

Manejo de las metástasis hepáticas de origen no colorrectales y no neuroendocrinas

Dr. Mauricio de la Fuente Lira

El hígado es uno de los órganos más afectados por metástasis de diferentes tumores malignos, pueden observarse éstas entre el 10 y el 23% de todos los tumores. Gracias a los avances en cirugía hepática y quimioterapia, así como métodos ablativos, ha cambiado la actitud frente a la enfermedad metastásica del hígado; de considerar a los pacientes en fase terminal, ahora se piensa en intervenir quirúrgicamente a muchos de ellos debido a la disminución considerable de las tasas de morbilidad y mortalidad de la cirugía hepática.

Las metástasis hepáticas no colorrectales no neuroendocrinas son poco frecuentes, para éstas el único tratamiento que puede ampliar la sobrevida para este padecimiento es la resección hepática, con sobrevida hasta del 55% a 5 años, a diferencia de los pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia, en los cuales la sobrevida global no va más allá de los 3 años.

De acuerdo a su etiología, los tumores primarios más frecuentes que pueden dar metástasis hepáticas son: cáncer de mama (30%), origen gastrointestinal (16%), origen urológico (14%) y melanoma (10%).

El mecanismo para desarrollar metástasis hepáticas en los de origen gastrointestinal, es el drenaje venoso a la vena porta, el resto de las metástasis hepáticas se originan fuera de la cavidad abdominal, llegan al hígado a través de la circulación sistémica, lo que implica que pudiera haber otros sitios afectados, que deben ser identificados antes de planear cualquier tratamiento.

Diagnóstico

Más del 75% de las metástasis hepáticas se presentan de forma metacrónica.

Este tipo de lesiones tienen como común denominador la elevación de los marcadores tumorales como el ca 19-9, ca. 125, ca. 15-3, alfafetoproteína, antígeno carcinoembriionario, dependiendo de su estirpe tumoral original.

Los métodos de imagen utilizados para el diagnóstico son: USG, este estudio forma parte del seguimiento, sin embargo está limitado ante lesiones menores de 1 cm. La TAC contrastada es el estudio de elección, es el estudio con mayor sensibilidad, así como la resonancia magnética que tiene la capacidad de evaluar la relación de las metástasis con las estructuras vasculares,

permitiendo seleccionar a los candidatos a resección hepática. En algunos casos seleccionados debe realizarse además PET-FDG, altamente sensible, estudia el alto consumo de glucosa por las células cancerígenas, concretamente en la fosforilación de glucosa-6-fosfato. Si se complementa con la tomografía axial, se diagnostica la enfermedad extrahepática hasta en 1/3 de los pacientes en donde no se sospechaba clínica o radiológicamente.

Tratamiento

Se estima que sólo del 10 al 15% de los pacientes son candidatos a resecciones completas (R0), sin embargo con el desarrollo de la embolización portal, la asociación de resección quirúrgica más ablación quirúrgica (radiofrecuencia), y el ultrasonido intraoperatorio han aumentado las posibilidades de resección, en particular en los pacientes con metástasis múltiples bilaterales.

La finalidad de tratamiento quirúrgico es una resección curativa (R0). La resección se determina según condiciones especiales, tales como el control de tumor primario, el periodo libre de enfermedad y las condiciones clínicas y nutricionales del paciente.

Las principales indicaciones son:

- Enfermedad técnicamente resecable (lesiones únicas y unilobares).
- Respuesta de las metástasis a la quimioterapia.
- Ausencia de enfermedad extrahepática.
- Lesión metacrónica con intervalo largo libre de enfermedad de al menos 2 años y con buena respuesta a la quimioterapia.

Técnicas de ablación tumoral

Estas técnicas se utilizan en general para tumores pequeños en tamaño (3-5 cm) y con menos de 5 lesiones. El objetivo primario de estas técnicas es completar la resección quirúrgica de tumores no abordables con cirugía. Sin embargo, la radiofrecuencia se utiliza poco en las metástasis hepáticas por tener resultados inferiores a los quirúrgicos, logrando necrosis de la lesión en 55% de los casos, con un tiempo libre de enfermedad entre 50% a los 12 meses y 33% a los 18 meses.

Metástasis hepáticas de origen neuroendocrino

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias poco frecuentes, que en general presentan crecimiento lento, y significan hasta el 10% de los casos de enfermedad metastásica del hígado. Cuando se trata de un tumor carcinoide, los pacientes que presentan síndrome carcinoide cursan con metástasis hepáticas hasta en el 95% de las ocasiones y su característica principal es que sean multifocales y bilateral.

En general, la presencia de enfermedad metastásica en el hígado en tumores neuroendocrinos, se relaciona directamente con el tamaño del tumor primario, teniendo una frecuencia del 20% para tumores de 1 cm y hasta del 50% en mayores de 2 centímetros.

La localización anatómica del tumor primario influye también en su presentación clínica y por lo tanto también en su potencial invasivo y pronóstico. Los factores que se han relacionado de manera más concluyente con la supervivencia son:

El tamaño tumoral, la profundidad de la invasión local, la presencia de metástasis ganglionares, hepáticas u óseas, características histológicas como grado de atipia nuclear, presencia de necrosis, el índice mitótico e índice proliferativo Ki-67.

La mayoría de los TNE no son funcionales y se manifiestan con síntomas generalmente tardíos, o directamente con metástasis (generalmente hepáticas). Estos tumores causan distintos síndromes clínicos, el retraso diagnóstico es típico (5-7, años de media), aumentando la probabilidad de la enfermedad metastásica. Los tumores carcinoideos del colon son tumores grandes y tienen el peor pronóstico de todos los TNE, los pacientes suelen presentarse con metástasis hepáticas.

La mayoría de las neoplasias de páncreas son grandes y hasta el 40% son no funcionales, sin embargo el 50% tienen metástasis hepáticas.

Los tumores carcinoideos que se originan en el yeyuno distal e íleon con frecuencia causan metástasis en el hígado. El tamaño del tumor predice el potencial metastásico y pueden presentarse éstas con tumores primarios de menos de 1 cm de diámetro.

En presencia de metástasis hepáticas, la serotonina, taquicininas y otras sustancias bioactivas llegan a la circulación sistémica causando síndrome carcinoide, caracterizado por Flushing, diarrea, broncoespasmo, dolor abdominal. Por otra parte, la participación de la enfermedad metastásica en hígado podría causar síntomas relacionados con crecimiento del tumor y la invasión capsular. Los principales indicadores de pronóstico son la localización anatómica del tumor primario el subtipo histológico (incluyendo el grado y la expresión del antígeno K167), y una adecuada resección.

Marcadores tumorales

La identificación del tipo de secreción hormonal y su cuantificación son importantes para el diagnóstico, orientan sobre la localización del tumor primario en los procesos diagnósticos iniciales y seguimiento. Un tumor endocrino pancreático puede sintetizar y secretar varias

hormonas, por lo que con relativa frecuencia aparecen síndromes mixtos, y a lo largo de su evolución pueden producir hormonas no secretadas previamente.

El diagnóstico bioquímico se basa en marcadores generales y específicos. La cromogranina-A es una proteína presente en los gránulos densos de las células neuroendocrinas, y es el marcador tumoral más sensible (60-90%), tiene un significado pronóstico y también es especialmente útil en tumores no funcionales.

La determinación del 5-hidroxiindoleacético (5-HIAA) en orina de 24 horas, se utiliza para el diagnóstico de síndrome carcinoide, con una sensibilidad mayor del 70% y especificidad cercana al 100%, otros marcadores séricos que con frecuencia se elevan en TNE son: enolasa C neuroespecífica, gonadotrofina coriónica, polipéptido pancreático. El marcador de proliferación Ki-67 ayuda a determinar el grado de tumor y el pronóstico.

Aunque existen marcadores para TNE sensibles y específicos no existen marcadores predictivos del crecimiento tumoral. Existen otros marcadores como insulina y péptido C de la proinsulina para el insulinoma y niveles de gastrina en sangre para los gastrinomas. La correcta correlación de los marcadores séricos con la sintomatología, es de vital importancia para un diagnóstico preciso.

Estudios de imagen

Las metástasis hepáticas en TNE se presentan en sus formas sincrónicas, metacrónicas o aun en ausencia de un primario conocido. El ultrasonido no se recomienda como método de vigilancia debido a que en TNE el 50% de las lesiones no son detectables y además su especificidad es baja. La TAC, es de gran utilidad debido a que se trata generalmente de lesiones hipervasculares, que se visualizan fácilmente en fase arterial temprana, siendo isodenso en la fase portal. La técnica de imagen que mejor puede describir y caracterizar la enfermedad metastásica hepática es la RMN, además debido a la gran variedad de secuencias, puede fácilmente proporcionar información de utilidad al planear una resección hepática. PET-FDG tiene sensibilidad y especificidad parecidas a la TAC, sin embargo puede definir muchas diferencias entre metástasis y angiomas o adenomas. No es de utilidad en tumores bien diferenciados. Otros métodos de imagen como la angiografía y la gammagrafía se han visto desplazados por el ultrasonido endoscópico.

Tratamiento

La embolización y quimioembolización selectiva de la arteria hepática es una medida temporal para pacientes con metástasis hepáticas no resecables. Otra medida temporal y paliativa es la ablación por radiofrecuencia, que resulta de gran utilidad en estos casos, ya que el 90% de las metástasis son multifocales y bilaterales, además resulta con buen campo de aplicación en pacientes con insuficiencia hepática. Otras medidas locales de utilidad son: la inyección percutánea con etanol, la quimioterapia sistémica, con resultados poco prometedores, la aplicación de análogos de la somatostatina y recientemente la terapia con radionúclidos y péptidos del

receptor, marcados con emisores R, que entregan dosis de radiación a células neoplásicas con sobreexpresión de receptores peptídicos.

El objetivo de la cirugía citorreductora es la disminución de los síntomas para mejorar la calidad de vida. Para las neoplasias neuroendocrinas esto se logra con la resección del 90% de la masa tumoral, y puede llevarse a cabo en combinación con alguno de los tratamientos antes mencionados. La enfermedad bilobar no es una contraindicación, y en este tipo de pacientes se logra aumentar la calidad de vida y sobrevida.

Enfermedad metastásica resecable

Siempre que sea posible debe intentarse en pacientes con buena reserva hepática una resección curativa, ya que se pueden alcanzar tasas de sobrevida hasta del 80% a 5 años.

Trasplante hepático

Ha resultado en controversia debido al alto grado de recurrencia para metástasis múltiples y bilaterales, sin embargo con la buena aplicación de criterios para trasplante, la reducción de la morbimortalidad operatoria y utilizando la técnica de cirugía en 2 tiempos, la cual consiste en la resección del tumor primario y después de unos meses el THO, se ha logrado períodos libres de enfermedad del 53% y sobrevida hasta del 70% a 5 años, cercana al trasplante hepático por otros diagnósticos.

Referencias

1. Mondragón SR, Barrera FJL, Dolores VR, et al. Tumores hepáticos, actualidades y manejo. México Editorial Prado, 1er edición, 2010.
2. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, et al. Hepatic resection of noncolorectal, non-neuroendocrine metastases. *Liver Transpl* 2000; 6: 97-101.
3. Bilchik A, Wood T, Allegra D. Radiofrequency ablation of unresectable hepatic malignancies: Lessons learned. *The Oncologist* 2001; 6: 24-33.
4. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, et al. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 209-12.
5. Seizner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127: 383-9.
6. Benevento A, Boni L, Frediani L, et al. Result of liver resection as treatment for metastases from noncolorectal cancer. *J Surg Oncol* 2000; 74: 24.
7. Alves A, Adam R, Majno P, et al. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 705-10.
8. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH, et al. Hepatic resection for noncolorectal, non-neuroendocrine metastases: a fifteen year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997; 121: 625-32.
9. Adam R, Laurent A, Azoulay O, Castaign D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777-85.
10. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-318.
11. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoult-Zoglou E, Weber JC, Greget M. One or two-stage hepatectomy combined with portal embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2003; 185: 221-9.
12. Yamada H, Katoh H, Kondo S, Okushi-ba S, Morikawa T. Hepatectomy for metastases from non-colorectal and non-neuroendocrine tumor. *Anticancer Res* 2001; 21: 4159.
13. Earle SA, Perez EA, Gutierrez JC. Hepatectomy enables prolonged a survival in select patients with isolated non-colorectal liver metastasis. *Am Coll Surg* 2006; 203: 436-446.
14. Rivoire M, Elias D, De Cian F, Kaemmerlen P, et al. Multimodality treatment of patients fit with liver metastases from germ cell tumors: the role of surgery. *Cancer* 1: 92: 578-87.
15. DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001; 234: 540-7.
16. Chi DS, Fong Y, Venkatraman ES, et al. Hepatic resection for metastatic gynecologic carcinomas. *Gynecol Oncol* 1997; 66: 45-51.
17. Garduño-Lopez AL, Mondragon-Sánchez R, Herrera-Goepfert R, Bernal-Maldonado. Resection of a liver metastasis from a virilizing steroid cell ovarian tumor. *Hepato-Gastroentero* 2002; 49: 657-659.
18. Shirabe K, Shimada M, Matsumata T, Higashih I, Yakeishi Y, Wakiyama S, et al. Analysis of the prognostic factors for liver metastasis of gastric cancer after hepatic resection: a multi-institutional study of the indications for resection. *Hepato-gastroenterology* 2003; 50: 1560-3.
19. Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg* 2001; 136: 950-5.
20. Hahn TL, Jacobson L, Einhorn LH, et al. Hepatic resection of metastatic testicular carcinoma: a further update. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 640-4.
21. Lang H, Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, et al. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 135-139.
22. Nussbaum KT, Kaudel P, et al. Hepatic metastases from leiomyosarcoma: A single-center experience with 34 liver resections during a 15-year period. *Ann Surg* 2000; 231: 500-5.
23. O'Rourke TR, Tekkis P, Ye-ung S, et al. Long-term results of liver resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15: 207-218.
24. Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J. Resection of noncolorectal and non-neuroendocrine liver metastases.
25. Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transplantation* 2000; 6: 97-101.
26. Harrison LE, Brennan MF, Newman E, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonneuroendocrine metastases: A fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997; 121: 625-32.