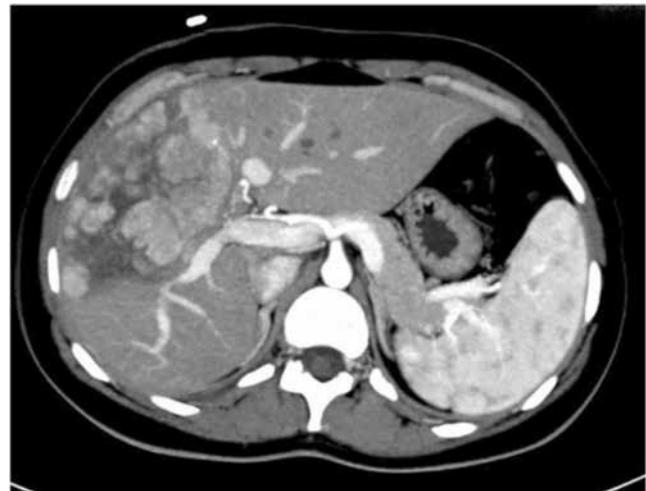


Figura 4 Tomografía computada en corte axial obtenida en una fase portal, donde se observa respuesta al tratamiento tras la segunda sesión de QEIA.

solamente el 20% al 30% de éstos, es resecable al momento de su diagnóstico.

La paciente reportada por las características clínicas y del tumor, se clasificó como una etapa B de Barcelona (no candidata a cirugía), por lo que se decidió el manejo por QEIA, demostrando respuesta parcial al tratamiento, durante un lapso de 17 meses; actualmente asintomática. La importancia de este caso radica no sólo en las características del paciente: joven, previamente sana, sin antecedentes de importancia, sino también en las características del tumor: carcinoma hepatocelular (no fibrolamellar) y en el hecho de



Figura 5 Secuencia de imágenes donde, de izquierda a derecha, se observa canalización selectiva de mesentérica superior, observándose rama parasitaria hacia el tumor, la cual irriga la parte inferior de éste; la segunda es una canalización súper selectiva con avance de microcatéter de la rama parasitaria con inyección de lipiodol mezclado con doxorrubicina; la última imagen es un disparo de control donde no se observa flujo en rama parasitaria.

que, aunque inicialmente no fue candidata a cirugía (por las características ya mencionadas con anterioridad del tumor), el plan de conseguir reducir el tamaño tumoral y hacerlo resecable no se ha desecharido. Al respecto a lo anterior, en el 2002 Chung-Mau Lo¹² en su revisión, demuestra que la utilización de la QEIA previa a la resección quirúrgica, disminuye la tasa de recurrencia del 47.6% contra 63.6% en pacientes que sólo se les practicó resección quirúrgica, con periodo libre de enfermedad de 47.6% contra un 27.3% a 10 años. Por ello, era imperativo lograr canular selectivamente esa rama colateral que se encontraba ahora irrigando de forma dominante al tumor. Lo que se pretende ilustrar con esto, no es sólo la colateralidad ya conocida que pueden tener los tumores de este tipo, sino además la necesidad de lograr embolizarlas para lograr mejorar la respuesta al tratamiento y quizás (como en este caso), convertir a la paciente en candidata a cirugía.

El hepatocarcinoma presentado es un tumor gigante el cual ocupa la totalidad del lóbulo hepático derecho, donde en este tipo de tumores, adyacentes a estructuras vecinas está reportada la presencia de ramas parasitarias dependientes de arterias contiguas como pueden ser las frénicas, gástricas, renales o mesentéricas, esto es de relevancia ya que el aporte vascular del tumor por una de estas ramas, compromete la respuesta al tratamiento al ofrecer un aporte vascular alterno al tumor. Las arterias parasitarias deben ser sospechadas tras la aplicación de contraste intraarterial sin observar la tinción tumoral competente, o tras la falta de respuesta al tratamiento¹⁰. Una opción a la angiografía es la utilización de angiotomografía con reconstrucciones multiplanares y la utilización de la herramienta de imágenes en máxima intensidad de proyección (MIP), las cuales ayudan al seguimiento de estructuras vasculares, una vez identificadas deben de ser embolizadas^{11,12}. En el caso presentado es importante remarcar la dificultad técnica a la embolización de la rama parasitaria dependiente de la arteria mesentérica, por presentar un ángulo aproximado de 45° en dirección cefálica después de su emergencia; recordando que la dirección de la arteria mesentérica superior es caudal formando un ángulo agudo con respecto a la aorta, lo cual hace



Figura 6 Reconstrucción multiplanar con máxima intensidad de proyección, de tomografía computada en fase arterial, donde se observa rama arterial parasitaria dependiente de la arteria mesentérica superior.

técnicamente difícil su cateterización, por lo que utilizamos un catéter Cobra C2 de 4Fr para la canalización del ostium, para el posterior avance de una microguiá a través de este, previamente montada en un microcatéter 2Fr, con lo que logramos la canalización súper selectiva de la arteria parasitaria para la inyección de la doxorrubicina con lipiodol y la inyección de micropartículas ya descritas; técnica que puede de ser realizada en casos similares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Consultado el 15 de junio de 2013. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancer/liver.asp>
2. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2009;35:147-154.
3. Consultado el 15 de junio de 2013. http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRARIAS/PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010.pdf.
4. Yukiyosi Kimura F, Lopera J. Quimioembolizacion Hepatica. En: Gimenez M, Guimaraes M, Oleaga J, et al (eds). Manual De Tecnicas Intervencionistas Guiadas Por Imagenenes. Buenos Aires: Journal; 2011. p. 59-69.
5. OliverJH 3rd, Baron RL. Helical biphasic contrast enhanced CT of the liver: technique, indications, interpretation, and pitfalls. *Radiology* 1996;201:1-14.
6. Valderrama Landaeta JL, Guermez Meza A, Albores Zuniga O, et al. Hepatocarcinoma fibrolamellar: A propósito de un caso y revisión de la literatura, *Revista Médica De La Extencion Portuguesa* 2007;24-28.
7. Arista-Nasar J, Gutierrez-Villalobos L, Nuncio J, et al. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in mexican patients. *Pathol Oncol Res* 2002;8:133-137.
8. Varela M, Sala M, Llovet JM, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: is there an optimal strategy? *Cancer treatment reviews* 2003;29:99-104.
9. Lopez PM, Villanueva A, Roayaie S, et al. Neoadjuvant Therapies for Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation: A Critical Appraisal. *Liver Transplantation* 2006;12:1747-1754.
10. Chung-Mau Lo, Henry Ngan, Wai-Kuen Tso, et al. Randomized Controlled Trial of Transarterial Lipiodol Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
11. Lopez PM, Villanueva A, Roayaie S, et al. Llovet: Neoadjuvant Therapies for Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation: A Critical Appraisal. *Liver Transplantation* 2006;12:1747-1754.
12. Hyo-Cheol Kim, Jin Wook Chung, Whal Lee, et al. Recognizing Extrahepatic Collateral Vessels That Supply HepatocellularCarcinoma to Avoid Complications of Transcatheter Arterial Chemoembolization. *Radiographics* 2005;25(1suppl):S25-S39.