

Revisiones temáticas en cirugía hepatobiliar y pancreática

Cirugía de las metástasis hepáticas de carcinoma no colorrectal no neuroendocrino. Indicaciones actuales de las resecciones hepáticas.

Surgery of carcinoma hepatic metastases non-colorectal non-neuroendocrine

I. Sánchez-Matamoros Martín, J.A. Bellido-Luque, F. Oliva-Mompeán, Á.L. Nogales-Muñoz

Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Pancreática. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

RESUMEN

Las indicaciones y el pronóstico de la hepatectomía para metástasis hepáticas no neuroendocrinas no colorrectales siguen siendo controvertidas, debido a la baja casuística de la enfermedad, ya que su comportamiento biológico varía dependiendo de su origen primario. La discusión de este grupo de enfermedades heterogéneas debe realizarse en orden a sus aspectos generales y específicos.

Un enfoque multidisciplinar, que tome en cuenta el momento apropiado para la hepatectomía combinada con quimioterapia, puede prolongar la supervivencia y/o contribuir a la mejora de la calidad de vida.

Los datos disponibles se derivan en gran parte de estudios observacionales retrospectivos y por lo tanto, están sujetos a sesgos de selección en la forma en que se elige a los pacientes para la terapia quirúrgica. Hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio aleatorio prospectivo en este limitado campo.

Palabras clave: metástasis hepáticas no colorrectal no neuroendocrino, resección hepática, cirugía.

ABSTRACT

The indications and prognosis of hepatectomy for noncolorectal nonneuroendocrine liver metastases remain controversial owing to the low casuistry of the disease, since its biological behavior varies depending on its primary origin. Discussion of this heterogeneous disease group should be performed in the order from its general to specific aspects.

A multidisciplinary approach that takes into consideration appropriate timing for hepatectomy combined with chemotherapy may prolong survival and/or contribute to the improvement of the quality of life.

Available data are largely derived from retrospective observational studies and therefore subject to selection bias in how patients are chosen for surgical therapy. To date, no prospective randomized study has been conducted in this limited field.

Keywords: non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases, hepatic resection, surgery.

CORRESPONDENCIA

Inmaculada Sánchez-Matamoros Martín
Hospital Universitario Virgen Macarena
41009 Sevilla
macu.sm@hotmail.com

XREF

CITA ESTE TRABAJO

Sánchez-Matamoros Martín I, Bellido Luque JA, Oliva Mompeán F, Nogales Muñoz ÁL. Cirugía de las metástasis hepáticas de carcinoma no colorrectal no neuroendocrino. Indicaciones actuales de las resecciones hepáticas. Cir Andal. 2019;30(2):213-17.

INTRODUCCIÓN

Aunque el hígado es un sitio frecuente de metástasis tumorales, los mecanismos para su desarrollo difieren según la ubicación del lugar del tumor primario. En el tracto gastrointestinal (adenocarcinoma colorrectal y tumores endocrinos), el modo más probable de diseminación al hígado es a través del drenaje venoso portal o a través del sistema linfático intraabdominal directo; por lo tanto, la resección hepática en estos casos se fundamenta, en que la mayor parte de la carga tumoral del paciente puede estar confinada al abdomen y el tratamiento adecuado del tumor primario combinado con la resección hepática, puede proporcionar una posibilidad de curación.

En contraste, la mayoría del resto de metástasis hepáticas se originan en tumores fuera de la cavidad intraabdominal y sus metástasis llegan al hígado a través de la circulación sistémica, lo que implica que lugares extrahepáticos pueden tener la misma probabilidad de estar involucrados.

Muchos de los primeros estudios, incluyeron pacientes con metástasis endocrinas y no endocrinas y demostraron que los pacientes con metástasis endocrinas, tenían un mejor pronóstico que los pacientes con metástasis no endocrinas no colorrectales; éstas son poco frecuentes, y de ellas sólo del 1% al 10% pueden ser candidatos potenciales para resección quirúrgica.

Los más frecuentes son el cáncer de mama (30%), origen gastrointestinal (16%), origen urológico (14%) y melanoma (10%). Sus indicaciones quirúrgicas están aún limitadas por no estar bien definida la efectividad de la cirugía, aunque debido a los recientes avances en la cirugía hepática, se ha producido un cambio de paradigma hacia un enfoque quirúrgico más agresivo de ellas.

Los datos disponibles son heterogéneos y limitados a estudios retrospectivos con grupos seleccionados de pacientes.

Mediante análisis multivariante, se han identificado a los tumores escamosos y al melanoma con un peor pronóstico, con una tasa de supervivencia a cinco años inferiores al 20% y un grupo de mejor pronóstico, que comprende pacientes con metástasis hepáticas de GIST, carcinoma del tracto reproductivo y cáncer de mama, con tasas de supervivencia a cinco años superiores al 50%. Además se observa que el intervalo entre el tumor primario y las metástasis hepáticas y el alcance de la resección, tienen un impacto en la supervivencia después de la resección hepática. Esto concuerda con la literatura publicada y los datos de la serie de Adam *et al.*², que es la serie más grande reportada hasta el momento.

Aunque estos datos subrayan claramente el alejamiento de una evitación dogmática de resección hepática, para pacientes con metástasis de carcinomas no colorrectales no neuroendocrinos; la selección meticulosa del paciente y el consenso de un equipo multidisciplinar, sigue siendo un requisito indispensable para obtener óptimos resultados.

CANCER DE MAMA

Las metástasis hepáticas son el tercer lugar más común de aparición, después de los ganglios linfáticos y de pulmones y la

mayoría desarrollan enfermedad metastásica en múltiples órganos. Las estrategias de tratamiento del cáncer de mama metastásico^{3,4} incluyen la terapia sistémica, pero la resección hepática está ganando cada vez más reconocimiento. Los pacientes con cáncer de mama con un estado hepático "oligometastático" y enfermedad extrahepática estable o nula son buenos candidatos para la resección.

Las metástasis hepáticas de cáncer de mama generalmente tienen un peor pronóstico que las de colon, ya que la diseminación es hematogena y, por lo tanto, sistémica en el momento de la presentación, con un pronóstico extremadamente desfavorable, la supervivencia en estos pacientes no tratados oscila entre tres y seis meses.

Los resultados obtenidos en estudios de pacientes sometidos a cirugía, siguen siendo heterogéneos con tasas de supervivencia general a cinco años que oscilan entre el 21% y el 61%.

Hasta la fecha, no hay datos aleatorizados para respaldar la cirugía con respecto a la ventaja de supervivencia en comparación con la quimioterapia sistémica. Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas estables o nulas, receptores estrogénicos positivos, intervalo entre el cáncer de mama y la aparición de la metástasis hepática de más de dos años, con buena respuesta a la quimioterapia prehepatectomía y los pacientes con enfermedad hepática susceptible de resección hepática curativa, representan el subgrupo más prometedor que se inscribirá en estudios prospectivos que evalúen el papel de la cirugía hepática agresiva versus la terapia sistémica con el fin de prolongar la supervivencia.

CÁNCER GASTROINTESTINAL

Las neoplasias malignas GI incluyen principalmente el cáncer de esófago, el adenocarcinoma gástrico y los tumores del estroma gastrointestinal (GIST).

En el cáncer gástrico las metástasis hepáticas se diagnostican en hasta 2% a 14% de forma sincrónica y en 37% metacrónicamente después de la resección gástrica y muestran un comportamiento oncológico agresivo.

Varias publicaciones informan tasas de supervivencia a cinco años entre 0-42% después de la resección curativa, pero estas incluyeron sólo un pequeño número de pacientes (menos de 70), en su mayoría de una sola institución. Por análisis multivariable, se han sugerido muchos factores pronósticos favorables, que incluyen resección del margen negativo (R0), pequeño número de metástasis hepáticas, lesiones unilobulares, tamaño pequeño del tumor, ausencia de infiltración serosa del tumor primario y la resección sincrónica. Sin embargo, el diseño retrospectivo a pequeña escala de estos estudios ha limitado el valor de los resultados, enfatizando la necesidad de estudios a gran escala o ensayos clínicos aleatorios.

En la publicación de Takemura N *et al.*¹⁰, se revisan los ocho estudios más grandes, cada uno con ≥ 40 pacientes que se sometieron a una hepatectomía por metástasis hepáticas de cáncer gástrico. En esta serie, las tasas de supervivencia global de tres y cinco años se informaron como 14-51% y 9-42%, respectivamente, con una mediana de supervivencia de 12-41 meses. Entre estos estudios los factores de riesgo negativos para la supervivencia fueron metástasis hepáticas

múltiples en tres estudios, metástasis hepáticas mayores en diámetro e invasión de la serosa de cáncer gástrico primario en dos y metástasis hepáticas sincrónicas, >3 metástasis hepáticas y >2 metástasis en ganglios linfáticos regionales positivos de cáncer gástrico primario en uno. Los resultados de la hepatectomía para la metástasis hepática por cáncer gástrico, están influenciados por los estados tanto del cáncer primario como de la metástasis hepática. El reciente metaanálisis de metástasis hepáticas de cáncer gástrico, reveló que la resección quirúrgica de ellas se asoció con una supervivencia significativamente mejor y entre los pacientes que se sometieron a resección quirúrgica, los pacientes con metástasis hepática solitaria demostraron una supervivencia significativamente prolongada en comparación con los pacientes con metástasis hepáticas.

Los GIST son los tumores mesenquimales más frecuentes del tracto gastrointestinal y se estima que el 47% tiene metástasis sincrónica, siendo el hígado el sitio más frecuente de metástasis. Después de la resección hepática, las tasas de supervivencia a cinco años oscilan entre 70% y 76%, siendo la resección completa (R0) un factor pronóstico significativo para la supervivencia a largo plazo. En particular, se sugiere que la terapia preoperatoria con inhibidores de la tirosin quinasa (TKI) esté relacionada con un beneficio en la supervivencia. Por lo tanto, la resección hepática sólo debe recomendarse en pacientes con tratamiento TKI perioperatorio que responden al tratamiento médico.

En el cáncer de esófago, existen pocos estudios, retrospectivos y con muy pocos pacientes, para las resecciones hepáticas metastásicas. Aunque los estudios sugieren que la resección hepática es factible en pacientes seleccionados, la supervivencia a los cinco años de los pacientes después de la resección es inferior al 15% y, por lo tanto, actualmente no se recomienda.

Liu J *et al.*⁷, realizan un análisis retrospectivo de pacientes de cáncer de esófago tipo escamoso, con resección de metástasis hepática única, concluyendo que la intervención quirúrgica es una buena opción de tratamiento, especialmente para pacientes con un intervalo libre de enfermedad de más de doce meses. Los pacientes para la resección hepática deben considerarse de forma individual a través de un equipo multidisciplinar de especialistas.

MELANOMA

El melanoma cutáneo y ocular tienen características patológicas distintas; debido a la ausencia de tejido linfático en el tracto uveal, los melanomas oculares tienen una diseminación hematogena, siendo el hígado el principal órgano afectado. En contraste, el melanoma cutáneo rara vez metastatiza en el hígado, sino en los pulmones, los ganglios linfáticos o los tejidos blandos.

Takemura *et al.*¹⁰, en su estudio de cohortes retrospectivo, que incluye los cuatro estudios más numerosos, cada uno con ≥40 pacientes que se sometieron a una resección hepática por metástasis hepáticas por melanoma, informaron una tasa de supervivencia general de cinco años aproximadamente del 7% al 20% con un tiempo de supervivencia promedio de 14-28 meses.

Los factores de riesgo que predecían una baja supervivencia de los pacientes fueron: un intervalo corto libre de enfermedad desde el diagnóstico de tumor primario, resección positiva del margen,

>4 metástasis en el hígado, enfermedad miliar del melanoma primario, el melanoma cutáneo y la no quimioterapia preoperatoria.

La resección quirúrgica debe realizarse concomitantemente con el tratamiento de quimioterapia, como parte de un enfoque multidisciplinar, porque la enfermedad recurrente se desarrolla con frecuencia después de la hepatectomía. En particular, la resección R0 debe ser el objetivo.

PANCREATOBILIAR

En el adenocarcinoma ductal pancreático (ADP) el proceso metastásico podría ser un evento temprano, hasta el 70% de los pacientes presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico o la desarrollan en el curso de su enfermedad.

Debido a las limitadas opciones de tratamiento sistémico, generalmente no se recomienda la resección de las metástasis, sin embargo, algunas series de casos han sugerido que podría ser una opción potencial en pacientes seleccionados con enfermedad sincrónica o incluso metacrónica. La supervivencia a cinco años después de la resección hepática para la metástasis de ADP es baja y varía entre 5,8% y 20%. Se debe realizar solo en pacientes con una buena biología del tumor (respuesta a la quimioterapia, largo intervalo entre la resección primaria y la aparición de metástasis hepáticas en pacientes con enfermedad metacrónica).

Los pacientes con enfermedad metacrónica alcanzaron una supervivencia mediana significativamente mayor que los pacientes con metástasis sincrónicas.

Incluso en pacientes bien seleccionados, con enfermedad hepática metastásica de bajo volumen, la resección simultánea del carcinoma pancreático con metástasis hepáticas sincrónicas, no produjo una supervivencia a largo plazo en la gran mayoría de los pacientes. Se observó una diferencia estadísticamente significativa para los pacientes con enfermedad metacrónica; Sin embargo, aunque más larga, la supervivencia en este último grupo de pacientes fue invariablemente pobre⁸.

En 2018 Andreou A *et al.*⁹, en un estudio de 76 pacientes mostraron una de las tasas más altas de supervivencia global a cinco años del 7%, con tasas de morbilidad postoperatorias comparables a las de la cirugía pancreática solamente; hallazgos en línea con los de estudios previos.

Se necesitan estudios adicionales, preferiblemente en forma de ensayos prospectivos, para evaluar el impacto de la resección de metástasis hepáticas; un algoritmo para una selección detallada de pacientes con cáncer de páncreas metastásico que probablemente se beneficien de una estrategia de tratamiento multimodal que incluya resección radical y terapia sistémica.

GENITOURINARIO

Los tumores genitourinarios incluyen principalmente carcinomas de células renales, carcinomas ginecológicos, especialmente cáncer de ovario y tumores malignos testiculares.

Los pacientes con carcinoma de células renales sometidos a resección hepática, presentan tasas de supervivencia en general a los cinco años de 38% a 62%, con una supervivencia media de 33 a 142 meses. Existe confirmación mediante estudios¹⁴ de un pronóstico favorable en pacientes sometidos a resección hepática, aunque con el requisito de añadir un tratamiento sistémico.

Los factores de riesgo para un mal pronóstico son la enfermedad extrahepática, un corto intervalo libre de enfermedad, metástasis en los ganglios linfáticos, tumores de alto grado y un margen de resección positivo¹⁰.

En el cáncer de ovario las tasas de supervivencia descritas a cinco años son del 30% a 51% en pacientes con una mediana de supervivencia de 26 a 98 meses. Los factores de riesgo de peor pronóstico son, un corto intervalo desde el diagnóstico de la enfermedad primaria hasta la metástasis, márgenes de resección positivos, ascitis preoperatoria y enfermedad hepática bilobar¹⁰.

Debido a las características únicas del cáncer de ovario, la hepatectomía (considerada como parte de la cirugía citorréductora) y la quimioterapia concomitante, han sido aceptadas como el tratamiento estándar para el cáncer de ovario avanzado.

En el carcinoma testicular la quimioterapia es altamente efectiva, sin embargo, un tercio de los pacientes no logra respuestas completas o experimenta recaídas. Los estudios limitados que incluyeron tratamiento con quimioterapia sensible y hepatectomía subsiguiente para el carcinoma testicular, han demostrado un pronóstico favorable¹⁰.

CABEZA Y CUELLO

Los cánceres de cabeza y cuello incluyen tumores malignos orales, nasofaríngeos y laríngeos y son con más frecuencia carcinomas de células escamosas. En general, experimentan un mal pronóstico después de la resección hepática, con tasas de supervivencia a cinco años inferiores al 15%. Se observaron mejores resultados para las metástasis hepáticas de carcinomas nasofaríngeos indiferenciados con una tasa de supervivencia global del 40,2%¹².

CARCINOMA DE TIROIDES

Los carcinomas papilares y foliculares de tiroides se conocen como carcinomas diferenciados de tiroides (CDT) y se encuentran entre los cánceres más curables. Las metástasis hepáticas de CDT son excepcionalmente raras, solo unos pocos casos se reportan en la literatura, pero siempre se debe considerar la resección quirúrgica, ya que ofrece la mejor oportunidad para una supervivencia prolongada¹².

Saito *et al.*¹⁵, concluye en su estudio altas tasas de respuesta al inhibidor de la tirosin kinasa (lenvatinib) con una ventaja de supervivencia significativa, brindando oportunidades para un tratamiento adicional en pacientes con metástasis hepáticas de CDT¹⁴.

CONCLUSIÓN

La cirugía del hígado hoy en día es una valiosa opción de tratamiento, incluso para pacientes con cáncer avanzado. En combinación con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante adecuada, el control local del tumor es la única posibilidad de garantizar la supervivencia a largo plazo de los pacientes con enfermedad metastásica. La hepatectomía para la metástasis no colorrectal no neuroendocrina, aún es controvertida, principalmente por la falta de datos prospectivos debido a una incidencia relativamente baja, pero también debido a la falta de poderosas opciones de quimioterapia para la mayoría de los tipos de tumores, pero el tratamiento agresivo incluso de una enfermedad avanzada está ganando cada vez más reconocimiento.

Los ensayos prospectivos son necesarios para caracterizar mejor el papel de la resección hepática integrada, en un enfoque de tratamiento multidisciplinario. Además, una selección adecuada del paciente basada en la biología del tumor y los factores relacionados con el paciente es importante para mejorar aún más los resultados después de la hepatectomía.

BIBLIOGRAFÍA

- Hoffmann K, Bulut S, Tekbas A, Hinz U, Bucheler MW, Schemmer P. Is Hepatic Resection for Non-colorectal, Non-neuroendocrine Liver Metastases Justified? *Ann Surg Oncol* 2015 Dec;22 Suppl 3:S1083-92
- Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, Jaeck D, Saric J, Le Treut YP, Belghiti J, Mantion G, Mentha G. Hepatic Resection for Noncolorectal Nonendocrine Liver Metastases. Analysis of 1.452 Patients and Development of a Prognostic Model. *Ann Surg*. 2006 Oct;244(4):524-35.
- Fairhurst K, Leopardi L, Satyadas T, Maddern G. The safety and effectiveness of the liver resection for breast cancer liver metastases: A systematic review. *Breast*. 2016 Dec;30:175-184.
- Margonis GA, Buetner S, Sasaki K, Kim Y, Ratti F, Russolillo N, et al. The role of liver-directed surgery in patients with hepatic metastasis from primary breast cancer: a multi-institutional analysis. *HBP (Oxford)* 2016 Aug;18(8):700-5.
- Kinoshita T, Saiura A, Esaki M, Sakamoto H and Yamanaka T. Multicentre analysis of long-term outcome after surgical resection for gastric cancer liver metastases. *BJS* 2015; 102: 102-107.
- Huddy JR, Thomas RL, Worthington TR, Karanjia ND. Liver metastases from esophageal carcinoma: is there a role for surgical resection? *Dis Esophagus* 2015 Jul; 28(5):483-7.
- Liu J, Wei Z, Wang Y, Xia Z and Zhao G. hepatic resection for postoperative solitary liver metastasis from esophageal squamous cell carcinoma. *Anz J Surg* 2018 ;88(4):E252-E256.
- Zanini N, Lombardi R, Masetti M, Giordano M, Landolfo G, Jovine E. Surgery for isolated liver metastases from pancreatic cancer. *Updates Surg*. 2015 Mar; 67(1):19-25.

9. Andreou A, Knitter S, Klein F, Malinka T, Schmelzle M, Struecker B, Schmuck RB, Noltsch AR, Lee D, Pelzer U, Denecke T, Pratschke J, Bahra M. The role of hepatectomy for synchronous liver metastases from pancreatic adenocarcinoma. *Surg Oncol*. 2018 Dec;27(4):688-694.
10. Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol* 2017 February 18; 9(5): 242-251.
11. Végso G, Fekete L, Fehérvári I, Máthé Z. Surgical treatment of secondary liver malignancies. *Magy Onkol*. 2018 mar 23;62(1):29-36.
12. Schwarz C, Kaczirek K, Bodingbauer M. Liver resection for non-colorectal metastases. *Eur Surg* 2018; 50(3):113-116.
13. Labгаа I, Slankamenac K, Schadde E, Jibara G, Alshebeeb K, Mentha G, et al. Liver resection for metastases not of colorectal, neuroendocrine, sarcomatous, or ovarian (NCNSO) origin: A multicentric study. *Am J Surg* 2018 Jan;215(1):125-130.
14. Staehler MD, Kruse J, Haseke N, Stadler T, Roosen A, Karl A, et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. *World J Urol* 2010;28:543-547.
15. Saito Y, Sugino K, Takami H, Matsuzu K, Uruno T, Ohkuwa K, et al. Clinical status and treatment of liver metastasis of differentiated thyroid cancer using tyrosine kinase inhibitors. *World J Surg*. 2018 Nov;42(11):3632-3637.