

MEASTASIS ÓSEA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE HEPATOCARCINOMA. A PROPÓSITO DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Di Mario G, Gruz F, Martínez

Lazzarini I. Metastasis ósea como

primera manifestación de

hepatocarcinoma. A propósito de un

caso y revisión de la literatura. *Rev*

Arg Med 2020;8(3):276-279

Recibido: 11 de junio de 2020.

Aceptado: 30 de junio de 2020.

¹ Médico oncólogo de planta, servicio de Oncología, Hospital General de Agudos "Dr. Ignacio Pirovano", CABA.

² Médico hepatólogo, Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Hospital Italiano La Plata, La Plata, Buenos Aires. Coordinador del Área de Hepatología en Inmunología Buenos Aires, CABA.

³ Jefa del Servicio de Oncología del Hospital General de Agudos "Dr. Ignacio Pirovano".

BONE METASTASIS AS THE FIRST MANIFESTATION OF HEPATOCARCINOMA. CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Gonzalo Di Mario,¹ Fernando Gruz,² Irma Martínez Lazzarini³

RESUMEN

La metástasis ósea como primera manifestación de un hepatocarcinoma celular (HCC) es infrecuente. En este trabajo se informa del caso de un paciente de 55 años que recibió el diagnóstico de HCC a partir de una metástasis ósea femoral, y se realiza una revisión bibliográfica de esta inusual forma de presentación.

PALABRAS CLAVE. Hepatocarcinoma, ósea, metástasis.

ABSTRACT

Bone metastasis as first manifestation of hepatocellular carcinoma is infrequent. We report the case of a 55-year-old male patient diagnosed with this tumor from a femoral bone metastasis. A bibliographic review of this unusual clinical presentation is conducted.

KEY WORDS. Liver cancer, bone, metastasis.

Los autores manifiestan no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Gonzalo Di Mario. Av. Monroe 3555

(1430), CABA. Correo electrónico:

gondm@yahoo.com.

Introducción

El hepatocarcinoma celular (HCC) es el principal tumor primario hepático y la cirrosis, su factor de riesgo más habitual. Esta puede ser secundaria a factores infecciosos o no infecciosos. La diseminación extrahepática de la enfermedad se manifiesta en sus etapas más avanzadas y los huesos son uno de los sitios de metástasis. En este artículo se presenta un caso en el que la enfermedad fue diagnosticada a partir del hallazgo de un secundarismo óseo.

Caso clínico

Se presenta el caso de un paciente de 55 años, ECOG 1 (según la escala diseñada por el Eastern Cooperative Oncology Group estadounidense), con antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y adicción a drogas endovenosas, diabetes tipo 2 e infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV, su sigla en inglés) y en seguimiento por una hepatología por cirrosis, que fue derivado por el servicio de Ortopedia y Traumatología en agosto de 2014.

Este paciente había sufrido, en diciembre de 2013, una caída de propia altura en la vía pública durante un hurto, que le ocasionó una fractura del cuello femoral izquierdo por la que fue intervenido quirúrgicamente en ese momento. En julio de 2014 fue intervenido otra vez debido a que no se había consolidado el callo de la fractura. Se efectuó una biopsia que informó de una infiltración por carcinoma y resultó positiva para HEPAR-1 (*hepatocyte paraffin 1*, un anticuerpo monoclonal utilizado en la determinación inmunohistoquímica del HCC), cuadro morfológico y fenotípico compatible con una infiltración por carcinoma de células hepáticas.

Se realizó una resonancia magnética nuclear (RMN) con difusión, a partir de la cual se lo diagnosticó con una lesión ocupante en el parénquima hepático que comprometía ambos lóbulos y presentaba una señal ligeramente heterogénea en las secuencias T2 y STIR (secuencia empleada en las RMN que permite suprimir la señal de determinados elementos o tejidos –grasa, agua– de forma específica) e isointensa en T1 y compromiso de la vena porta.

En octubre de 2014, luego de su estratificación en BCLC C (según la clasificación del HCC propuesta por el barcelonés Hospital Clínic, *Barcelona Clinic Liver Cancer*), el paciente inició un tratamiento con sorafenib con dosis estándar, 400 mg cada 12 horas, con regular tolerancia. En marzo de 2015 se constató una progresión radiológica de su enfermedad, una mayor extensión de la trombosis neoplásica que comprometía la rama izquierda de la vena porta y compromiso del parénquima hepático, con nuevas lesiones en los segmentos IV, VI y VII.

Los niveles séricos de alfa-fetoproteína (AFP) del paciente nunca mostraron un descenso importante. Su primer valor, en octubre de 2014, era de 358 ng/ml, y al momento de la suspensión del tratamiento, en marzo de 2015, era de 328

ng/ml: una variación inferior al 10% en el transcurso del tratamiento. La supervivencia libre de progresión (SLP) desde el inicio de tratamiento fue de 4,9 meses.

El paciente fue derivado a otro centro para participar de un estudio de investigación del que no pudo tomar parte debido al deterioro de su estado general. Fue derivado a cuidados paliativos y falleció en julio de 2015.

Discusión

El HCC es uno de los tipos de cáncer que se encuentran en aumento en todo el mundo tanto en incidencia como en mortalidad. Ocupa el séptimo lugar en relación con la incidencia, con 9,3 casos cada 100.000 personas, y en cuanto a su letalidad se encuentra en el cuarto lugar, con 8,5 eventos cada 100.000 personas (ajustados en ambos casos por sexo y edad) (1).

Se estima que el HCC será la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo en el año 2030 (2). Su incidencia es mayor en Oriente, el subcontinente indio y el sudeste asiático que en los países occidentales. En la Argentina, ocupa el duodécimo lugar en cuanto a la incidencia, con 4,9 casos cada 100.000 personas, y respecto de la mortalidad se ubica en el séptimo lugar, con 4,3 eventos cada 100.000 personas (ajustados también, en ambos casos, por sexo y edad) (1).

El HCC suele asentarse en Occidente sobre un hígado cirrótico, mientras que en Oriente puede establecerse tanto en un hígado cirrótico como en uno sin cirrosis. Las causas etiológicas de la cirrosis se dividen en infecciones de origen viral y no infecciosas (3). Entre las infecciones se destaca en Oriente la infección crónica por el virus de la hepatitis B (HBV, su sigla en inglés), mientras que en Occidente es más habitual como consecuencia de la infección crónica por el HCV. La coinfección de cualquiera de estos virus y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es un factor que acelera la hepatocarcinogénesis (3).

Entre las causas no infecciosas, las etiologías más habituales son la cirrosis alcohólica y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, su sigla en inglés), que aun sin cirrosis puede progresar a HCC; esta patología ligada al síndrome metabólico está en franco aumento. Otras causas son la hemocromatosis hereditaria, la colangitis biliar primaria (CBP), las aflatoxinas y, con menor frecuencia, la cirrosis autoinmunitaria y la enfermedad de Wilson (4).

Los pacientes cirróticos son sometidos a detecciones sistemáticas semestrales de HCC con ecografía y medición de la AFP para detectar nódulos de HCC de forma temprana; sin embargo, sólo el 30% de los pacientes es diagnosticado en estadios iniciales y accede a tratamientos potencialmente curativos, mientras que a la gran mayoría se la diagnostica en etapas intermedias o avanzadas y es candidata a quimioembolización (*transarterial chemoembolization*, TACE) (5) o tratamiento sistémico (Fig. 1).

Las metástasis óseas se presentan en el 6-39% de los HCC con diseminación extrahepática, principalmente en las vértebras, y en todos los casos como lesión lítica (6); sin embargo, como manifestación inicial de la enfermedad son muy poco frecuentes.

Para este trabajo se realizó una búsqueda en *PubMed.gov* con el criterio “bone metastasis as first manifestation hepatocarcinoma”. El resultado mostró 21 trabajos con esta forma de presentación, de los cuales 20 son el reporte de un caso, de los que se desprende que la afección ósea pri-

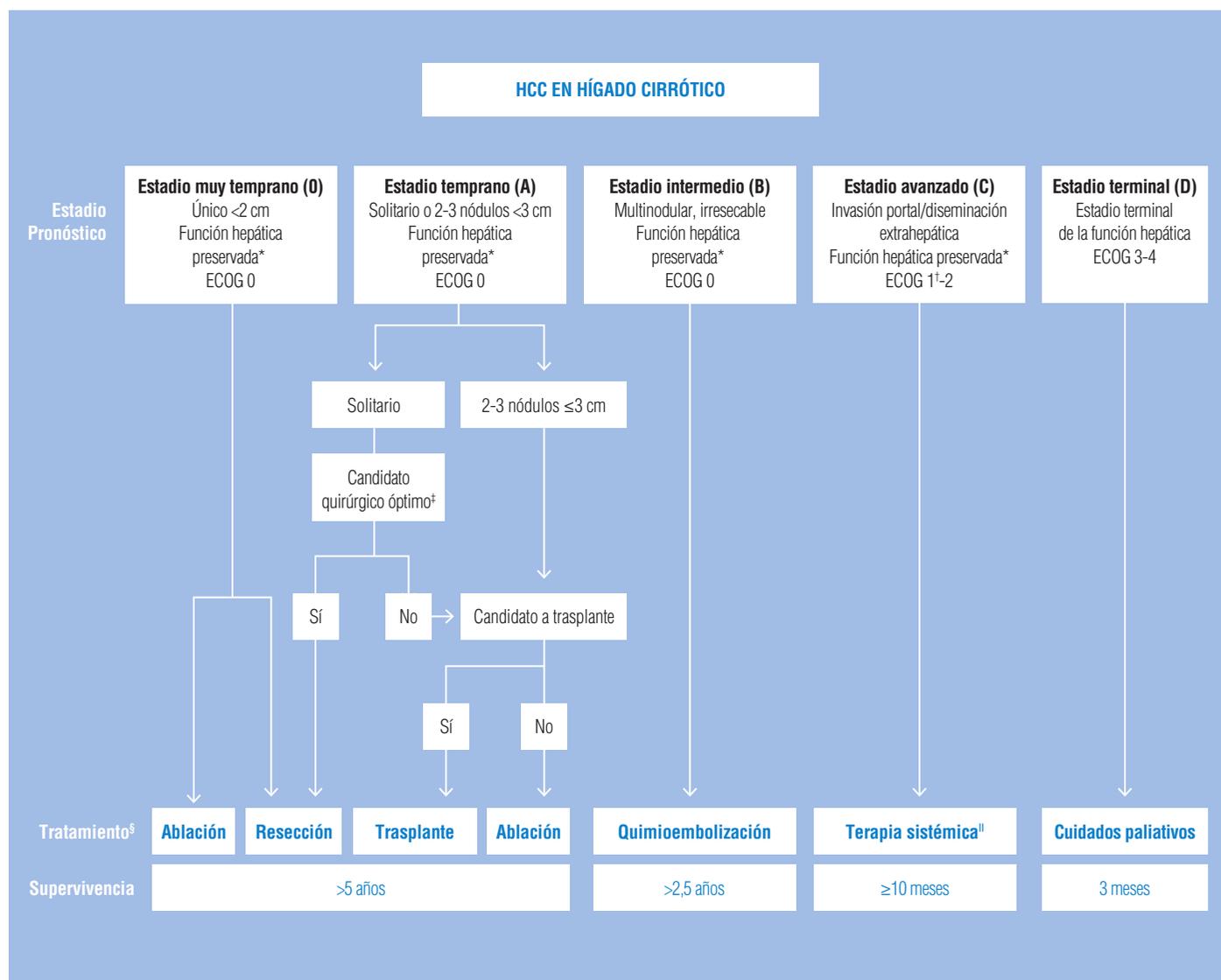


Figura 1. Algoritmo de estratificación del HCC.

*A según la escala de Child-Pugh sin ascitis. Se aplica a todas las modalidades terapéuticas, además del trasplante.

†Estado general 1: modificación de la calidad de vida en relación con el tumor.

‡Evaluación multiparamétrica: A según la escala de Child-Pugh compensado con <10 en la escala MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), relacionado con el grado de hipertensión portal, parénquima hepático remanente aceptable y la posibilidad de realizar una técnica laparoscópica o mínimamente invasiva.

§Migración por estadio.

||El sorafenib ha mostrado un beneficio en la supervivencia en la primera línea, mientras que el regorafenib es efectivo en la segunda línea ante la progresión radiológica con sorafenib. El lenvatinib no es inferior al sorafenib en la primera línea, pero no hay una segunda línea efectiva frente a progresiones debidas al lenvatinib. El cabozantinib ha mostrado ser superior al placebo en la segunda o la tercera línea, con una mejora en la supervivencia global. El nivolumab ha sido aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos estadounidense (FDA) en segunda línea, mas no por la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency, EMA).

Algoritmo modificado a partir de las directivas para el tratamiento del hepatocarcinoma publicadas en 2018 por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (European Association for the Study of the Liver, EASL) (8).

maria es tanto en huesos largos como cortos y planos y, en algunos casos, en pacientes sin hígado cirrótico (7). Debido a la quimiorresistencia intrínseca del HCC, a lo que se suma la disfunción hepática subyacente por la cirrosis, la quimioterapia convencional no ha demostrado utilidad en esta patología (8). Con el mayor conocimiento de las vías moleculares alteradas en el cáncer se han desarrollado algunos agentes que actúan específicamente en ellas, como inhibidores de multicitinasas, antiangiogénicos (receptor del factor vascular de crecimiento endotelial [VEGFR, su sigla en inglés]) e inmunoterapia (inmunooncología, IO); esta alternativa terapéutica ha cobrado mayor interés con el estudio IMbrave 150 (9), a partir del cual la combinación VEGFR + IO es en la actualidad la primera línea del tratamiento estándar para HCC metastásico. Encontramos similitudes entre el caso que presentamos y algunos de los trabajos que surgieron de la búsqueda en *PubMed.gov*, ya que el paciente no mostró imágenes hepáticas que hacían sospechar HCC en el momento de la fractura, sino después del diagnóstico anatomopatológico. Sin

embargo, la metástasis puntual en la cadera es infrecuente en la literatura, donde predomina la diseminación ósea en vértebras o en huesos planos.

Con respecto a la respuesta del paciente al tratamiento con sorafenib por casi cinco meses, es comparable con los resultados del estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection) (10), el cual llevó a la aprobación de esta molécula en la primera línea del tratamiento estándar para el HCC en 2008, donde la media de SLP es de 5,5 meses, aunque en este estudio sólo el 53% de los pacientes de la rama en estudio tenía diseminación extrahepática, particularmente en ganglios linfáticos y pulmón, y en el estudio no se informa de pacientes con secundarismo óseo por la enfermedad.

Si bien esta forma de presentación no es la más frecuente, sugerimos que ante la detección de una lesión osteolítica en pacientes con cirrosis se considere como una de sus causas el HCC metastásico aun en ausencia de lesiones nodulares en el parénquima hepático. **RAM**

Referencias bibliográficas

1. International Agency for Research on Cancer. *Global Cancer Observatory* 2020. Available from: <http://gco.iarc.fr>
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74(11):2913-21
3. Guía de manejo de pacientes con hepatocarcinoma. Consultado el 15 de julio de 2020. Tomado de https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
4. Kim DY, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012;1(1):2-14
5. Arizumi T, Ueshima K, Minami T, et al. Effectiveness of sorafenib in patients with transcatheter arterial chemoembolization (TACE) refractory and intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2015;4(4):253-62
6. Sneag DB, Krajewski K, Giardino A, et al. Extrahepatic spread of hepatocellular carcinoma: spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(4):W658-64
7. National Center for Biotechnology Information. *PubMed.gov* 2020. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=bone+metastasis+as+first+manifestation+hepatocarcinoma>
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69(1):182-236
9. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382(20):1894-905
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90