

## Enfermedad metastásica de hígado. Enfoque quirúrgico

Dr. Miguel Ángel Mercado,\* Dr. Heriberto Medina,\* Dr. Alejandro Rossano,\* Dr. Erick Acosta,\* Dr. Manuel Rodríguez,\* Dr. Carlos Chan,\* Dr. Héctor Orozco\*

\* Clínica de Hipertensión Portal. División de Cirugía, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán» México, D.F.

Correspondencia: Dr. Miguel Ángel Mercado, Clínica de Hipertensión Portal, Instituto Nacional de la Nutrición «Salvador Zubirán», Vasco de Quiroga 15, Tlalpan 14000 México, D.F., Tel: (5) 573-93-21, Fax: (5) 655-10-76.

**RESUMEN** Aproximadamente la mitad de los pacientes con carcinoma colorrectal desarrollan metástasis y de éstos, aproximadamente el 10% es posible tratarlos quirúrgicamente. El tratamiento quirúrgico (resectivo) es actualmente la primera opción terapéutica para los tumores metastásicos del hígado. Se obtiene una sobrevida del 20 al 40% a cinco años. La evaluación preoperatoria es crítica y se hace fundamentalmente con métodos de imagen. El mejor resultado se obtiene en pacientes con metástasis únicas, en las cuales es posible la resección total de la lesión («curativa»). Los factores que afectan negativamente las resecciones son: más de cuatro lesiones, margen quirúrgico menor a 1 cm. Además de estos tumores, las metástasis de tumores neuroendocrinos son susceptibles de este tipo de tratamiento, siendo necesaria la individualización de cada caso. Esta conducta es aplicable también para otro tipo de metástasis. Los tratamientos adyuvantes como la quimioembolización y/o quimioterapia intraarterial, pueden tener valor terapéutico al igual que la crioterapia.

**SUMMARY** Approximately half of patients with colorectal cancer will develop hepatic metastases and it is estimated that up to 10% of that group will have resectable liver disease. Surgical resection remains the first line treatment option of metastatic liver tumors and has yielded a 20 to 40% five year survival rate. Selection of appropriate patients for resection is critical to a successful outcome. The best results are obtained in patients with isolated metastases. Factors that are associated with a poorer results are the presence of four or more lesions or a surgical margin less than 1 cm. Endocrin metastases can be resected in a palliative fashion but each case has to be individualized. This is also true for non colorectal-nonendocrine metastases. For this tumors the experience is anecdotal and confined to limited reported series. Adjuvant treatment (infusional chemotherapy and chemoembolization) can also have a role in treatment as well as cryotherapy.

**Palabras clave:** Carcinoma colorrectal, metástasis, hígado.

**Key words:** Colorectal carcinoma, metastases, liver.

### INTRODUCCIÓN

Hace dos décadas, la presencia de enfermedad metastásica al hígado era sinónimo de muerte a corto plazo. Cuando se llegaba a un diagnóstico de esta naturaleza, usualmente por maniobras clínicas o bien por estudios gammagráficos, en general tanto el médico como sus familiares se resignaban al fallecimiento del paciente, ofreciéndole únicamente medidas paliativas. El advenimiento de las técnicas de imagen, inicialmente ultrasonido y posteriormente tomografía y resonancia magnética, hizo que en los últimos 20 años se modificara radicalmente la conducta ante estos casos. Por una parte, se hicieron aparentes muchas lesiones asintomáticas (y que obviamente pasaban desapercibidas a la exploración física) y se llegó a conocer por seguimiento imagenológico el comportamiento bio-

lógico de los mismos. Este hecho, aunado a los avances en el manejo pre, trans y post operatorio del paciente sometido a una resección hepática, así como la depuración de la técnica quirúrgica, hicieron posible la consideración de estos casos para tratamiento resectivo (hepatectomía parcial), logrando además un impacto favorable en la sobrevida y calidad de vida postoperatoria.

De la misma forma, se hizo aparente que no todos los tipos de metástasis son susceptibles de tratarse quirúrgicamente. En efecto, exceptuando las metástasis colorrectales y de tumores neuroendocrinos, es bien conocido el hecho de que en otros tipos de enfermedad metastásica al hígado (páncreas, estómago, mama, pulmón, etc.) el beneficio de la terapéutica resectiva es limitado y tiene escaso impacto en el resultado postoperatorio, en relación a sobrevida y calidad de sobrevida.<sup>1-3</sup>

En la última década, dos nuevas alternativas para el tratamiento de enfermedad metastásica hepática se han incorporado al armamentarium terapéutico y son la crioterapia y la quimioterapia infusional con quemoembolización. Estas alternativas bajo ningún motivo han sustituido a la terapéutica resectiva constituyéndose en un complemento. La presente revisión analiza estas medidas terapéuticas, sus aplicaciones y resultados.

### HEPATECTOMÍAS PARCIALES

Aproximadamente la mitad de los pacientes con carcinoma colorrectal van a desarrollar metástasis hepáticas y en aproximadamente el 10% de esta mitad son candidatos a terapéutica resectiva.

El enfoque de la selección de estos pacientes debe hacerse sobre los siguientes parámetros; de acuerdo a lo señalado por el Dr. Johannes Scheele:<sup>1</sup>

- a) Proporción real de pacientes probablemente resecables (no obtenidos de datos de series quirúrgicas).
- b) Importancia de diagnóstico precoz.
- c) La determinación de indicadores confiables de pronóstico y, aún más importante, la identificación de factores que excluyen a los pacientes de esta terapéutica y que pueden servir como contraindicación.
- d) Evaluación de resección.
- e) Selección de la terapéutica técnica óptima.

La selección adecuada de estos pacientes es crítica para el éxito postoperatorio. Es por esto que deben enfocarse todos los esfuerzos para la investigación de enfermedad extrahepática. La exclusión de enfermedad extrahepática identificaría a los pacientes que tienen únicamente la enfermedad hepática, constituyéndose esto en el primer paso de selección. Esto se logra con la obtención de métodos de imagen del tórax, abdomen y pelvis, usualmente tomografía, ultrasonido y resonancia magnética. En algunos centros es posible realizar estudios gamagráficos con anticuerpos marcados con radioactivos. En ocasiones es de utilidad la realización de estudios angiográficos que en un momento dado pueden ser de utilidad si se decide la utilización de quimioterapia intraarterial, pre o post operatoria.

El estudio publicado por Hughes y colaboradores<sup>4</sup> en 1989 es uno de los más categóricos para justificar las resecciones hepáticas en casos seleccionados. En cerca de 800 casos con enfermedad hepática aislada y tratados quirúrgicamente, se logra una sobrevida a 15 años de 32%.

Este estudio demostró además categóricamente que los pacientes con enfermedad metastásica ganglionar (celiaca o de hilio hepático) tienen un pronóstico postoperatorio desfavorable, similar al de aquellos con enfermedad extrahepática positiva. Otros factores con influencia negativa post-operatoria fueron la presencia de cuatro o más lesiones hepáticas y el no poder obtener un margen de resección mayor de 1 cm. El tamaño de las lesiones, su localización y el sexo no tienen influencia pronóstica. El estudio de Duhon demostró que también tiene una influencia negativa la presencia de metástasis sincrónicas en el espécimen de resección primaria.

El sitio más común de recidiva de la enfermedad es el hígado (43%) seguido de pulmón (31%). Hasta el momento no hay evidencia demostrada de efectividad de quimioterapia adyuvante en pacientes con resecciones curativas de la metástasis.

Muchos centros han demostrado que en esta década, una resección hepática es un procedimiento de muy baja mortalidad en casos bien seleccionados, (promedio de 1 a 4%).

Este hecho plantea la posibilidad de incluir pacientes con factores concomitantes que pueden representar riesgos operatorios (enfermedades cardiovasculares, pulmonares y/o renales asociadas). Se debe ser cauteloso en estos casos con evaluación multidisciplinaria de riesgo benéfico.

Por otra parte las complicaciones inherentes a la cirugía se han reducido marcadamente, siendo mínimos los problemas de hemorragia, sépsis y complicaciones de fístulas biliares. La ventaja de llevarla a cabo en hígados no cirróticos (contrario a lo que ocurre en hepatoma donde la mayoría lo son) hace que la recuperación postoperatoria sea rápida y completa. Esto también está influido notablemente por la selección adecuada del paciente.

Los marcadores tumorales, como el antígeno carcinoembrionario y el CA-19-9, adquieren valor de acuerdo a la dinámica de su comportamiento. Si estando en valores negativos se hacen positivos, reflejan actividad tumoral. De la misma forma, si después de la resección no descienden sus valores, implica la existencia de enfermedad residual, por lo que tienen gran valor en el seguimiento postoperatorio.

En un reporte reciente de Scheele<sup>1</sup> y después de realizar un análisis univariable en más de 1500 pacientes, establece que los factores mencionados en el *cuadro 1* tienen repercusión en la tasa de sobrevida.

Existen varios estudios que han demostrado que las resecciones hepáticas repetidas en pacientes selecciona-

**CUADRO 1**  
FACTORES PRONÓSTICOS. IMPACTA EN SOBREVIDA

- Invasión ganglionar
- Tumor primario grado III/IV
- Metástasis sincrónicas o satélites
- Diámetro de la metástasis
- Elevación preoperatoria de CEA
- Márgenes de resección
- Enfermedad extrahepática
- Resección no anatómica

dos con recidiva solitaria son técnicamente factibles y que pueden resultar beneficiosas. Aproximadamente del 10 al 25% de los pacientes en quienes se hizo una resección hepática son candidatos a una nueva hepatectomía (re-resección) y con probabilidad de sobrevida a 5 años de 16%.<sup>5</sup>

**Crioterapia:** Esta alternativa ha aparecido en los últimos años como posibilidad para tumores no resecables. Fundamenta su mecanismo en la necrosis por congelación del tumor. Se introduce una sonda (por la cual circula nitrógeno líquido) de 196° C a temperatura usualmente guiada por ultrasonido, (para que la punta de la sonda se sitúe central), y sus efectos se ejercen por difusión de congelación. Se produce necrosis tumoral radiada. Se realiza por laparotomía, aunque existe evidencia de que en casos bien seleccionados puede hacerse por laparoscopia. No se admite aún la utilización del procedimiento percutáneo. Cuando se logra erradicar la enfermedad por este método (ausencia de enfermedad residual), sus resultados son similares (en relación a sobrevida) a los de las resecciones. Existen algunas series que reportan mayor aplicabilidad de este método e incluso una morbilidad mas baja.<sup>6</sup> La estancia hospitalaria es más corta.

Stelle et al, han demostrado resultados favorables con este tipo de terapéutica. En su serie de más de 90 casos, no tuvieron morbilidad y la estancia promedio post procedimiento es de siete días. La crioterapia no ha demostrado ser mejor, (pero tampoco peor) que las resecciones. Su utilización no ha sido exitosa en metástasis grandes y no es eficiente para lesiones tumorales cercanas a vasos intrahepáticos (vena porta o vena supra-hepática, probablemente debido a efecto de temperatura diluido por alto flujo sanguíneo).<sup>7</sup>

Sus complicaciones son bajas y se han reportado las siguientes: fractura hepática con hemorragia, fístula biliar, absceso hepático y mioglobulinuria. Bartlett señala como indicaciones de este método los siguientes:

- a) Tumores no resecables.
- b) Pacientes con cirrosis (evitando resecciones amplias y por ende, conservando parénquima funcional).
- c) Recurrencias (cuando una re-resección no sea factible).
- d) Adyuvante a la resección (congelación de bordes).

**Quimioterapia y quimio embolización:** Este tipo de alternativa se dirige casi exclusivamente a pacientes con metástasis colorrectales. Se fundamenta en que la metástasis tiene mayor circulación por vía arterial y que se obtiene ventaja farmacodinámica de los agentes utilizados. Se disminuye la toxicidad sistémica de floxuridina (FUDR) y de 5 fluorouracilo (5FU), debido a que se metaboliza del 70% al 95% en el primer paso.

La embolización del tumor favorece la toma de estos agentes por las células tumorales. La mejor forma de realizar la infusión es por catéter arterial colocado por laparotomía.

La quimioterapia intraarterial debe limitarse al tratamiento de metástasis no resecables y sólo intrahepáticas. La respuesta e impacto en sobrevida es favorable con sobrevida media de 16 meses.<sup>8</sup>

Las complicaciones relacionadas a la administración de los agentes son: hepatitis química, gastritis y duodenitis, úlcera duodenal y gástrica, trombosis arterial y diarrea.<sup>8,9</sup>

**Metástasis neuroendocrinas:** Este tipo de lesiones son raras y en raras ocasiones también son solitarias. La más común de estas lesiones son los tumores carcinoides que provienen de todo el tubo digestivo con excepción del apéndice, aunque existen evidencias anecdóticas de tumores metastásicos de este sitio.

Siendo en general tumores hormonalmente activos, se justifica su resección con fines paliativos. Son además tumores de crecimiento lento. En algunos centros se justifica también la cirugía citorreductiva y se han utilizado también quimioterapia intraarterial y terapia isquémica.<sup>10</sup>

**Metástasis no colorrectal, no neuroendocrina:** Son experiencias anecdóticas este tipo de resecciones y prácticamente se limitan a casos aislados con historia previa de resección del tumor primario y demostración de metástasis única metacrónica. Esto se debe a que en general no se produce ningún impacto en la sobrevida y calidad de vida. Debe ser individualizado y juiciosamente evaluado el riesgo beneficio de llevar a cabo terapia resectiva en cada caso.<sup>11,12</sup>

**Experiencia en el INNSZ:** Desde 1980 se practica la realización rutinaria y protocolizada de resecciones hepáticas en pacientes seleccionados en nuestro hospital.

Hasta 1996, hay cerca de 120 resecciones hepáticas por padecimientos (benignos diversos y malignos).

En relación a lesiones malignas, aunque hay discreto predominio en el número de casos por metástasis, todavía no supera extraordinariamente al número de casos resecados por tumores primarios.

Han sido realizados cerca de 30 resecciones por enfermedad metastásica, la inmensa mayoría por metástasis colorrectales, así como casos aislados de tumores neuroendocrinos (carcinoide), y tumor renal metastásico.

El proceso de selección de los pacientes es muy similar al de otros centros y en los últimos cinco años la mortalidad se ha reducido (aproximadamente 5%). La morbilidad se ha reducido también en forma notable y los resultados son muy similares a los reportados en la literatura.

Los tipos de resecciones utilizadas han sido no anatómicas en la mayoría de los casos y el resto lo constituyen bisegmentectomías o lobectomías.

Casos aislados y seleccionados han sido tratados con trisegmentectomías.

**Trasplante hepático:** Anecdóticamente han sido informados algunos casos de tumores neuroendocrinos metastásicos con primario controlado en que se han hecho trasplantes. En algunos se ha logrado expandir la sobrevida, pero, se insiste, son casos anecdóticos. En este momento, no se les considera buenos candidatos a trasplante a los pacientes con hígado metastásico.

## REFERENCIAS

1. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M, Resection of Colorectal Liver Metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
2. Ihse I, Persson Bo, Tiblin S: Neuroendocrine Metastases of the Liver. *World J Surg* 1996; 19: 76-82.
3. Hughes KS, Sugarbaker PH: Resection of the liver for metastatic solid tumors, in Rosenberg SA (ed): *Surgical Treatment of Metastatic Cancer*. Philadelphia, JB Lippincott, 1987; 125-164.
4. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH: Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver - Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 339-359.
5. Wanebo HJ, Chu Q, Konstantine A et al: Current perspectives on repeat hepatic resection for colorectal carcinoma: A review. *Surgery* 1995; 119: 361-371.
6. Ravikumar et al: *Cancer Surg* 1991; 126: 1520-1524.
7. Steele G Jr: Natural history studies and the evolution of regional treatment modalities for patients with isolated liver metastases from primary colon and rectum carcinoma. *Cancer Control* 1996; 3: 34-41.
8. Kemeny MM, Goldberg DA, Browning S et al: Experience with continuous regional chemotherapy and hepatic resection as treatment of hepatic metastases from colorectal primaries. *Cancer* 1985; 55: 1265-1270.
9. Meta-Analysis Group in Cancer: Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-258.
10. Wolf RF, Goodnight JE, Krag DE et al: Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of non-colorectal hepatic metastases. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 454-460.
11. Schwartz SI: Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *World J Surg* 1995; 19:72-75.
12. McEntee GP, Nagomey DM, Kvols LK et al: Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery* 1984; 108: 1091-1096.
13. Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC et al: Hepatic artery chemoembolization for primary and metastatic liver tumors: Post-treatment management and complications. *J Surg Oncolo* 1995; 60: 116-121.