



OBSERVACIÓN CLÍNICA

Larga supervivencia tras resección de metástasis craneal de hepatocarcinoma. Descripción de un caso y revisión de la literatura

Jordi Sánchez-Delgado ^{a,b,*}, Sonia Calzado ^c, Candelaria de Haro ^d, Montse Mas ^e, Mireia Miquel ^{a,b}, Meritxell Casas ^a, Mercedes Vergara ^{a,b}, Blai Dalmau ^a y Montserrat Gil ^a

^a Unidad de Hepatología, Servicio de Aparato Digestivo, Universitat Autònoma de Barcelona, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^c Servicio de Medicina Interna, Corporació Sanitària Parc Taulí, Sabadell, Barcelona, España

^d Unidad de Cuidados Intensivos, Corporació Sanitària Parc Taulí, Barcelona, España

^e Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Atención Primaria Badia, Barcelona, España

Recibido el 14 de septiembre de 2011; aceptado el 6 de noviembre de 2011

Disponible en Internet el 15 de diciembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma;
Cirrosis;
Supervivencia;
Metástasis craneal;
Metástasis
extrahepática;
Tratamiento de
metástasis

Resumen En los últimos años, gracias a los recientes avances en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC), se ha incrementado la expectativa de vida de los pacientes con esta neoplasia. A su vez, las metástasis extrahepáticas de estos tumores, antes descritas ocasionalmente, son ahora más frecuentes en la práctica clínica diaria. La decisión en cuanto al tipo de actitud activa o pasiva en relación con estas lesiones metastásicas resulta, en ocasiones, un gran dilema para el clínico.

Comentamos el caso de un paciente con CHC multifocal que presenta metástasis craneal de un tumor primario hepático y que, tras cirugía y radioterapia sobre la metástasis, presenta una supervivencia mayor a 3 años.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hepatocarcinoma;
Cirrosis;
Survival;
Cranial metastases;
Extrahepatic
metastases;

Long survival after resection of cranial metastases from hepatocellular carcinoma. case report and review of the literature

Abstract The life expectancy of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) has increased in the last few years due to recent treatment advances. However, extrahepatic metastases from tumors, previously described only occasionally, are becoming more frequent in clinical practice. The choice between an active or passive approach to these metastatic lesions can sometimes present clinicians with a difficult dilemma.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jsanchezd@tauli.cat (J. Sánchez-Delgado).

Treatment of metastasis

We discuss the case of a male patient with multifocal HCC and cranial metastasis from a primary liver tumor and who, after surgery and radiotherapy over the metastatic lesion, has survived for more than 3 years.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria maligna hepática más frecuente y afecta de forma casi exclusiva a los pacientes con cirrosis hepática, con una incidencia que varía entre el 3-6,5% anual por año de seguimiento, siendo la causa más frecuente de mortalidad en estos pacientes^{1,2}.

En estadios avanzados, el CHC suele metastatizar a diferentes territorios siendo los lugares más frecuentes los nódulos linfáticos regionales, los pulmones, las glándulas suprarrenales y los grandes vasos adyacentes al hígado. Las metástasis óseas (principalmente en columna vertebral, pelvis y costillas) son más infrecuentes. La supervivencia del CHC en estadio avanzado³, es decir, con metástasis extrahepáticas o invasión vascular, es de aproximadamente unos 8 meses en aquellos pacientes con insuficiencia hepato celular leve. En la actualidad, la única opción terapéutica aprobada para los pacientes con CHC avanzado es el tratamiento con sorafenib⁴⁻⁷. Los estudios han mostrado que el tratamiento con sorafenib podía aumentar la supervivencia en aproximadamente 3 meses respecto al grupo control.

En el pasado, la descripción de estas metástasis era puramente anecdótica y las manifestaciones clínicas del CHC eran las relacionadas con el tumor hepático. La supervivencia del paciente estaba condicionada por la progresión de tumor primario y el grado de insuficiencia hepática. No obstante, gracias a los recientes avances en el tratamiento del CHC se ha conseguido una mayor supervivencia y, como resultado, las metástasis a distancia se han convertido en un problema que merece una mayor atención.

Pocos estudios contemplan la realización de tratamiento específico dirigido a las metástasis extrahepáticas debido al potencial mínimo impacto que podría tener sobre la supervivencia del paciente.

Presentamos el caso de un paciente de 73 años, con cirrosis hepática por VHC diagnosticado de CHC multifocal con metástasis craneales que fue intervenido quirúrgicamente de las mismas en dos ocasiones y recibió radioterapia posquirúrgica con una supervivencia de más de 3 años.

Observación clínica

Paciente varón de 70 años, con antecedentes de hipertensión arterial, hiperreactividad bronquial, polipectomía de pólipos nasales, amigdalectomía y adenoidectomía. Fue diagnosticado de hepatitis crónica por VHC en 1997, sin que siguiese controles de forma regular. En noviembre de 2007, a raíz de una ecografía por dolor abdominal se detectaron varias lesiones ocupantes de espacio en ambos lóbulos hepáticos. La resonancia magnética (RM) hepática mostró

múltiples lesiones focales (algunas mayores de 3 cm) en ambos lóbulos hepáticos con características radiológicas indicativas de hepatocarcinoma. Dado que el paciente no presentaba datos clínicos ni analíticos de cirrosis hepática se procedió a realizar una biopsia hepática que confirmó el diagnóstico de CHC grado histológico 2 con patrón trabecular. Se consideró estadio B (intermedio) de la clasificación BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*)³ y se decidió realizar quimioembolización arterial en enero de 2008.

En febrero de 2008, previa a la realización de la segunda sesión de quimioembolización, el paciente consultó por la aparición de una tumoración de unos 3 cm en la zona frontal izquierda, blanda al tacto y adherida a planos profundos. En la radiografía simple de cráneo se objetivó imagen lítica en la zona frontoparietal izquierda. Se realizó una ecografía de partes blandas que mostró una tumoración sólida en tejido subcutáneo con afectación de la calota craneal compatible con proceso neoformativo. La punción-aspiración con aguja fina (PAAF) confirmó que se trataba de una metástasis de CHC.

Inicialmente, dada la extensión a distancia del tumor primario, se decidió iniciar tratamiento sistémico con sorafenib. A las pocas semanas el paciente presentó astenia intensa con anorexia y pérdida de peso que precisó ingreso hospitalario y que se relacionó con el inicio de sorafenib. El tratamiento fue retirado recuperándose ad integrum a los pocos días y negándose a reiniciar nuevamente el tratamiento. A los 10 meses del diagnóstico de la metástasis craneal, esta adquirió grandes dimensiones con una afectación importante de la calidad de vida del paciente en cuanto a la percepción de su aspecto físico. El paciente no presentaba cefalea ni déficit motor y/o sensitivo. La RM craneal mostraba la voluminosa lesión tumoral-metástásica ósea de calota craneal frontoparietal izquierda con extensión intracraneal-extradural frontal izquierda y signos de discreto efecto masa sin edema cerebral significativo ni infiltración cerebromeningea (figs. 1 y 2). De acuerdo con el paciente se decidió tratamiento quirúrgico. En noviembre del 2008 se realizó la cirugía de la masa tumoral frontoparietal extradural, con resección de la musculatura temporal dada la afectación por contigüidad. Durante el post-operatorio inmediato no presentó complicaciones y no se produjeron secuelas neurológicas. A los 6 meses de la primera cirugía, apareció una nueva tumoración en la misma localización de la calota craneal sin déficit neurológico asociado. Se realizó nuevamente procedimiento quirúrgico con exéresis de la metástasis. Tras la cirugía y dado que el paciente presentaba buen estado general y una función hepática conservada, se decidió realizar radioterapia adyuvante con intención paliativa. Se realizaron un total de 22 sesiones con buena tolerancia y correcto resultado. La enfermedad hepática ha presentado una lenta pero

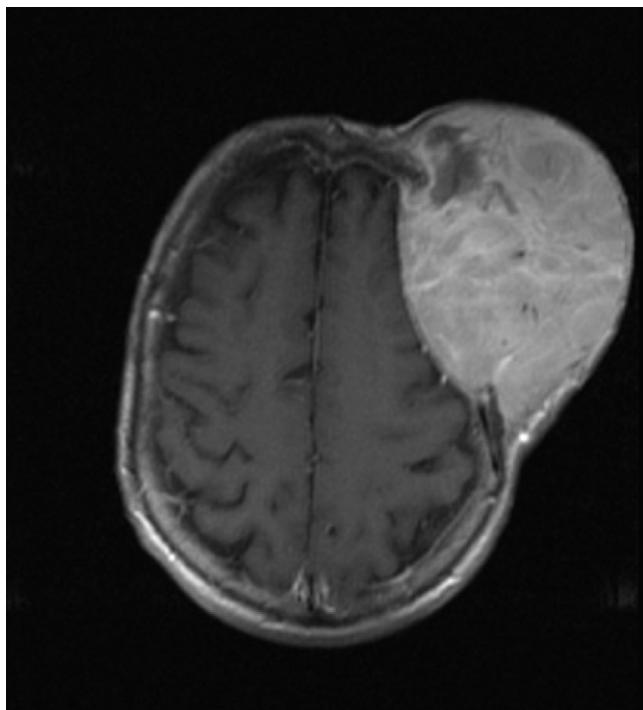


Figura 1 Sección axial de RM craneal.

paulatina progresión, con aumento del número y el tamaño de las lesiones pero manteniendo una insuficiencia hepatocelular leve y un estado funcional de 0. El paciente se mantiene con buena calidad de vida y sin otras

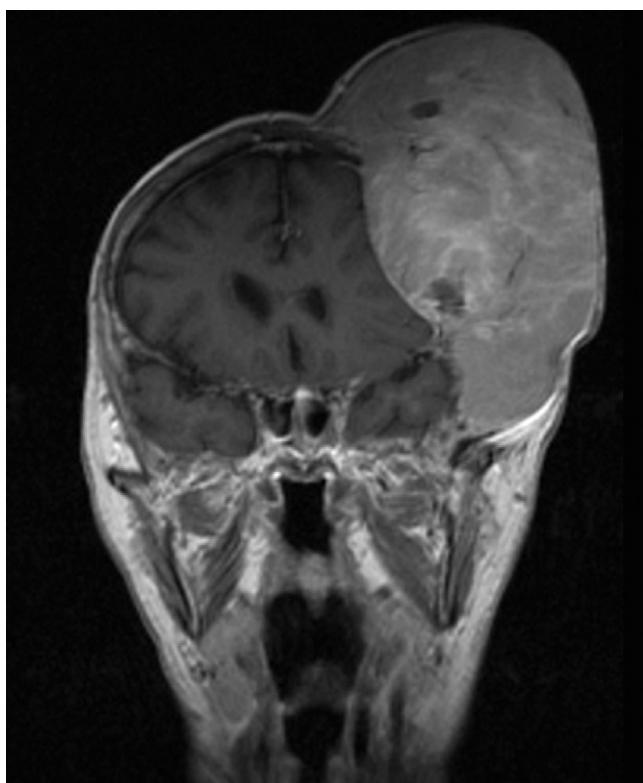


Figura 2 Sección coronal de RM craneal.

complicaciones de su CHC hasta febrero de 2011, momento en el que se inicia cuadro tóxico y fallece en marzo de 2011 por insuficiencia hepatocelular.

Discusión

En general, el pronóstico vital de los pacientes con cáncer está determinado por el estadio tumoral. En los pacientes con hepatocarcinoma, dado que la cirrosis subyace en la gran mayoría de ellos, el grado de insuficiencia hepática determinará de forma fundamental el pronóstico.

Realizar pronósticos vitales en estos pacientes resulta complejo dado que coexisten varios aspectos de manera estrecha. En primer lugar, el estadio tumoral, la «cantidad» de enfermedad tumoral y su afectación local o a distancia; en segundo lugar, la función hepática medida por la escala de Child Pugh; la manera en la que la enfermedad afecta a la actividad diaria del paciente (su *performance status*) y, por último, la eficacia del tratamiento instaurado. La clasificación BCLC intenta aunar todas estas características y asociarlas a un pronóstico y un tratamiento³.

En el caso que nos ocupa, la presencia de metástasis a distancia pronosticaba una supervivencia mala a corto plazo incluso en tratamiento con sorafenib y, por tanto, de entrada esto imponía una limitación en cuanto a las medidas terapéuticas que se debían realizar incluyendo la resección de metástasis craneales.

La presencia de metástasis de CHC está comúnmente infradiagnosticada. Las autopsias y las series quirúrgicas en áreas de elevada prevalencia de la enfermedad indican que estas metástasis extrahepáticas son frecuentes en pulmones (18,1-49,2%), ganglios linfáticos (26,5-41,7%), esqueleto (4,2-16,3%) y glándulas suprarrenales (8,4-15,4%)⁸⁻¹⁰.

Los carcinomas hepáticos de mayor tamaño, poco diferenciados, o con afectación multisegmentaria se acompañan de un mayor riesgo de metástasis⁹. El diagnóstico se suele realizar en pacientes con insuficiencia hepatocelular moderada o severa pero no es infrecuente la descripción de casos con estadio A de la clasificación de Child⁹. La incidencia de metástasis en el cráneo es baja, entre un 0,5 y un 1,6%, con afectación predominante en varones en la sexta y séptima década de la vida^{10,11}. A pesar de que esta incidencia es baja, en los últimos años se está comunicando un mayor número de casos¹²⁻²², probablemente en relación con la mayor supervivencia de los pacientes.

Se han descrito 2 grandes vías por las que un hepatocarcinoma puede alcanzar el cráneo; la primera requiere la afectación metastásica inicial de los grandes vasos hepáticos (arteria hepática, venas porta y suprahepáticas). Esta vía de diseminación supondría el paso inicial por los pulmones antes de alcanzar finalmente la calota craneal. La segunda «vía de escape» de las células tumorales podría ser, según algunas hipótesis, la conexión entre las venas ácigos-hemiácigos y el plexo venoso vertebral (plexo de Batson); en estos casos no sería necesario el paso pulmonar por lo que algunos de estos pacientes podrían presentar metástasis craneales como primera manifestación de un CHC diseminado^{19,23-25}. En nuestro caso, nunca existió sintomatología respiratoria que orientara hacia afectación pulmonar metastásica y las radiografías de tórax realizadas en varias ocasiones durante el seguimiento no mostraron patología.

La imagen radiográfica de los casos documentados de metástasis craneal es similar a la descrita en nuestro paciente; radiolúcida (osteolítica), con bordes normalmente definidos y sin reacción esclerótica. La RM no es la técnica de elección para el diagnóstico de las metástasis, pero sí que resulta imprescindible a la hora de plantear una actitud quirúrgica. Pese a la sospecha diagnóstica de progresión craneal en un paciente con CHC multifocal, se decidió realizar una PAAF para confirmar el diagnóstico dadas las implicaciones en cuanto al pronóstico y a la actitud terapéutica que se derivarían.

Lo que convierte en singular a este caso es la larga supervivencia del paciente tras el diagnóstico de la metástasis (mayor a 36 meses). No sabemos si la actitud activa, en cuanto a la indicación del tratamiento quirúrgico sobre la metástasis, influyó en la supervivencia del paciente, pero es fácilmente demostrable la gran mejora en la calidad de vida en cuanto a la percepción estética propia y ajena. La decisión sobre intervenir o no siempre es complicada debido al gran riesgo quirúrgico que comporta la cirugía de resección de estas metástasis en un paciente sin tratamiento activo sobre el tumor primario. Los motivos por los que se optó por la opción quirúrgica fueron el buen estado general del paciente (estado funcional de 0), la buena función hepática y el deseo del paciente que asumió el riesgo-beneficio del procedimiento.

El tratamiento de las metástasis craneales se puede realizar mediante la inyección directa de etanol, radioterapia o resección quirúrgica. Según la mayoría de la literatura científica, este tratamiento no consigue, en la gran mayoría de los casos, aumentar la supervivencia^{15,26,27} pero puede evitar la hemorragia intracraneal, el deterioro neurológico y, no menos importante, mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Gracias a los avances terapéuticos experimentados en los últimos años, la expectativa de vida de los pacientes con hepatocarcinoma está aumentando progresivamente. De la misma manera, cada vez es más frecuente la detección de metástasis extrahepáticas asociadas a manifestaciones clínicas. El tratamiento específico de estas metástasis suele conseguir un alivio sintomático eficaz, y en casos seleccionados podría llegar a mejorar la supervivencia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 2001;94:153-6.
2. Ikeda K, Saitoh S, Koida I, Arase Y, Tsubota A, Chayama K, et al. A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: a prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 1993;18:47-53.
3. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19:329-38.
4. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378-90.
5. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25-34.
6. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272-87.
7. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-2.
8. Katyal S, Oliver III JH, Peterson MS, Ferris JV, Carr BS, Baron RL. Extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. *Radiotherapy*. 2000;216:698-703.
9. Tang ZY. Hepatocellular carcinoma cause treatment and metastasis. *World J Gastroenterol*. 2001;7:445-54.
10. Sithinamsuwan P, Piratvisuth T, Tanomkiat W, Apakupakul N, Tongyoo S. Review of 336 patients with hepatocellular carcinoma at Songklanagarind Hospital. *World J Gastroenterol*. 2000;6:339-43.
11. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortiz JA, Zaky J, Finklestein D, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg*. 2003;69:879-85.
12. Murakami R, Korogi Y, Sakamoto Y, Takhashi M, Okuda T, Yasunaga T, et al. Skull metastasis from hepatocellular carcinoma. CT, MR and angiographic findings. *Acta Radiol*. 1995;36:597-602.
13. Miquel M, Masnou H, Domenech E, Montoliu S, Planas R, Gassull M. Atypical presentation of distant metastases from hepatocarcinoma. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:626-8.
14. Chan CH, Trost N, McKelvie P, Rophael JA, Murphy MA. Unusual case of skull metastasis from hepatocellular carcinoma. *ANZ J Surg*. 2004;74:710-3.
15. Hsieh CT, Sun JM, Tsai WC, Tsai TH, Chiang YH, Liu MY. Skull metastasis from hepatocellular carcinoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2007;149:185-90.
16. Trivedi P, Gupta A, Pasricha S, Agrawal G, Shah M. Isolated skull base metastasis as the first manifestation of hepatocellular carcinoma-a rare case report with review of literature. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40:10-4.
17. Kim SJ, Kim HJ, Lee HW, Choi CH, Kim JU, Do JH, et al. Hepatocellular carcinoma with metastasis to the cavernous sinus of skull base causing ptosis. *Korean J Gastroenterol*. 2008;52:389-93.
18. Kim SR, Kanda F, Kobessho H, Sugimoto K, Matsuoka T, Kudo M, et al. Hepatocellular carcinoma metastasizing to the skull base involving multiple cranial nerves. *World J Gastroenterol*. 2006;12:6727-9.
19. Shim YS, Ahn JY, Cho JH, Lee KS. Solitary skull metastasis as initial manifestation of hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2008;6:66.
20. Hirunwiwatkul P, Tirakunwichcha S, Meesuaypong P, Shuangshoti S. Orbital metastasis of hepatocellular carcinoma. *J Neuroophthalmol*. 2008;28:47-50.
21. Han L, Bhan R, Zak I, Husain M, Feng J, Vella S, et al. Metastatic hepatocellular carcinoma to the mandible masquerading as a parotid gland mass: A potential pitfall in the diagnosis by fine needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol*. 2007;35:674-6.
22. Kawahara I, Tsutsumi K, Hirose M, Matsuo Y, Yokoyama H. Skull metastasis of hepatocellular carcinoma: case report. *No Shinkei Geka*. 2005;33:903-9.
23. Batson OV. The function of the vertebral veins and their role in the spread of metastases, 1940. *Clin Orthop Relat Res*. 1995;4-9.
24. Kominios J, Vlassopoulou V, Protopapa D, Korfias S, Kontogeorgos G, Sakas DE, et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:574-80.

25. Tunc B, Filik L, Tezer-Filik I, Sahin B. Brain metastasis of hepatocellular carcinoma: A case report and review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2004;10:1688–9.
26. Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, Harada H, Zaitsu Y, Funakoshi A, et al. Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1083–8.
27. Stark AM, Eichmann T, Mehdorn HM. Skull metastases: clinical features, differential diagnosis, and review of the literature. *Surg Neurol.* 2003;60:219–25.