

# La embolización portal selectiva coadyuvante al tratamiento quimioterápico en tumores hepáticos no resecables produce una reducción tumoral e hipertrofia compensadora contralateral que permite una resección completa evitando el trasplante hepático

J. Serradilla, A. Bueno, F. Hernández, A.M. Andrés, M. López-Santamaría

*Departamento de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.*

## RESUMEN

**Introducción.** Los tumores hepáticos irresecables figuran entre las indicaciones más frecuentes del trasplante hepático pediátrico. Sin embargo, las técnicas intervencionistas suponen un campo terapéutico con utilidades aún por explotar. Presentamos el caso de una paciente con un sarcoma hepático irresecable propuesta para trasplante hepático, que pudo evitarlo al ser completamente resecado tras realizar una embolización portal selectiva coadyuvante al tratamiento quimioterápico.

**Caso clínico.** Paciente mujer de 10 años con masa hepática de gran tamaño compatible con sarcoma indiferenciado PRETEXT III tratado según el protocolo EpSSG RMS2005 para tumores de alto riesgo, sin conseguir reducción del mismo. Debido al riesgo de desarrollar un síndrome *small-for-size* tras una eventual resección, se llevó a cabo una embolización portal derecha para inducir la hipertrofia del hemi-hígado izquierdo. Tras dos meses no se evidenció respuesta alguna, por lo que la paciente fue incluida en lista de trasplante hepático. Sin embargo, un mes después se observó una clara disminución de la masa en un TC de control y la resección pudo realizarse con éxito evitando así el trasplante. Tras un año de seguimiento, la paciente no presentó ningún evento clínico de interés.

**Discusión.** Las técnicas intervencionistas deben ser consideradas como una opción terapéutica en tumores hepáticos irresecables, ya que podrían evitar el trasplante en pacientes seleccionados.

**PALABRAS CLAVE:** Embolización; Tumor hepático; *Small-for-size*.

## SELECTIVE PORTAL EMBOLIZATION COMBINED WITH CHEMOTHERAPY TREATMENT IN NON-RESECTABLE LIVER TUMORS REDUCES TUMOR VOLUME AND GENERATES CONTRALATERAL COMPENSATING HYPERTROPHY ALLOWING FOR A FULL RESECTION WHILE AVOIDING LIVER TRANSPLANTATION

### ABSTRACT

**Introduction.** Non-resectable liver tumors are one of the most frequent indications of pediatric liver transplantation. However, the usefulness of interventional techniques is still to be exploited. This is the case of a patient with a non-resectable liver sarcoma proposed for liver transplantation, which could be avoided as the tumor was fully resected following selective portal embolization combined with chemotherapy treatment.

**Clinical case.** The patient was a 10-year-old female with a large hepatic mass compatible with undifferentiated PRETEXT III sarcoma treated according to the EpSSG RMS2005 protocol for high-risk tumors, but without achieving any reduction in volume. Given the risk of developing a small-for-size syndrome following a potential resection, a right portal embolization was performed in order to induce left hemi-liver hypertrophy. No response was observed after two months, so the patient was included on the liver transplantation list. However, one month later, a significant reduction in mass volume was noted at a control CT-scan, which meant the tumor could be resected while avoiding transplantation. The one-year follow-up was uneventful.

**Discussion.** Interventional techniques should be considered as the main therapeutic option in non-resectable liver tumors, since they could potentially avoid transplantation in selected patients.

**KEY WORDS:** Embolization; Liver Tumor; Small-For-Size.

**Correspondencia:** Dr. Javier Serradilla Rodríguez. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Pº de la Castellana 261. 28046 Madrid  
E-mail: javier.serradilla@hotmail.com

*Trabajo presentado en el LVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica celebrado en Vigo en mayo de 2019*

Recibido: Mayo 2019

Aceptado: Septiembre 2020

## INTRODUCCIÓN

Los tumores hepáticos malignos primarios suponen hasta un 1% de la patología tumoral de la infancia. El sarcoma hepático indiferenciado, descrito por primera vez por Stocker e Ishak en 1978<sup>(1-3)</sup>, supone entre un 5 y un 15% de estos tumores y presenta uno de los cursos más agresivos<sup>(4-6)</sup>. Afecta predomi-

nantemente a pacientes de entre 6 y 10 años, sin predilección de género<sup>(2,3)</sup>. Su espectro clínico es muy variable y no cuenta con hallazgos específicos en los exámenes complementarios, lo que complica la obtención de un diagnóstico precoz y, por tanto, la posibilidad de llevar a cabo una resección quirúrgica completa<sup>(1,2,7)</sup>. Esta frecuente irresecabilidad lo convierte en una indicación de trasplante hepático en pacientes pediátricos<sup>(2,5,7)</sup>.

No obstante, la exéresis tumoral puede considerarse como opción terapéutica siempre que la resección hepática planteada respete el volumen hepático suficiente para evitar el desarrollo de un síndrome *small-for-size*, el cual debe ser de un 25% en hígados sanos y de, al menos, un 30-40% en hígados de pacientes tratados con quimioterapia previa según diferentes series<sup>(8-10)</sup>.

Actualmente, el correcto uso de ciertas técnicas intervencionistas permite la adecuación de estos volúmenes hepáticos. Así, la oclusión del sistema vascular mediante embolización de ciertos segmentos puede inducir una hipertrofia controlada en el lóbulo contralateral, que adecúe los volúmenes hepáticos para una hipotética resección hasta en el 80% de los casos<sup>(11)</sup>.

Presentamos el caso de una paciente con un sarcoma hepático irresecable en la que pudo evitarse el trasplante hepático, llevando a cabo una resección tumoral completa tras conseguir una importante disminución tumoral e hipertrofia del hígado sano, mediante la embolización del sistema portal de los segmentos afectados por el tumor.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de diez años sin antecedentes de interés con una masa hepática de gran tamaño diagnosticada mediante ecografía en el contexto de cuadro febril de larga duración con hepatomegalia asociada. Como parte de los estudios complementarios se realizó una TC abdominal en el cual se observó una gran masa de hasta 9,7 x 13,2 x 11,7 centímetros situada en los segmentos hepáticos 4, 5 y 8, asociando una marcada compresión de la vena cava inferior y la dilatación de los radicales biliares periféricos. La masa fue catalogada como PRETEXT III (Fig. 1). El estudio de extensión fue negativo, así como los marcadores analíticos tumorales.



Figura 1. TC al diagnóstico: sarcoma hepático PRETEXT III.

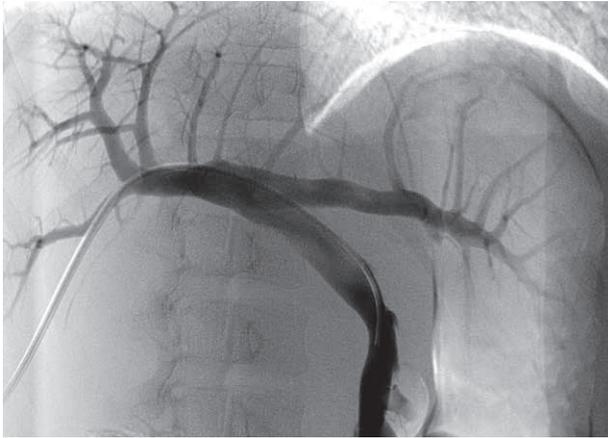
Tras no conseguir una muestra histológica adecuada mediante técnica percutánea, se decidió la realización de una biopsia abierta cuyo examen anatomopatológico catalogó la masa como sarcoma indiferenciado. Dado el diagnóstico, ingresa en nuestra institución para seguir tratamiento según protocolo EpSSG RMS2005 para tumores de alto riesgo (ifosfamida, vincristina, actinomicina, doxorubicina) sin conseguir una reducción de su volumen tras cuatro ciclos.

Se calcularon los volúmenes de masa tumoral y masa hepática sana para valorar la posibilidad de llevar a cabo una resección quirúrgica. Sin embargo, el gran tamaño del tumor (945 cc) y el escaso parénquima hepático que quedaría remanente como parte del hemihígado izquierdo (300 cc, 26% de la masa hepática sana total) no hacían aconsejable la cirugía por la posibilidad de desarrollar un síndrome *small-for-size* (Tabla I), ya que el parénquima hepático remanente tras una resección hepática extensa debe ser de al menos un 30% de la masa hepática total en hígados de pacientes que han recibido quimioterapia previa<sup>(9,10)</sup>. Además, diversos estudios abogan por respetar hasta un 40% en este tipo de hígados<sup>(8)</sup>. Así, en este punto se optó por realizar una embolización de las ramas portales de los segmentos ocupados por la masa tumoral para inducir una atrofia global del hemihígado ocupado por

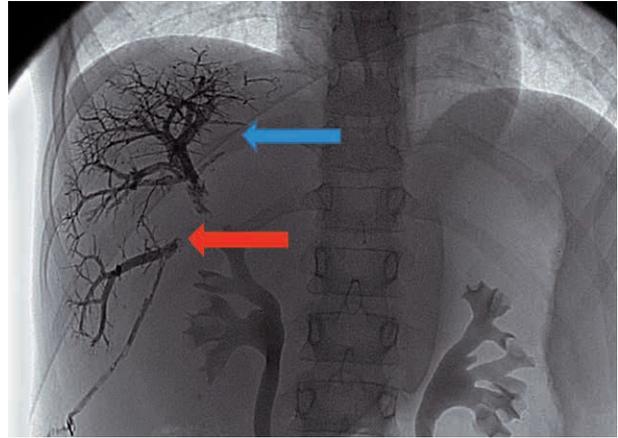
Tabla I. Estudio comparativo de volúmenes pre y post-embolización.

	Pre-embolización		Post-embolización		
	Volumen		Volumen		
Masa tumoral	945 cc		296 cc		- 68%
Masa sana total	1.134 cc		858 cc		- 24%
	Volumen	Masa hepática (%)	Volumen	Masa hepática (%)	
Masa sana derecha	834 cc	74%	517 cc	60%	- 38%
Masa sana izquierda	300 cc	26%	341 cc	40%	+ 14%

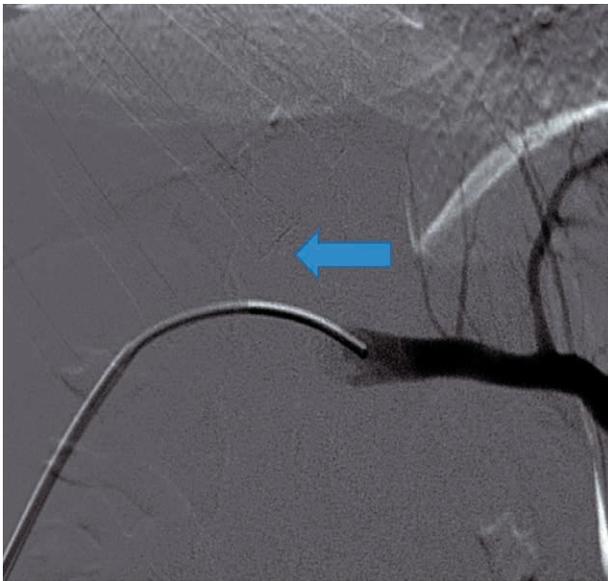
*Medición y comparación de volúmenes de masa tumoral y masa hepática sana (izquierda, derecha, total) al diagnóstico y tres meses tras la embolización, apreciando claramente cómo dicha técnica supuso una gran disminución de la masa tumoral y del hemihígado derecho en general, asociando una hipertrofia compensadora de la masa sana izquierda que hizo posible una resección quirúrgica exitosa mediante una hemihepatectomía derecha.*



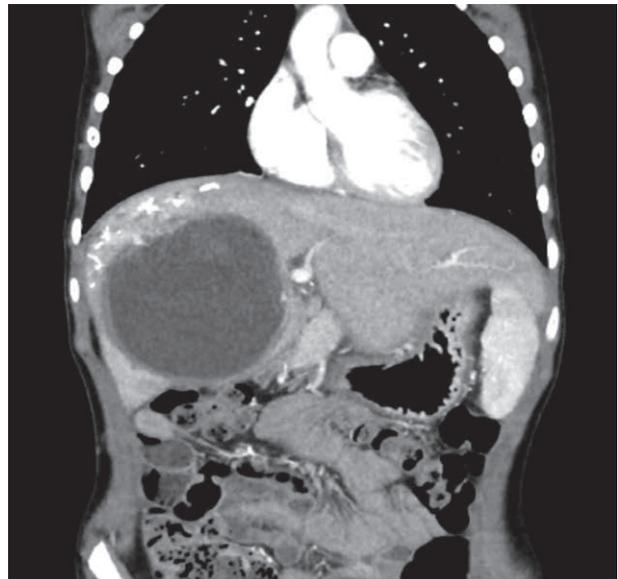
**Figura 2.** Portografía pre-embolización.



**Figura 3.** Embolización de ramas portales derechas: rama portal derecha medial para segmentos hepáticos 5 y 8 (flecha azul); rama portal derecha lateral para segmentos hepáticos 6 y 7 (flecha roja).



**Figura 4.** Portografía de control tras embolización. Ausencia de flujo en ramas derechas (flecha azul).



**Figura 5.** TC de control 3 meses tras la embolización.

el tumor y una hipertrofia compensadora del hemi-hígado izquierdo, sano.

El procedimiento se llevó a cabo por el departamento de Radiología Vascular e Intervencionista bajo anestesia general. Se realizó una punción con aguja percutánea (5 Fr) de los radicales portales del lóbulo hepático derecho bajo control ecográfico. Después se introdujo una guía hidrofílica flexible radioopaca de 0,018" que fue posicionada a nivel de la ramificación portal principal y usada de guía para la introducción de un catéter de 5 Fr. Se realizó una primera portografía de control para confirmar la permeabilidad de las estructuras vasculares y la inexistencia de variantes anatómicas (Fig. 2). Tras dicha comprobación, se procedió a embolizar las ramas de los segmentos afectados. Se usó cianoacrilato en las ramas portales derechas (Fig. 3) y polivinil alcohol en el segmento

4, tras lo que se realizó portografía de control comprobando la completa detención del flujo portal en dichas áreas (Fig. 4). La duración del procedimiento fue de 74 minutos durante los cuales no se produjo ningún evento clínico de interés.

Tras la intervención, la paciente continuó tratamiento quimioterápico, recibiendo dos ciclos a base de ifosfamida, vincristina y actinomicina. En la TC de control realizada a los dos meses del procedimiento no se evidenció respuesta alguna al tratamiento intervencionista, por lo que se procedió a incluir a la paciente en lista de espera de trasplante hepático. Sin embargo, al tercer mes se realizó una TC de control en la que se observó una marcada disminución de la masa tumoral (296 cc, -68%) asociada a una hipertrofia del lóbulo hepático libre de tumor (341 cc, 40% de la masa hepática sana total) (Fig. 5), con lo que se consiguió alterar sustancialmente los



**Figura 6.** TC de control 22 meses tras la resección hepática (flecha azul: porta izquierda dirigida hacia hemi-hígado izquierdo).

volúmenes hepáticos relativos a ambas porciones (Tabla I). Dichos hallazgos permitieron volver a plantear la resección tumoral en reunión multidisciplinar, decidiéndose llevar a cabo una hemihepatectomía derecha ampliada que transcurrió sin incidencias. El informe anatomopatológico informó de la presencia de bordes quirúrgicos libres y de la ausencia de células malignas en dos ganglios linfáticos del hilio hepático.

Tras la intervención, la paciente completó el tratamiento quimioterápico, recibiendo otros 3 ciclos a base de ifosfamida, vincristina y actinomicina finalizando así con los 9 ciclos de tratamiento establecidos en el protocolo terapéutico.

Después de dos años de seguimiento, la paciente no ha presentado ningún evento patológico de interés ni muestra signos de recidiva en las pruebas de imagen de control (Fig. 6).

## DISCUSIÓN

El conocimiento sobre el sarcoma hepático embrionario permanece insuficiente, ya que solo se cuenta con pequeñas series publicadas, no habiendo en total más de unos 150 casos pediátricos publicados en la literatura científica. Sin embargo, en los últimos años, múltiples grupos han tratado de hallar datos que aporten avances diagnósticos y terapéuticos en el campo de los tumores hepáticos pediátricos en general y de los sarcomas en particular, si bien aún permanecen sin esclarecer multitud de puntos que favorecerían un diagnóstico y tratamiento precoz.

Así, los estudios genéticos han hallado multitud de alteraciones cromosómicas que podrían estar en relación con el desarrollo del tumor y servirían como diana terapéutica, aunque su vasta heterogenicidad no ha permitido encontrar por el momento un patrón claro de utilidad<sup>(2,4,12)</sup>.

Tampoco existen aún guías que definan cuál es el tratamiento más adecuado para este tipo de tumor, por lo que todavía quedan multitud de aspectos controvertidos. Sin embargo, la introducción de nuevos tratamientos multimodales, como la

quimioterapia neoadyuvante o las técnicas intervencionistas, han supuesto una clara mejora en la supervivencia en los últimos años, dejando atrás una mortalidad del 80% en el primer año para pasar al 0-30% actual durante dicho periodo, según las series recientes<sup>(2,6)</sup>.

A este progreso han contribuido en gran medida los reportes sobre el uso favorable de la embolización preoperatoria para favorecer la hipertrofia del parénquima hepático remanente<sup>(3,11)</sup>, sin una clara superioridad en el uso de algún material de embolización específico<sup>(10,13,14)</sup>. En el caso reportado se optó por el uso de cianoacrilatos en las ramas portales derechas, ya que se trata de un agente que destaca por su acción instantánea al solidificarse inmediatamente en contacto con la sangre. Así, su rápida adherencia y oclusión del vaso puede ser comprobada instantáneamente y verse reforzada en el mismo acto si fuera necesario. Sin embargo, el alcohol de polivinilo fue el agente usado en las ramas del segmento 4 pues dicho agente presenta una estructura y mecanismo de acción diferentes que lo hace idóneo en territorios de alta complejidad. Al estar formado por partículas, el alcohol requiere de una infusión lenta que permita una oclusión vascular paulatina. Así, si parte del contenido migrara a un territorio que debiera respetarse, como las ramas portales de los segmentos 2 y 3 en este caso, el procedimiento podría interrumpirse sin riesgo para dichos vasos<sup>(14)</sup>.

Aunque parece más extendido el uso de la embolización arterial<sup>(6,15)</sup>, la venosa supone una opción plausible con cada vez más evidencia en la literatura. A pesar de que las células tumorales reciben la mayor parte de su irrigación de manera específica a través de vasos arteriales, el parénquima hepático en general recibe la mayor parte de su irrigación por las ramas venosas portales, por lo que la embolización de estos vasos es la opción más adecuada cuando se busca atrofiar el parénquima hepático y lograr una hipertrofia compensadora del hemihígado contralateral y no una atrofia tumoral aislada<sup>(16)</sup>.

Conviene conocer y tener en cuenta la posible aparición de ciertos efectos secundarios en el postoperatorio precoz (vómitos, fiebre o disfunción hepática, cardíaca y/o renal transitoria), si bien los mismos no suelen suponer una severa amenaza para la integridad del paciente<sup>(6)</sup>. No obstante, dicha afectación parece ser mucho más frecuente tras los procedimientos arteriales<sup>(6)</sup>, siendo más seguro el procedimiento realizado en el territorio venoso. En cualquier caso, aún no existen estudios que comparen sistemáticamente ambas técnicas.

Llama la atención que nuestro caso supone el de respuesta más tardía encontrado en la literatura, pues no fue hasta 3 meses tras la realización de la embolización que se consiguió un resultado favorable, cuando el resto de publicaciones similares reportan periodos de no más de 4-8 semanas<sup>(3,10)</sup>.

En cuanto al incremento de volumen del hemihígado contralateral, nuestro caso presentó un incremento del 14%, presentado un valor acorde a los recogidos en recientes manuscritos y metaanálisis publicados a este respecto<sup>(17,18)</sup>.

Asimismo, la reducción del volumen tumoral tras la embolización llegó a ser de un 68% en nuestro caso, alcanzando valores similares a los reportados en otros casos. No obstante,

no puede asegurarse que dicha reducción responda solo a los efectos de la embolización y no sea un resultado de la acción concomitante de esta y el tratamiento quimioterápico<sup>(17)</sup>.

En cualquier caso y dadas las ventajas aportadas por las técnicas intervencionistas, estas deben ser consideradas como una opción terapéutica dentro del enfoque multidisciplinar necesario para tumores hepáticos irresecables, especialmente para pacientes con alto riesgo quirúrgico<sup>(6,10)</sup>.

Sin embargo, y a pesar de los avances, el pronóstico de este tipo de tumor sigue siendo mejorable<sup>(19)</sup>, pues los últimos reportes describen una tasa de supervivencia de en torno al 62% a los 5 años, por lo que debe ser impulsada la investigación en este campo y el mayor desarrollo de dichas técnicas, ya que podrían evitar el trasplante en pacientes pediátricos seleccionados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Putra J, Ornvold K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: a concise review. *Arch Pathol Lab Med.* 2015; 139(2): 269-73.
2. Zhang H, Lei L, Zuppan CW, Raza AS. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver with an unusual presentation: case report and review of the literature. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(Suppl 1): S100-6.
3. Giakoustidis DE, Gargavanis AA, Katsiki ED, Salveridis NT, Antoniadis NA, Papanikolaou V. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a young female: treatment with portal vein embolization and liver trisectonectomy. *Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2016; 20(3): 144-7.
4. Mathias MD, Ambati SR, Chou AJ, Slotkin EK, Wexler LH, Meyers PA, et al. A single-center experience with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver. *Pediatr Blood Cancer.* 2016; 63(12): 2246-8.
5. Shi Y, Rojas Y, Zhang W, Beierle EA, Doski JJ, Goldfarb M, et al. Characteristics and outcomes in children with undifferentiated embryonal sarcoma of the liver: A report from the National Cancer Database. *Pediatr Blood Cancer.* 2017; 64(4): e26272.
6. Zhao X, Xiong Q, Wang J, Li M-J, Qin Q, Huang S, et al. Preoperative interventional therapy for childhood undifferentiated embryonal liver sarcoma: Two retrospective cases from a single center. *Eur J Pediatr Surg Reports.* 2015; 3(2): 090-3.
7. Pilbeam K, Eidenschink B, Sulciner M, Luquette M, Neglia J, Chinnakotla S. Success of chemotherapy and a liver transplant in a pediatric patient with hepatic angiosarcoma: A case report. *Pediatr Transplant.* 2019; 23(4): e13410.
8. Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, et al. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40(3): 267-75.
9. Gruttadauria S, Pagano D, Liotta R, Tropea A, Tuzzolino F, Marrone G, et al. Liver volume restoration and hepatic microarchitecture in Small-for-Size syndrome. *Ann Transplant.* 2015; 20: 381-9.
10. Narula N, Aloia TA. Portal vein embolization in extended liver resection. *Langenbeck's Arch Surg.* 2017; 402(5): 727-35.
11. Piron L, Deshayes E, Escal L, Souche R, Herrero A, Pierredon-Foulongne M-A, et al. Portal vein embolization: Present and future. *Bull Cancer.* 2017; 104(5): 407-16.
12. Kim J-H, Sio CA, Park H, Kim H, Shin HD, Jung K. Undifferentiated embryonal sarcoma of the liver in a child: A whole exome sequencing analysis. *Dig Liver Dis.* 2017; 49(8): 944-6.
13. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele DA, Ortega JA. Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol.* 2000; 18(6): 1279-84.
14. Redondo M. Agentes embolizantes. Indicaciones clásicas y novedades. *Intervencionismo.* 2018; 18(1): 20-38.
15. Cao Q, Ye Z, Chen S, Liu N, Li S, Liu F. Undifferentiated embryonal sarcoma of liver: a multi-institutional experience with 9 cases. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(12): 8647-56.
16. Le Roy B, Dupré A, Gallon A, Chabrot P, Gagnière J, Buc E. Liver hypertrophy: Underlying mechanisms and promoting procedures before major hepatectomy. *J Visc Surg.* 2018; 155(5): 393-401.
17. Takahashi EA, Fleming CJ, Andrews JC. Future liver remnant hypertrophy after portal vein embolization is inversely correlated with intrahepatic tumor burden. *J Vasc Interv Radiol.* 2019; 30(3): 435-9.
18. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery.* 2015; 157(4): 690-8.
19. Chocarro G, Amesty MV, Hernández F, Chenu BGG, Ortiz R, Hernández S, et al. Embryonal sarcoma of the liver. *Pediatr Surg Int.* 2013; 29(12): 1261-6.