

Tratamiento Quirúrgico de las Metástasis Hepáticas No Colorectales No Neuroendócrinas

Martín de Santibáñez *

Victoria Ardiles *

(*)Sección cirugía hepato-bilio-pancreática. Sección trasplante hepático.
Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina

Sumario

- 1) Consideraciones generales
 - a) Introducción
 - b) Factor pronóstico
 - c) Diagnóstico
 - d) Tratamiento quirúrgico
- 2) Consideraciones particulares según el tumor primario
 - e) Cáncer gástrico
 - f) Tumores del estroma gastrointestinal
 - g) Cáncer de mama
 - h) Melanoma
 - i) Sarcomas
 - j) Tumores genitourinarios
- 3) Bibliografía

DE SANTIBAÑEZ M, ARDILES V: Metástasis hepática no colorectales no endocrinas. En Enciclopedia Cirugía Digestiva, F. Galindo y colab. www.sacd.org.ar Tomo IV-416, pág. 1-7

1) Consideraciones generales

a) Introducción

Debido a su función de filtro de la circulación portal, el hígado es a menudo el primer órgano involucrado en la diseminación metastásica de neoplasias gastrointestinales. En la actualidad, la resección quirúrgica es ampliamente aceptada como tratamiento para las metástasis hepáticas de origen colorectal y para las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos, con los mejores resultados oncológicos a largo plazo, cuando se los compara con otras estrategias de tratamiento.

Por otra parte, existen otros tumores primarios gastrointestinales y de órganos sólidos, que desarrollan metástasis en el parénquima hepático (**Figura 1**). Este tercer grupo, es denominado “metástasis hepáticas no colo-rectales, no neuroendocrinos”

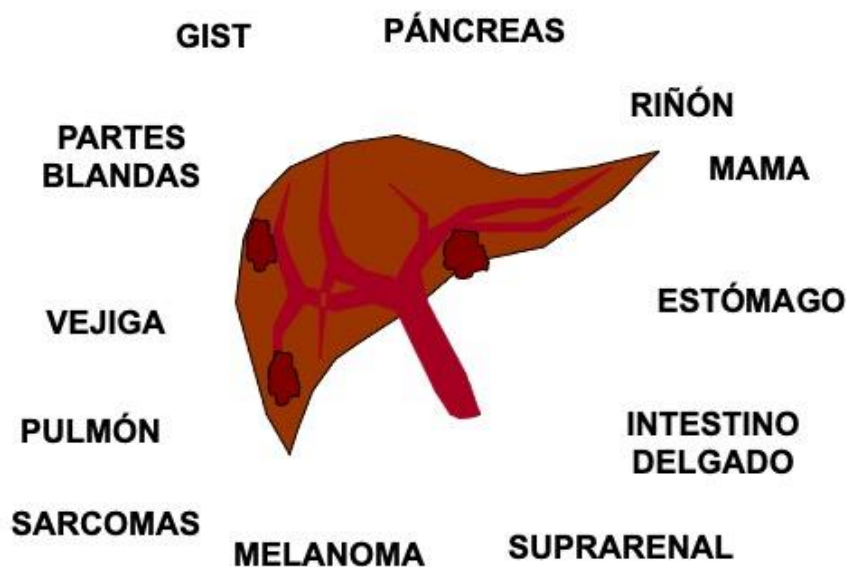


Figura Nro. 1

Esquema de metástasis hepáticas de tumores primarios gastrointestinales y de órganos sólidos. Correspondientes al grupo de metástasis no colorectales no neuroendócrinas

(NCNNLM). El manejo terapéutico de este tipo de metástasis es controversial, debido a la rareza de la enfermedad. Su comportamiento biológico, varía en función al origen del tumor primario. Por otra parte, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio prospectivo aleatorizado en este campo, de manera que el grado de evidencia científica es limitado, y se reserva a serie de casos retrospectivas.

b) Factor Pronóstico

El tipo de origen primario es uno de los mayores predictores de supervivencia en pacientes con esta enfermedad tan heterogénea. El origen primario más dominante es la

mama, el tracto genitourinario y el tracto gastrointestinal. En años más recientes, los

pacientes sometidos a hepatectomía por NCNNLM parecen tener una supervivencia más larga en comparación con años anteriores, debido a los avances en los regímenes de quimioterapia, que podrían contribuir a prolongar la supervivencia después de una resección¹.

Adam et al² desarrollaron un modelo de riesgo basado en sus resultados de análisis de factores pronósticos multivariados. Su modelo de riesgo puede estratificar eficientemente a los pacientes en aquellos grupos en relación con el score que se podrían beneficiar de una cirugía resectiva.

Algunos de los factores de mal pronóstico descritos en este análisis incluyen: presencia de metástasis extra-hepáticas antes o en el momento de la hepatectomía, sitio del tumor primario (no de origen mamario), edad del paciente (> 60), intervalo libre de enfermedad corto (<12 meses), hepatectomía mayor, resección R2 e histología (melanoma o escamoso). Sin embargo, este modelo está sesgado por factores relacionados con múltiples tipos de tumores.

Una reciente revisión sistemática, que incluyó a diez de los estudios más grandes, cada uno con más de 100 pacientes, que se sometieron a hepatectomía por NCNNLM, informaron tasas de supervivencia general a 3 y 5 años en relación con el 34%-57% y 19%-42%, respectivamente, con tiempos de supervivencia promedio de 23-49 meses. A su vez, esta revisión discrimina meticulosamente los factores de riesgo directamente relacionados al origen del tumor primario³.

c) Diagnóstico

La forma de estudio del paciente con sospecha de NCNNLM no difiere del estudio de cualquier nódulo hepático. Pero en este aspecto, es de vital importancia, el estudio de los antecedentes oncológicos del paciente, para establecer la relación con el tumor primario. A su vez, la estadificación debe incluir estudios transversales, para descartar la presencia de otros focos de secundarismo, fuera del hígado.

La resonancia magnética (RM) está evolucionando rápidamente como la modalidad de imagen de elección para la caracterización y detección de lesiones hepáticas. Una característica de la RM para la detección y caracterización de metástasis hepáticas focales se basa en la apariencia típica de las secuencias en T1 y T2. Por lo general, la mayoría de las metástasis hepáticas NCNNLM muestran un aspecto hipo a isointenso en las

imágenes en T1 y un aspecto iso a ligeramente hiperintenso en las isecuencias en T2. Sin embargo, algunas metástasis hepáticas proporcionan una señal hiperintensa en T1. Ej. metástasis hepáticas de melanoma maligno causado por melanina y metahemoglobina extracelular. Además de la información de las imágenes en las fases arterial hepática y venosa portal, los agentes de contraste específicos de los hepatocitos permiten la visualización de la captación retardada de los hepatocitos y la excreción parcial del agente de contraste en el sistema biliar. Dado que las metástasis hepáticas no suelen contener hepatocitos o conductos biliares funcionales, no mejoran en la fase hepatocelular y, por tanto, parecen hipointensas en comparación con el parénquima hepático sano⁴.

d) Tratamiento Quirúrgico

Tradicionalmente, aquellos pacientes con NCNNLM no eran derivados para evaluación para cirugía hepática, debido al presunto mal pronóstico de esta enfermedad en estadio IV. Además, una alta proporción de estos pacientes, tenían metástasis extrahepáticas, que comúnmente se consideran una contraindicación para la resección hepática. Sin embargo, estudios recientes muestran la posibilidad de resección hepática de una mayor proporción de pacientes con NCNNLM, con buenos resultados a corto y largo plazo.

En el mayor informe multicéntrico publicado por Sano et al.⁵ al presentar los resultados de 1639 resecciones hepáticas en 1539 pacientes, las indicaciones más comunes de hepatectomía fueron metástasis de cáncer gástrico (35%), GIST (13%), biliar (10%), ovárico (7%) y pancreático (5%)⁵. Los resultados de este estudio, también presentan un importante sesgo, relacionado con la población estudiada y una alta prevalencia de metástasis de cáncer gástrico en pacientes asiáticos en comparación con la población

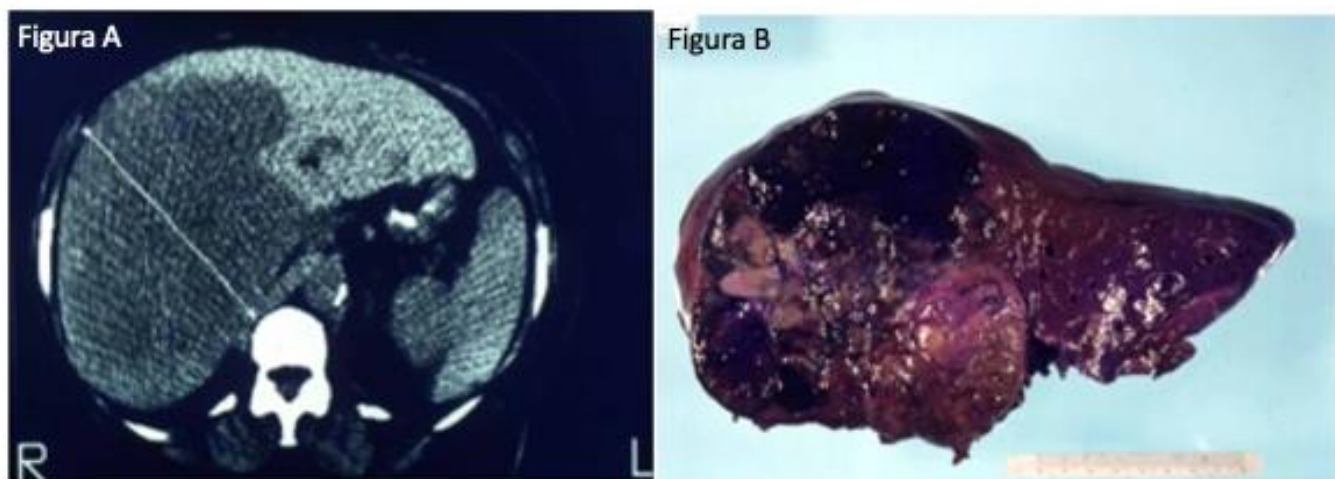


Figura Nro. 2

Paciente con diagnóstico de metástasis de melanoma de coroides. **A:** Corte axial de tomografía axial computada, donde se advierte lesión hipodensa, mayor a 15 cm, que compromete todo el lóbulo derecho del hígado. **B:** Pieza quirúrgica de hepatectomía mayor, que incluye segmentos hepáticos VI, VII, V, VIII, IV, I. Se advierte hiperpigmentación en lecho de sección.

Occidental con metástasis de cáncer de mama o melanoma.

En el segundo estudio más grande de 1452 pacientes, el cáncer de mama representó el 31 % de la cohorte seguido de genitourinario (23 %), gastrointestinal (22%) y melanoma (10%)². Como se ha discutido, el rol de los factores pronósticos mencionados anteriormente están relacionados con la técnica de resección hepática, como la hepatectomía mayor (**Figura 2**).

En la actualidad, existe una mayor tendencia para realizar cirugía hepática ahorradora de parénquima, que permite preservar la capacidad funcional y facilitar posibles re-resecciones a nivel hepático y podría ser tan una técnica eficaz para el tratamiento quirúrgico de metástasis hepática de

cualquier origen. A pesar del escepticismo hacia esta técnica, sobre todo, con respecto a la radicalidad oncológica, se ha demostrado que cirugía ahorradora de parénquima hepático, no compromete los resultados oncológicos a corto y largo plazo⁶. Mas aun, estudios recientes demuestran que incluso la resección hepática laparoscópica para NCNNLM, tiene resultados a corto plazo comparables a otras indicaciones de hepatectomía laparoscópica (**Figura 3**).

En grupos específicos, los resultados a largo plazo pueden ser comparables a los informados para las metástasis colorrectales. A pesar de esto, la selección de pacientes para la cirugía en NCNNLM es de suma importancia en esta población en función de las características del paciente y del tumor primario.

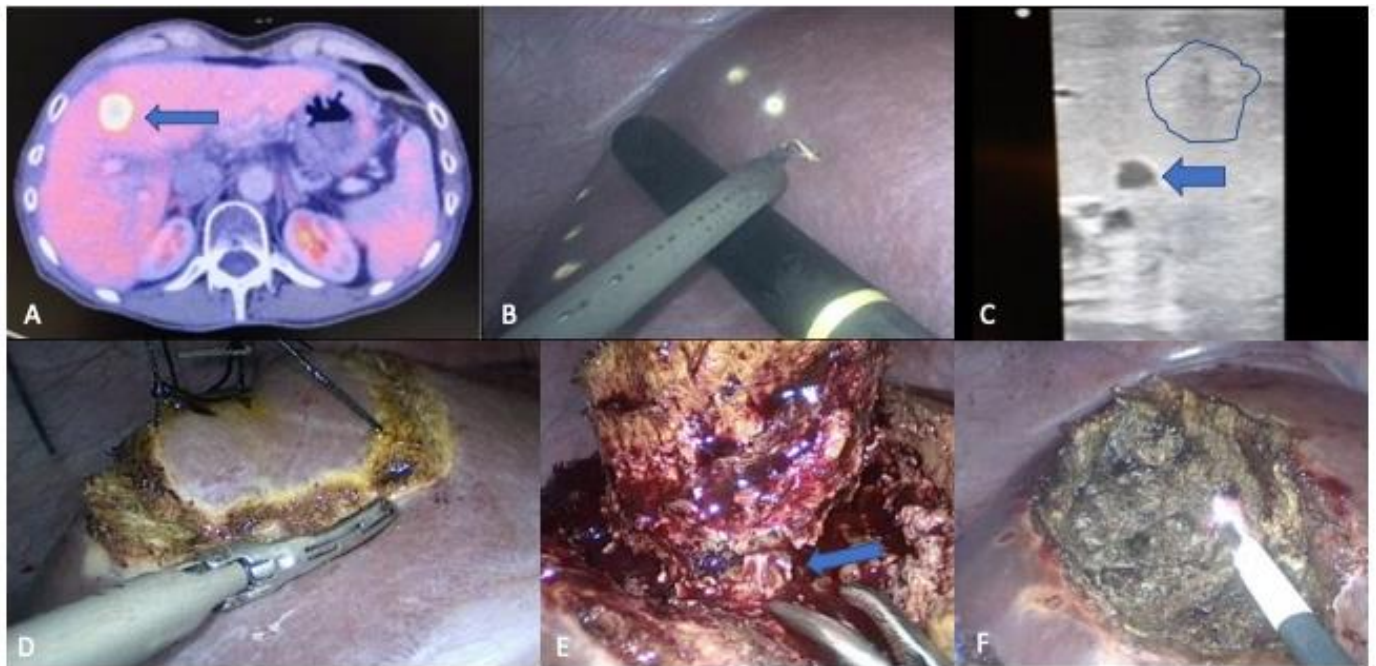


Figura Nro. 3

Paciente de sexo femenino, 57 años, con antecedentes de duodenopancreatectomía por adenocarcinoma de páncreas. En seguimiento oncológico, luego de 3 años de la cirugía del primario, se identifica lesión única a nivel hepático. La paciente cumplió con 6 ciclos de quimioterapia preoperatoria. **A:** PET/TC, lesión hipercaptante (SUV 18,6) única en segmento IV (flecha). **B:** Ecografía intraoperatoria translaparoscópica, con marcado de márgenes de resección. **C:** Ecografía intraoperatoria que identifica la lesión y su relación con estructuras vasculares (flecha). **D y E:** Hepatectomía ahorradora de parénquima laparoscópica, la flecha indica pedículo vasculo-biliar del segmento IV (flecha), pronto a ser ligado. **F:** Lecho de sección.

2) Consideraciones particulares según el tumor primario.

a) Cáncer gástrico

Los resultados de la hepatectomía por metástasis hepática por cáncer gástrico son influenciados por los estados tanto del cáncer primario y la metástasis hepática. Un reciente metanálisis⁷, sugiere una supervivencia significativamente mejorada, entre los pacientes

sometidos a resección quirúrgica, en metástasis solitaria. Sin embargo, es una patología con alta incidencia de recurrencia extra-hepática, como la siembra peritoneal y la recurrencia de los ganglios linfáticos.

b) Tumores del estroma gastrointestinal

A diferencia de otras metástasis NCNNLM, la aparición de los inhibidores de la tirosin kinasa (TKI), a cambiado dramáticamente la forma de tratamiento y el pronóstico de los pacientes con GIST avanzado. El rol de la

resección quirúrgica en el tratamiento de GIST metastásico no estaba claro. Sin embargo, estudios recientes demostraron evidencia de que la resección quirúrgica en combinación con TKI ofreció un mejor pronóstico que el tratamiento de monoterapia con TKI⁸.

c) Cáncer de mama

Los factores de mal pronóstico identificados en esta población de pacientes son: intervalo corto en el desarrollo de las metástasis, ausencia de receptores hormonales, mala respuesta a quimioterapia sistémica antes de la cirugía, metástasis en los ganglios linfáticos en el tumor primario y metástasis hepáticas múltiples³. Al igual que otras metástasis NCNNLM, la resección quirúrgica antes de la progresión de la enfermedad incluso con quimioterapia podría resultar en mejores resultados en pacientes seleccionados.

d) Melanoma

La vía de diseminación del melanoma ocular difiere del cutáneo. El melanoma ocular a menudo se disemina por vía hematogena al hígado porque no hay linfáticos en el tracto uveal. Por el contrario, los melanomas cutáneos se diseminan potencialmente al pulmón, los ganglios linfáticos y los tejidos blandos, y con poca frecuencia al hígado. Las Metástasis hepáticas por melanoma ocular a menudo reaparecen en el hígado, mientras que el melanoma cutáneo es más probable que desarrolle una recidiva extrahepática.

La resección quirúrgica debe realizarse concomitantemente con la quimioterapia sistémica, como parte de un abordaje multidisciplinario, ya que la enfermedad recurrente se desarrolla con frecuencia después de la hepatectomía⁹.

e) Sarcoma

Algunos factores de mal pronóstico para esta población de pacientes son: <24 meses desde el diagnóstico de tumor hasta el momento de la metástasis hepática, no GIST, leiomioma, enfermedad extrahepática y márgenes positivos de resección. Muchos estudios han incluido a pacientes con GIST en sus series, especialmente en los primeros períodos, ya que el GIST había sido considerado como leiomioma antes de 1993³.

La resección hepática encontraría una justificación ya que estos tumores son menos sensibles a la terapia sistémica.

f) Tumores genitourinarios

Los tumores urológicos, se asociaron con una supervivencia a 5 años del 48% y una supervivencia media de 51 meses. En orden descendente, las metástasis suprarrenales, testiculares y renales se asociaron con supervivencias a 5 años del 66%, 51% y 38%, respectivamente. La quimioterapia es muy eficaz en el tratamiento de carcinoma testicular; sin embargo, un tercio de los pacientes, no logran respuestas completas o experimentan recaídas y en estos casos estaría justificado el abordaje quirúrgico².

En cáncer de ovario, las tasas de supervivencia global a 5 años varían entre 30% -51% con tiempos de supervivencia medios de 26-98 meses. Los factores asociados con una peor supervivencia fueron más cortos intervalo desde el diagnóstico de la enfermedad primaria hasta la metástasis, tumor residual que mide > 1 cm, metástasis hepática hematogena, resección positiva márgenes, ascitis preoperatoria y la presencia de metástasis bilobares².

3) Bibliografía

1. **GROESCHL RT, NACHMANY I, STEEL JL** y col. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 769-777 [PMID: 22425166 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.048]
2. **ADAM R, CHICHE L, ALOIA T** y col.: Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244: 524-535 [PMID: 16998361 DOI: 10.1097/01.sla.0000239036.46827.5f]
3. **TAKEMURA N, SAIURA A.** Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol.* 2017;9(5):242-251. doi:10.4254/wjh.v9.i5.242
4. **HEUSCH P, ANTOCH G.** Morphologic and Functional Imaging of Non-Colorectal Liver Metastases. *Viszeralmedizin.* 2015;31(6):387-392. doi:10.1159/000441857
5. **SANO K, YAMAMOTO M, MIMURA T,** y col.: Outcomes of 1,639 hepatectomies for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: a multicenter analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2018; 25(11):465–75.
6. **MORIS D, RONNEKLEIV-KELLY S, RAHNEMAI-AZAR AA** y col.: Parenchymal-sparing versus anatomic liver resection for colorectal liver metastases: a systematic review. *J Gastrointest Surg.* 2017; 21(6):1076–85
7. **MARKAR SR, MIKHAIL S, MALIETZIS G, ATHANASIOU T, MARIETTE C, SASAKO M, HANNA GB.** Influence of Surgical Resection of Hepatic Metastases From Gastric Adenocarcinoma on Longterm Survival: Systematic Review and Pooled Analysis. *Ann Surg* 2016; 263: 1092-1101 [PMID: 26797324 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001542]
8. **TURLEY RS, PENG PD, REDDY SK, BARBAS AS, GELLER DA, MARSH JW, TSUNG A, PAWLIK TM, CLARY BM.** Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cancer* 2012; 118: 3571-3578 [PMID: 22086856 DOI: 10.1002/cncr.26650]
9. **PAWLIK TM, ZORZI D, ABDALLA EK, CLARY BM, GERSHENWALD JE, ROSS MI, ALOIA TA, CURLEY SA, CAMACHO LH, CAPUSSOTTI L, ELIAS D, VAUTHEY JN.** Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 712-720 [PMID: 16538410 DOI: 10.1245/ASO.2006.01.016]