

Estrategia combinada de neoadyuvancia a cirugía con quimioembolización y lenvatinib en carcinoma hepatocelular



Neoadjuvant combined strategy to surgery based on chemoembolization and lenvatinib in hepatocellular carcinoma

Sr. Director:

En pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) únicos > 5 cm y función hepática conservada la cirugía es la opción terapéutica con mayor beneficio de supervivencia aunque mantiene cifras de recurrencia muy elevadas (70% a 5 años)¹. En ocasiones el tamaño y las relaciones vasculares del tumor comprometen el margen quirúrgico y el empleo previo de tratamientos locorregionales facilita la reseccabilidad, sin embargo, la posibilidad de recidiva posterior continúa siendo elevada. Actualmente existe una importante actividad investigadora en el ámbito de adyuvancia a cirugía con tratamientos sistémicos con el objetivo de reducir esta recurrencia; sin embargo, el empleo de una estrategia neoadyuvante también resulta muy atractivo y su papel está todavía por dilucidar.

Presentamos un paciente de 65 años con infección VHC tratada diagnosticado de un CHC de 64 mm (estadio BCLC A) en segmento I en contacto con vena cava, porta izquierda y venas suprahepáticas media e izquierda (fig. 1A). Presentaba elevación de α -fetoproteína (AFP) (620 μ g/L) con función hepática preservada (Child A5 puntos). Se consideró inicialmente candidato idóneo a cirugía con un gradiente de presión venosa hepática de 3 mm de Hg y un aclaramiento de verde de indocianina favorable (PDR: 21 y R15: 0,9). La complejidad de las relaciones vasculares que comprometía la posibilidad de una cirugía R0, unido a la importante elevación de AFP, hizo que se considerara primero una estrategia neoadyuvante inicialmente con radioembolización transarterial (TARE) buscando mejorar el margen de resección vascular; sin embargo, en la planificación surgieron dificultades técnicas para abordar las aferencias arteriales del tumor que hicieron cambiar la TARE por quimioembolización transarterial (TACE) DCBeads, tras la cual el paciente desarrolló un síndrome postembolización prolongado con deterioro transitorio de la función hepática. El TC tras la TACE al mes demostró respuesta parcial radiológica por criterios RECIST modificados con reducción

significativa de la captación de contraste por la lesión (fig. 1B) unido a un marcado descenso de AFP (33 μ g/L) pero sin reducción del tamaño ni mejoría del margen. Tras valoración en comité multidisciplinar se consideró la TACE como procedimiento óptimo, no mejorable y riesgo alto de nuevas complicaciones, prefiriendo migrar a tratamiento sistémico, iniciando lenvatinib a dosis de 8 mg/24 h durante 2 meses mantenido hasta 10 días antes de la intervención, logrando con ello la normalización de las cifras de AFP. Tras 5 meses de estrategia neoadyuvante se realizó una cirugía anatómica «ahorradora» de parénquima, segmentectomía S1, permitiendo un adecuado tallado sobre la pared de las venas suprahepáticas y la vena porta izquierda sin necesidad de hepatectomía mayor. La anatomía patológica fue informada como un CHC moderadamente diferenciado con necrosis tumoral extensa (<10% de actividad residual), sin invasión vascular microscópica y márgenes libres. El postoperatorio transcurrió sin complicaciones, con alta al tercer día. En el TC de control al mes y medio se objetivó permeabilidad vascular sin presencia de tumor residual (fig. 1C). Tras 10 meses de seguimiento el paciente se encuentra libre de recidiva tumoral.

En CHC de gran tamaño que asocian otros datos de mal pronóstico la recidiva tras cirugía es frecuente. En estas circunstancias, aunque están evaluándose estrategias de adyuvancia, el concepto de realizar neoadyuvancia también es interesante si bien está todavía por definir en qué escenarios resultaría más adecuado. En nuestro caso, además del tamaño, las relaciones vasculares del tumor nos inclinaron a realizar un tratamiento locorregional previo en un intento de mejorar el margen oncológico. Nuestra primera opción fue emplear TARE, que no pudo realizarse por problemas técnicos cambiando el procedimiento a TACE. La estrategia de TACE antes de cirugía es bien conocida con trabajos que demuestran que la respuesta radiológica posterior, como ocurrió en nuestro paciente, se muestra como el principal factor pronóstico asociado a supervivencia². A pesar de la respuesta favorable a la TACE, consideramos que necesitábamos más tiempo para evaluar el comportamiento biológico del tumor. La presencia de síndrome postembolización con deterioro de función hepática nos llevaron a plantear en vez de repetir la TACE realizar tratamiento sistémico durante 2 meses más basado en lenvatinib y lo elegimos frente a sorafenib debido a su mayor efecto antiangiogénico, ya que en la recurrencia tras TACE juega un importante papel la estimulación de la neovascularización en la periferia del tumor tratado. Actualmente varios ensayos fase 3 evalúan el tratamiento adyuvante a cirugía en CHC con intermedio-alto riesgo de recidiva, pero ninguno

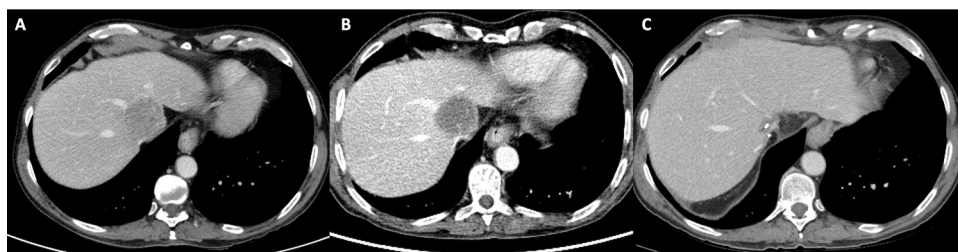


Figura 1 (A) TC índice previo a tratamiento. CHC en íntima relación con venas suprahepáticas media e izquierda. (B) PET-TC post-TACE. Ausencia de captación metabólica en el CHC con márgenes tenuemente hipermetabólicos. (C) TC de control tras cirugía al mes y medio. Permeabilidad vascular en venas suprahepáticas, sin presencia de tumor residual.

como opción neoadyuvante. Esta estrategia doble puede mejorar la tasa de reseccabilidad y permite seleccionar el subgrupo de CHC que presente un comportamiento biológico más favorable en el tiempo, asociando de esta manera mejor supervivencia y menor recidiva. En nuestro caso, la combinación de TACE y lenvatinib resultó segura, no incrementó la morbilidad perioperatoria y nos permitió testar la biología tumoral facilitando la resección con adecuados márgenes oncológicos. Recientemente se han comunicado en forma de casos clínicos estrategias de neoadyuvancia similares con lenvatinib con intención de *downstaging* que permiten un rescate posterior con cirugía³⁻⁵.

A la espera de ensayos clínicos que diluciden el impacto en supervivencia global y recidiva, el empleo de una estrategia combinada neoadyuvante puede ser una opción atractiva, factible y segura en CHC con relaciones vasculares intrahepáticas complejas y datos de mal pronóstico al diagnóstico.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Arturo Colón: asesoría con Sirtex.

Ana Matilla: conferencias con Boston, Eisai/MSD y SIRTEx, asesorías con Sirtex y Eisai/MSD.

Bibliografía

1. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015;62:440–51.
2. Han G, Berhane S, Toyoda H, Bettinger D, Elshaarawy O, Chan AWH, et al. Prediction of survival among patients receiving

transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a response-based approach. *Hepatology*. 2020;72:198–212.

3. Chen X, Zhang Y, Zhang N, Ge Y, Jia W. Lenvatinib combined nivolumab injection followed by extended right hepatectomy is a feasible treatment for patients with massive hepatocellular carcinoma: A case report. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7355–9.
4. Ohya Y, Hayashida S, Tsuji A, Kuramoto K, Shibata H, Setoyama H, et al. Conversion hepatectomy for advanced hepatocellular carcinoma after right portal vein transection and lenvatinib therapy. *Surg Case Rep*. 2020;6.
5. Liu Z, Fu Z, Li G, Lin D. Downstaging of recurrent advanced hepatocellular carcinoma after lenvatinib treatment: Opportunities or pitfalls? A case report. *Onco Targets Ther*. 2020;13:10267–73.

Arturo Colón Rodríguez^{a,*}, Enrique Velasco Sánchez^a, Luis Rodríguez-Bachiller^a, Benjamín Díaz-Zorita^a, José Ángel López Baena^a, Arturo Álvarez Luque^b, Diego Rincón Rodríguez^c y Ana María Matilla Peña^c

^a Sección Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^b Sección de Radiología Intervencionista, Servicio de Radiología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^c Sección de Hepatología. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: acolon.hgugm@salud.madrid.org (A. Colón Rodríguez).

<https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.07.006>

0210-5705/ © 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.