

## TUMORES HEPÁTICOS METASTÁSICOS

M de Juan  
R López

El hígado es un órgano sólido en el que se desarrollan tumores primitivos (por lo general sobre hepatopatías crónicas) y en el que asientan con frecuencia metástasis de gran variedad de tumores malignos. A menudo la afectación metastásica del hígado, se produce como expresión de una carcinomatosis generalizada, pero en ocasiones se presentan lesiones tumorales aisladas, sobre todo en los tumores de origen colorrectal y con menor frecuencia en los de origen neuroendocrino, melanoma ocular y leiomiomas gastrointestinales.

Es difícil conocer la historia natural de los pacientes con metástasis hepáticas no tratadas, si bien se conoce de trabajos antiguos, que las de origen colorrectal tienen una supervivencia entre 6 meses (si se tratan de metástasis múltiples y bilobares) y 18 meses (si se tratan de metástasis únicas), no superando el 20% a los 3 años, siendo excepcional los que superan los 5 años. Peores expectativas de vida tienen los pacientes con MH cuyo tumor primitivo sea el estómago o el páncreas (media de 2 meses), puesto que cuando aparecen aquellas, suele existir ya una carcinomatosis generalizada.

### EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON METÁSTASIS HEPÁTICAS

En los últimos años han aparecido numerosas técnicas de diagnóstico de las lesiones ocupantes de espacio en el parénquima hepático. Entre ellas, la ultrasonografía (US), la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia nuclear magnética (RM) y la tomografía con emisión de positrones (PET), si bien no está bien establecido en qué momento se debe realizar una u otra, según su eficacia en obtener alguna de las múltiples informaciones que se pueden precisar para tomar una actitud terapéutica. La US es el método más sencillo y económico para el diagnóstico de las MH y si no se fuera a tomar ninguna actitud terapéutica, no es necesario seguir con otras exploraciones. En la TAC, las MH aparecen como nódulos hipovasculares con captación periférica, debiendo realizarse el diagnóstico diferencial entre los hemangiomas, los quistes simples y las zonas de esteatosis focal. La TAC helicoidal supera la sensibilidad diagnóstica de la TAC convencional, alcanzando un diagnóstico exacto entre el 86% y el 94%. La RM aporta información, tanto de las lesiones como de sus relaciones con las

estructuras vasculares y detecta con mayor especificidad a los hemangiomas. Debido a que con ninguna de estas técnicas de imagen se obtienen cifras de sensibilidad y especificidad del 100%, y dada la alta prevalencia de lesiones benignas (especialmente el hemangioma), es necesario en numerosas ocasiones obtener un diagnóstico histológico de la lesión, obteniendo material (con aguja dirigida por ecografía o TAC) para citología o inclusión.

En el estudio de extensión tumoral que requiere un paciente con MH, se deben considerar en primer lugar, las posibles opciones terapéuticas. En aquellos a quienes no se les considere tributarios de ningún tratamiento, no se requiere una evaluación exhaustiva. En los que deben ser sometidos a quimioterapia, su estudio previo debería facilitar al menos, la posibilidad de conocer la respuesta al tratamiento de las diversas lesiones. En los que sean candidatos a resección quirúrgica, es obligado excluir la presencia de enfermedad extrahepática (especialmente la recidiva local del tumor primitivo) por si es tributaria de ser resecada junto con las metástasis hepáticas, o bien contraindica la laparotomía. Del mismo modo, es necesario un cuidadoso estudio de las lesiones intrahepáticas (número, tamaño, localización, etc.) y de los ganglios del pedículo hepático. La existencia de lesiones múltiples, afectación de estructuras hiliares o presencia de adenopatías periportaes o celíacas, suele ser motivo de contraindicación quirúrgica.

No es infrecuente que en pacientes considerados preoperatoriamente candidatos para una resección, se encuentren durante el acto quirúrgico, lesiones hepáticas o peritoneales no conocidas previamente y que obliguen a desistir de la misma. Los mejores procedimientos para reconocer todas las lesiones intrahepáticas son la palpación bimanual y la ecografía intraoperatoria. Con ésta, se pueden detectar nódulos no diagnosticados antes de la intervención, teniendo una sensibilidad del 100% en manos expertas. La evaluación mediante laparoscopia asociada a ecografía, podría en algunas ocasiones evitar laparotomías innecesarias, si bien al ser pacientes previamente intervenidos del tumor primitivo, es más difícil elegir esta alternativa.

## TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS DE ORIGEN COLORRECTAL

La incidencia del cáncer de colon y recto es tan elevada que ocupa el tercer lugar entre todos los cánceres diagnosticados en EEUU y a pesar de los avances en el diagnóstico y tratamiento de estas lesiones, el 50% de ellos fallecerán de ésta enfermedad. En nuestro medio, aparece en segundo lugar tras el carcinoma de pulmón en el hombre y después del cáncer de mama en la mujer. El antígeno carcinoembrionario(CEA) está elevado en el 90% de los pacientes con MH, por lo que es uno de los parámetros analíti-

cos importantes en el diagnóstico precoz de las recidivas. Las MH de origen colorrectal (CCR) aparecen de manera sincrónica entre el 20-30% y metacrónicas entre el 20-50%, sobre todo en los dos primeros años tras la resección quirúrgica del tumor primitivo.

Las alternativas terapéuticas en las MH de CCR son: la resección quirúrgica, los procedimientos de destrucción local de la lesión (alcoholización, crioterapia, radiofrecuencia, etc), y la quimioterapia.

## RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Es el tratamiento de elección. Generalmente se acepta como contraindicación quirúrgica la aparición de lesiones extrahepáticas, a excepción de si hay invasión local y se puede reseca en bloque (a menudo afectación diafragmática) o hay metástasis pulmonares resecales. La resección quirúrgica no se puede realizar por motivos técnicos cuando las metástasis son enormes, se localizan cerca de grandes troncos vasculares o son múltiples y bilaterales. Tampoco es recomendable efectuar resecciones tan amplias que la masa hepática restante sea insuficiente para mantener una función normal, especialmente cuando exista algún grado de esteatosis. En general, en un hígado sano se puede reseca con seguridad hasta un 80% de la masa hepática, pero siempre debería ser menor si la función hepática no es correcta o requiriese ser tratado postoperatoriamente con quimioterapia regional.

La **resección quirúrgica** es el único procedimiento actual que puede proporcionar la curación o al menos una larga supervivencia (superior a 10 años). Existe un consenso generalizado de no considerar candidato a trasplante hepático al paciente con MH de origen CCR. Se considera que una resección es curativa cuando el tumor primario ha sido extirpado con criterios oncológicos y la extirpación de las MH ha sido realizada con amplios márgenes libres de infiltración neoplásica. Esta posibilidad sólo ocurre en el 10% de los pacientes. La complejidad técnica y las posibles complicaciones posteriores, justifican la recomendación de que las amplias resecciones hepáticas, sean llevadas a cabo en centros con experiencia bien documentada y por cirujanos que las realicen de manera habitual.

El momento para realizar la resección de las lesiones hepáticas depende de si se trata de metástasis sincrónicas o metacrónicas. En el primer supuesto, se acepta que si se trata de una lesión única, grande y fácilmente reseca se puede realizar en el mismo acto quirúrgico que la resección del tumor primitivo. Por el contrario, si es pequeña o precisara una resección hepática amplia, se debe retrasar unos meses y efectuar los estudios adecuados dirigidos a identificar otras metástasis no conocidas. En el segundo caso, habitualmente las MH han sido detectadas durante el proto-

colo de seguimiento tras la resección del tumor primitivo (marcadores tumorales y técnicas de imágenes del hígado) y por tanto se deberán extirpar una vez completo el estudio de extensión.

**Técnica quirúrgica.** Tras la laparotomía se debe realizar una exploración abdominal encaminada a: (1) detectar lesiones extrahepáticas: recurrencia local, implantes peritoneales o en eplion y adenopatías en el área de drenaje del tumor primitivo, (2) los nódulos linfáticos del ligamento hepatoduodenal, peripancreáticos y celíacos. Si existiera alguna zona sospechosa, hay que realizar un exámen histológico intraoperatorio.

Una vez liberado el hígado de todos sus ligamentos, se procede a localizar mediante palpación bimanual y ecografía las todas las posibles lesiones y sus relaciones con cada uno de los elementos vasculares del pedículo portal y suprahepático, para decidir que tipo de resección es el adecuado, pensando que es necesario dejar márgenes libres de tumor de al menos 1 cm.

**Resultados.** Las resecciones hepáticas realizadas por MH en pacientes con hígado sano se realizan con baja mortalidad (inferior al 5%), si bien en centros muy especializados, se obtienen cifras inferiores al 2%, y a menudo está relacionada con insuficiencia hepática tras resecciones muy amplias. Las complicaciones postoperatorias (menos del 30% de los intervenidos), incluyen: hiperbilirrubinemia, hemorragia, colecciones o abscesos perihepáticos, fistula biliar, ascitis y/o derrame pleural, problemas cardiovascular y trombosis venosa profunda.

La supervivencia global a los 5 años de la intervención oscila entre el 27% y el 46%, si bien las cifras de pacientes libres de tumor son algo inferiores. La supervivencia global a 10 años es del 20%.

## RESECCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS RECURRENTE

Si bien se acepta que la resección hepática es el tratamiento de elección en pacientes con MH de origen CCR, más del 60% de ellos desarrollarán una recurrencia de su enfermedad después del tratamiento quirúrgico y al menos en la mitad de éstos, la recidiva se producirá exclusivamente en el hígado. Hepatectomías sucesivas, deberían ser consideradas en aquellos pacientes sin contraindicación médica y tras haber descartado lesiones tumorales extrahepáticas, igual que se hizo antes de la primera resección. En los que el intervalo libre ha sido corto, las metástasis son grandes o existen múltiples nódulos, deberían recibir preoperatoriamente quimioterapia durante dos o tres meses y posteriormente hacer nueva valoración de extensión, con el fin reducir su volumen o excluir a los que desarrollen en breve plazo una enfermedad generalizada.

Las resecciones sucesivas del hígado se pueden realizar con la misma seguridad y eficacia que las hepatectomías realizadas por primera vez. Es cierto que técnicamente son más complejas, porque existen adherencias a órganos adyacentes (diafragma especialmente) y porque la regeneración hepática (añadido o no a quimioterapia regional), ha inducido ciertos cambios en la estructura anatómica, la posición de los vasos del hígado y, a menudo, es de tejido más frágil. Por ello, el tiempo quirúrgico y las pérdidas de sangre son más elevados que en las hepatectomías habituales, si bien en equipos experimentados se obtienen iguales porcentajes de morbi-mortalidad.

Es evidente que al adquirir mayor experiencia en resecciones hepáticas, el porcentaje de hepatectomías repetidas aumenta en relación con el total de hepatectomías, puesto que los resultados de supervivencia pueden compararse a los obtenidos con las resecciones realizadas por primera vez.

### TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN LOCAL

Se han empleado diversas técnicas de destrucción local en el tratamiento de MH no reseccables o como complemento a un intento de resección curativa. En algunos centros se realizan como alternativa a la resección, si bien los resultados deberían compararse con los obtenidos con la misma. La destrucción del tejido tumoral puede realizarse mediante la coagulación del tejido tumoral por calor (radiofrecuencia, microondas, láser) o frío (crioterapia) o mediante alcoholización por inyección percutánea.

La alcoholización es una técnica fácil, barata y repetible, bien documentada en hepatocarcinomas. Sin embargo, en las MH, al ser poco vascularizadas y tener un estroma fibroso con una consistencia más firme, es más difícil la difusión homogénea en el tejido tumoral del agente inyectado y, por tanto, es menos eficaz que en el tratamiento del hepatocarcinoma. En general, esta técnica ha sido sustituida por la destrucción por radiofrecuencia.

Las MH son más sensibles al calor que el tejido hepático normal. De las diversas maneras de producir elevaciones térmicas importantes y localizadas, la inducida por radiofrecuencia es la más empleada. La corriente de radiofrecuencia es una corriente sinusoidal de 400 a 500 kHz, que liberada en un tejido produce una agitación y fricción de partículas que provoca una elevación local de la temperatura. Al exponer el tejido tumoral a temperaturas superiores a 60°C, se produce una necrosis coagulativa. La aguja-electrodo se introduce bajo visión ecográfica hasta que la extremidad distal esté en contacto con el tejido tumoral. La monitorización ultrasónica permite ver como aparece una zona hiperecótica, que nace en contacto con el electrodo, y que se corresponde con el tejido destruido. Esta termolesión crece con rapidez hasta alcanzar al final del tratamiento todo el nódulo, incluido un

margen de seguridad. Este procedimiento se puede utilizar ambulatoriamente o durante una intervención quirúrgica. La mayoría de investigadores limitan este tratamiento a pacientes con menos de tres nódulos, que no tengan un diámetro superior a 5 cm y que estén localizados en la profundidad del parénquima hepático (en los superficiales se puede producir dolor abdominal). Del mismo modo, en aquellos tumores cercanos a grandes vasos, la producción de calor es más difícil por el papel de refrigeración que tiene la corriente sanguínea. Un tumor de menos de 3 cm de diámetro, rodeado circunferencialmente de parénquima hepático normal, puede ser destruido en una sesión (entre 8 y 20 minutos) a una temperatura entre 60°C y 100°C. Lesiones múltiples o de gran tamaño, pueden requerir varias sesiones. Entre 6-8 semanas después del tratamiento, se realiza una TAC para conocer la respuesta y si se precisan o no nuevas sesiones. La destrucción completa de las metástasis se consigue con facilidad, al igual que en el hepatocarcinoma, pero el porcentaje de recurrencias locales es mayor en las metástasis, posiblemente por la existencia de invasión neoplásica microscópica en el parénquima adyacente y la dificultad de crear una termolesión en el parénquima hepático sano. La gran ventaja de este procedimiento es que consigue crear una zona bien controlada de lesión térmica con mínimas complicaciones, sin mortalidad, de manera ambulatoria y repetible.

La crioterapia consiste en la destrucción local del tejido tumoral por congelación rápida. Esto se consigue por lisis celular y necrosis vascular. El procedimiento original requería una laparotomía para la colocación de la sonda (guiada por ecografía intraoperatoria), si bien nuevos equipos permiten realizarla bajo laparoscopia. La utilización percutánea es compleja por el tamaño de las sondas. La destrucción irreversible del tejido se produce a temperaturas entre -20°C y -30°C. Las células mueren por congelación, desnaturalización protéica, rotura de la membrana celular e hipoxia isquémica. Criolesiones superiores a 6 cm. de diámetro se consiguen con seguridad. La "bola de hielo" creada se visualiza en la ecografía como una zona ecogénica que crece de manera expansiva, intentando siempre que supere la lesión a tratar en 5-10 mm. Esto se consigue en una sesión de 5 a 15 minutos. La lesión creada se visualiza en la TAC como una imagen avascular. Los mejores resultados de esta técnica se consiguen cuando se utiliza como un procedimiento complementario a la resección quirúrgica.

## QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA

La quimioterapia (QT) sistémica ha sido utilizada en el tratamiento de las MH irresecables desde la introducción del 5-Fluorouracilo (FU). Su administración continúa y asociada a otros fármacos (ácido folínico, levamisole, leucovorin, oxiplatino), consigue mejores respuestas terapéuticas, aumenta la supervivencia y la calidad de vida en estos pacientes, que su administración aislada.

Con el fin de evitar las recidivas en los pacientes sometidos a resección

ciones hepáticas, se han propuesto diversas pautas de QT adyuvante. Como la mayoría de ellos, han sido tratados previamente con FU combinado o no con otros quimioterápicos, la resistencia tumoral a los citotóxicos utilizados previamente, debería ser considerada en la selección de la pauta de QT posterior. No se encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre los pacientes con y sin QT adyuvante. Los estudios prospectivos que se están llevando a cabo en la actualidad deberán informar de qué pautas y vías de administración tienen realmente efectos terapéuticos.

## QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Puesto que el único tratamiento que puede curar la enfermedad metastásica es el quirúrgico, y sólo en un 20-25 % de los pacientes se puede realizar una exéresis curativa de las MH, la aplicación de una quimioterapia neoadyuvante despierta un gran interés para poder reducir masa tumoral y hacer reseables metástasis inicialmente irresecables. En dos estudios no aleatorizados, se obtiene un índice de resección de rescate tras terapia neoadyuvante (régimen cronomodulado de FU-leucovorin-oxaliplatino) en pacientes inicialmente irresecables del 16% y 38 %, con una supervivencia a 5 años del 40% y 50 %, respectivamente. Estos resultados abren un camino para próximos estudios que prueben nuevos fármacos, vías de administración y combinaciones para definir el correcto papel de la QT neoadyuvante.

## TRATAMIENTO DE LAS MH DE ORIGEN NO COLORRECTAL

Cualquiera de las alternativas terapéuticas expuestas hasta aquí, pueden ser empleadas para tratar cualquier tipo de MH. Sin embargo, los resultados no son comparables con los obtenidos en el tratamiento de las MH de origen CCR.

**Tumores neuroendocrinos.**- Los tumores neuroendocrinos, al igual que el cáncer colorrectal, pueden desarrollar metástasis aisladas en el hígado. Las posibilidades de desarrollar una MH depende del tipo de tumor: los insulinomas y los carcinoides apendiculares raramente producen metástasis hepáticas; sin embargo, los carcinoides de intestino delgado y otros tumores insulares del páncreas, sí las producen con frecuencia (más del 40%). La facultad que tiene el tejido metastásico de secretar hormonas, le confiere la posibilidad de producir síndromes clínicos característicos de cada tumor. Las MH de origen en un tumor carcinóide, producen péptidos vasoactivos, incluyendo serotonina, que son la causa de un síndrome carcinóide. Por todo ello y por su lento crecimiento, estos pacientes con MH pueden ser tributarios de resección quirúrgica de todas las lesiones, incluyendo la hepatectomía total con trasplante ortotópico del hígado, si no existiera otra alternativa de resec-

ción ni lesiones extrahepáticas. La supervivencia actuarial a los 5 años y la calidad de vida (al suprimir el síndrome hormonal), es claramente superior en los pacientes resecados que en los no resecados (73% frente al 29%).

**Tumores de origen no CCR y no neuroendocrinos.** El papel de la resección quirúrgica en estos pacientes es muy escaso. Está indicada una resección hepática cuando exista infiltración local de tumores de órganos vecinos (estómago y riñón). Tan solo en MH aisladas de tumores de origen muscular (leiomiomas del tracto gastrointestinal), de tumores renales, de melanoma y en ocasiones raras de la mama, podrían ser tributarios de una hepatectomía, si bien los resultados a largo plazo no son superponibles a los obtenidos en el CCR.

## RESUMEN

- La amplia experiencia adquirida en los equipos quirúrgicos dedicados a la cirugía y trasplante hepático, han permitido efectuar amplias resecciones del parénquima hepático, con mínima o nula mortalidad y muy baja morbilidad, por lo que cada vez se acude más a esta alternativa terapéutica en el tratamiento de las metástasis hepáticas.

- La resección con carácter curativo, es el tratamiento de elección de las MH de origen CCR. Con este procedimiento, se consiguen prolongadas supervivencias y la única posibilidad de curación. La vigilancia estrecha de los pacientes intervenidos de adenocarcinomas colorrectales, de tumores neuroendocrinos y leiomiomas del tracto gastrointestinal, dirigida a detectar la aparición de metástasis hepáticas incipientes y posiblemente únicas, es el motivo fundamental para poder conseguir elevados porcentajes de resecabilidad y, por tanto, de posible curación. Las resecciones sucesivas y el rescate de pacientes que en principio se consideran irreseccables, mediante intensos tratamientos multidisciplinarios (nuevos agentes quimioterápicos, nuevas vías de administración, quimioembolización, embolización portal, etc), amplían claramente el número de pacientes que pueden beneficiarse de la resección.

- Con la resección de las MH, se consigue una supervivencia actuarial a los 5 años que oscila entre el 30% y el 50% y a los 10 años del 20%. Es posible que en un futuro no muy lejano estas cifras se puedan superar, al aplicar pautas multidisciplinarias (resecciones asociadas a nuevos quimioterápicos y a métodos de destrucción local intraoperatorios o percutáneos).

- El trasplante hepático tiene poca relevancia en el tratamiento de las metástasis. No se acepta como indicación en las de origen colorrectal, pero en algunos casos seleccionados de metástasis de tumores neuroen-



doctrinos o de leiomiosarcomas del tracto gastrointestinal se han obtenido largas supervivencias.

## BIBLIOGRAFÍA

Adam R, Bisbuth H, Castaing D, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1997; 225: 51-62.

Bismuth H, Adam R, Levi F et al. Resection of nonresectable liver metastasis from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-522.

Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: Does resection prolong survival?. *J Am Coll Surg* 1998; 187:88-93.

Choti M, Bulkley G. Management of hepatic metastases. *Liver Transplant and Surg* 1999; 5: 65-80.

Dodd G, Soulen M, Kane R, et al. Minimally invasive treatment of malignant hepatic tumors: at the threshold of a major breakthrough. *Radiographics* 2000; 20: 9-27.

Figueras J, Valls C. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer colorrectal. En: Díaz-Rubio, ed. *Cáncer colorrectal*. Ed. Ergon, SA. Madrid 2000; 89-99.

Fog Y, Fortner J, Sun R, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.

Giachetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Long-term survival of patients with irresectable colorectal cancer metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-669.

Harmon K, Ryan J, Biehl Th, et al. Benefits and safety of hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1999; 177: 402-404.

Iwatsuki S, Dvorchikl, Madariaga J, et al. Hepatic resection for

metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999;189: 291-299.

Jamison RL, Donohue J, Nagorney D, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Result in cure for some patients. *Arch Surg* 1997; 132: 505-511.

Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant J-Ch et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. *Câncer* 1996; 77: 1254-1262.

Taylor M, Forster J, Langer B, et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-471.