



112402
3

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTORES PREDICTORES DE RESECABILIDAD Y
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON
METASTASIS HEPATICAS DE ORIGEN COLO
RECTAL Y NO COLO RECTAL

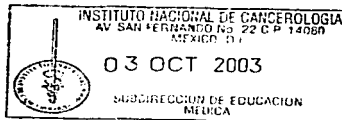
TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA SUBESPECIALIDAD DE
CIRUGIA ONCOLOGICA
P R E S E N T A .

JOSE VICENTE FONSECA MORALES

ASESOR: DR. RICARDO MONDRAGON SANCHEZ



MEXICO, D. F.



2003



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

COAUTORES

Dr. DAVID CANTU

Departamento de Tumores Mamarios INCAN México.

Dr. MIGUEL A. JIMENEZ RIOS

Departamento de Urología Oncológica INCAN México.

Dr. JOSE SILVA ORTIZ

Departamento de Oncología Hospital Central Militar México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIAS

A mi esposa Rocío y mis Hijas:

Isabel
Paulina y
Jacqueline

Quienes me apoyaron y por quienes realice esta especialidad

A todos los médicos del Instituto

Quienes me enseñaron poco a poco esta Noble profesión la cual hoy disfruto

A los pacientes con cáncer

Quienes siempre esperan un consuelo

A mis padres, hermanas, sobrinos, y familia

Que siempre llevo en mi corazón

A Dios

Que me permitió dedicarme a lo que quiero y disfruto

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A todos gracias

INDICE

CAPITULO I	INTRODUCCION
CAPITULO II	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
CAPITULO III	HIPOTESIS
CAPITULO IV	OBJETIVO
CAPITULO V	MATERIAL Y METODO
CAPITULO VI	RESULTADOS
CAPITULO VII	DISCUSION
CAPITULO VIII	CONCLUSIONES
	ANEXO
CAPITULO IX	BIBLIOGRAFIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I.- INTRODUCCION

El tumor maligno mas frecuente que afecta el hígado, es la enfermedad metastásica, que se presenta en el 85-90%, seguido de las neoplasias primarias que ocurren en el 10-15% restante (1). De las neoplasias primarias del hígado, el 90% corresponde al carcinoma hepatocelular y en menor proporción están: el colangiocarcinoma, el angiosarcoma, el linfoma, el sarcoma hepático entre otros. (2)

Los tumores que con mayor frecuencia dan metástasis hepáticas, son los del tracto gastrointestinal, en especial los de colon y recto (3,4,5). El melanoma ocular da metástasis casi exclusivamente al hígado, otros tumores que también metastatizan a este órgano son los sarcomas del retroperitoneo, los tumores de cabeza y cuello, mama, pulmón, los tumores del tracto genitourinario como riñón, ovario, germinales, endometrio entre otros (1,5,6,7).

En la actualidad, existen diversas modalidades de tratamiento de la enfermedad metastásica hepática, entre las cuales figuran:

- 1) La resección quirúrgica.
- 2) El uso de la quimioterapia, la cual se aplica en dos modalidades:
 - a) quimioterapia sistémica y/o
 - b) quimioterapia regional: utilizando la perfusión aislada del hígado con catéteres intra- arteriales o por medio de quimio - embolización.
- 3) Terapias locales ablativas que incluyen:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- a) la inyección intratumoral de sustancias como etanol, solución salina o ácido acético
- b) la crioterapia que produce necrosis del tejido utilizando el congelamiento
- c) terapias de radiofrecuencia, aplicando agujas intralesionales, produciendo necrosis coagulativa por calor, rayo laser u ondas ultrasonográficas.
- 4) Métodos paliativos como la radioterapia, la hormonoterapia o la inmunoterapia.
- 5) La combinación de los métodos anteriores (5.7).

De las terapias anteriores, la resección quirúrgica es la modalidad que ha probado ser curativa (8, 9, 10).

Desafortunadamente, no todas las lesiones hepáticas, se pueden resecar. Un estudio prospectivo realizado por el Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) protocolo 6584 (2), publicado por Steele G Jr y colaboradores en 1991, demostró que de los pacientes llevados a cirugía para resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal, del 46 al 60% no fue posible realizar la resección, debido a la presencia de enfermedad avanzada con afección a otros sitios no detectados en la evaluación pre-operatoria (2, 11). Por esta razón, se considera que la enfermedad metastásica hepática, es una entidad de pobre pronóstico y con frecuencia fuera de tratamiento curativo. Con el uso de tratamientos multimodales, apoyados con técnicas quirúrgicas adecuadas (uso del ultrasonido hepático trans operatorio para guiar resecciones segmentarias precisas) y mejores cuidados peri-operatorios, así como el desarrollo de un conocimiento anatómico preciso (12,13), se han logrado tratar las metástasis de origen colorrectal, superando, la mortalidad peri-operatoria la cual se reporto hasta 1975 del 17% con cifras actuales del 0 al 5% (14,15,16,17,18) y se logró también aumentar la supervivencia a 5 años de un 25 a 50% según diferentes series publicadas (2,19,20,21).

TESIS CON
FALLA DE CONTEN

La supervivencia media de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal, que no se tratan es de 5-10 meses (20, 22), comparado con 40 meses promedio de pacientes con resección quirúrgica (20, 23), es claro que esta evolución natural se ha podido modificar con el manejo quirúrgico. Un factor importante de estos buenos resultados, es la adecuada selección de los pacientes que son llevados a cirugía (23,24).

La mayoría de las publicaciones como se observó en los párrafos anteriores y en la literatura en general, mencionan los resultados de la resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal (CR). Por el contrario, hay pocos escritos de las metástasis de origen no colorrectal (NCR) (25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33).

Los resultados de estos estudios en general, muestran que la supervivencia en la resección de metástasis hepáticas de origen CR es discretamente favorable y en ocasiones similar a la de metástasis NCR. (32, 34, 35). En las metástasis de origen neuroendócrino por ejemplo, se reportan supervivencias a 5 años del 10 al 73% después del tratamiento, incluso sin cirugía la supervivencia a 5 años es alrededor del 30% (7, 35, 36, 37). Otras metastasis reseçadas con resultados similares, son el tumor de Wilms, el carcinoma renal de comportamiento biológico favorable, el melanoma ocular, las lesiones germinales no seminomatosas, algunos casos seleccionados de sarcomas de partes blandas, tumores ginecológicos y de mama siempre y cuando el primario esté controlado, sean metástasis únicas y tengan un periodo largo libre de enfermedad de al menos dos años (34,35).

La supervivencia a 5 años en ciertos de estos tumores, tratados con resecciones hepáticas curativas, es del orden del 20 al36% (31,42.). Schwartz de la Clinica Mayo y Harrison del Memorial Sloan- Kettering Cancer Center, reportaron resultados parecidos, en la resección de metástasis NCR con supervivencias a 3 años del 30% y a 5 años del 37% respectivamente (30).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En sarcomas de partes blandas, la supervivencia a 5 años es alrededor del 20% (31,43). En tumores del tracto gastrointestinal. (excluyendo los de colon y recto) y tumores de cabeza y cuello, los resultados son pobres, con supervivencias del 0-19% a 5 años (31, 43, 44, 45,46). Estos reportes aunque aislados, permiten dar una idea de que pacientes con metástasis hepáticas pueden beneficiarse con resecciones hepáticas. El manejo quirúrgico de metástasis hepáticas de origen NCR es controversial, ya que como se mencionó anteriormente, hay pocos escritos en la literatura respecto a este tema, los pocos estudios que existen, se limitan a reportes breves, con limitado número de pacientes y con resultados poco satisfactorios (34,35,37,38,39,40,41,42). De hecho actualmente no hay indicaciones precisas para la resección quirúrgica de este tipo de metástasis.

Desafortunadamente, no hay estudios comparativos prospectivos aleatorizados, que comparen el manejo quirúrgico con el no quirúrgico tanto de metástasis CR como NCR (17, 33).

Los factores a considerar, para que los pacientes con metástasis hepáticas, sean llevados a resección quirúrgica, se incluyen en 3 grupos:

- 1) Factores del tumor primario: tipo de tumor, control del tumor primario, ausencia de enfermedad extra hepática, localización de las metástasis, periodo libre de enfermedad, tamaño del tumor, presencia de nódulos satélites, enfermedad sincrónica o metacrónica
- 2) Factores hepáticos: Adecuada reserva hepática, enfermedad hepática subyacente, lesiones resecables o no por su localización.
- 3) Factores del paciente: ausencia de enfermedades subyacentes, malas condiciones generales (Karnofsky menor al 70%), aceptación del paciente al tratamiento entre otros (7,33, 34).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Melendez J, Ferri E. y colaboradores (23). En un estudio de factores de riesgo para mortalidad perioperatoria de 226 resecciones hepáticas extensas por diversos tumores metastásicos y primarios de hígado, identificaron de un total de 29 variables, 5 factores críticos relacionados con mortalidad peri operatoria de los cuales, 3 fueron preoperatorios:

- 1) presencia de colangitis.
- 2) bilirrubina sérica mayor o igual a 6mg/dl. y
- 3) creatinina sérica mayor de 1.3mg/dl.

Y dos post operatorios:

- 1) resección de la vena cava
- 2) pérdida sanguínea mayor a 3 litros.

En este estudio, los pacientes con creatinina sérica elevada, experimentaron una mortalidad del 25%. La presencia de colangitis o hiperbilirubinemia, aumentó la mortalidad al 40%. los autores concluyen, que la evaluación peri operatoria, debe tomar en cuenta estos factores ya que con dos de ellos, se incrementa el riesgo de mortalidad (19,20).

El papel de la re-resección hepática en las recurrencias aisladas al hígado, es un factor importante, el cual debe ser considerado, se ha visto que el 75% de las metástasis colorrectales reseçadas recurren, y de estas, del 20 al 40% lo hace como metástasis únicas al hígado (7,32). Petrowsky H, Gonen M y colaboradores, en un estudio de 2 instituciones entre Estados Unidos y Europa, analizando 126 pacientes llevados a re-resecciones de metástasis hepáticas, de origen CR, encontrando supervivencias a 1.3 y 5 años del 86%, 51% y 34% respectivamente. Concluyen que las re-resecciones de recurrencias hepáticas de estos tumores, son seguras y deben llevarse a cabo, ya que las supervivencias son muy parecidas a las resecciones primarias de las metástasis (9).

TESIS CON
FALLA DE CONTEN

Con el advenimiento de nuevas modalidades terapéuticas que implican la re-resección de metástasis recurrentes sobre todo de origen colorrectal (9,32), el uso de la quimioterapia sistémica y/o intra arterial (43,44), la inducción hepática del complejo atrofia - hipertrofia con el propósito de aumentar el volumen hepático para permitir una resección amplia sin el riesgo de insuficiencia hepática y la resección de metástasis pulmonares de origen colorrectal, es posible que otros factores para la resección de metástasis hepáticas, puedan ser determinados (11, 31).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La experiencia en el abordaje y manejo quirúrgico de lesiones hepáticas es limitada, la falta de centros específicos de enfermedades hepatobiliares y la presentación en estadios clínicos avanzados de pacientes con lesiones hepáticas malignas primarias o metastásicas, hacen poco probable una resección hepática curativa. Por lo anterior, consideramos en nuestro medio que:

Se desconocen los factores pronósticos de resecabilidad y supervivencia de metástasis hepáticas de origen CR y NCR, se desconoce también cuales de las lesiones metastásicas resecadas de acuerdo a su origen, tienen mejor o peor supervivencia y cuales son los factores asociados a morbilidad y mortalidad peri operatorias en la resección de metástasis hepáticas y finalmente desconocemos también que factores determinan la recurrencia de las lesiones resecadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

III.- HIPOTESIS

1.- Hipótesis Nula

No hay factores pronósticos que influyan en la reseccabilidad y la supervivencia a largo plazo de pacientes operados de metástasis hepáticas de origen CR y NCR.

2.- Hipótesis Alternativa

Existen factores pronósticos en la reseccabilidad y supervivencia a largo plazo de pacientes operados de metástasis hepáticas de origen CR y NCR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV.- OBJETIVOS

OBJETIVOS PRIMARIOS:

- 1.- Determinar si la resección hepática influye en la supervivencia a largo plazo, de pacientes con metástasis hepáticas.
- 2.- Determinar los criterios peri operatorios de reseccabilidad de metástasis hepáticas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- 3.- Determinar los factores que influyen en la morbilidad y mortalidad peri operatorias de la resección de metástasis hepáticas.
- 4.- Determinar los factores predictores de recurrencia en la resección de metástasis hepáticas de origen CR y NCR.
- 5.- Comparar los resultados de manejo de metástasis hepáticas CR y NCR.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

V.- MATERIAL Y METODO

1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y comparativo de pacientes con metástasis hepáticas de origen CR y NCR, tratados con resecciones hepáticas en el Instituto Nacional de Cancerología México.

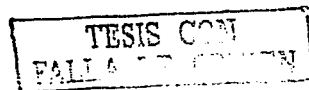
2.- UBICACION TEMPORAL Y ESPACIAL.

Se estudiaron todos los pacientes que reunieron las características antes mencionadas, en el Instituto Nacional de Cancerología en México en un periodo comprendido del 2 de Enero de 1996 al 2 de Enero del 2003.

3.- CARACTERISTICAS GENERALES

A.- Criterios de Inclusión:

a) Pacientes con metástasis hepáticas.



b) Pacientes con metástasis hepáticas que en evaluación pre operatoria, se consideraron candidatos de resección quirúrgica curativa.

c) Pacientes con metástasis hepáticas, con o sin control del tumor primario, llevados a cirugía para resección de metástasis y/o del primario con el propósito curativo.

d) Pacientes con escala Karnofsky igual o mayor al 70%.

B.- Criterios de Exclusión.

a) Pacientes que durante la laparotomía exploradora, no se realizó resección o solo se les tomó biopsia hepática por encontrar enfermedad diseminada.

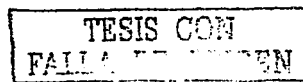
b) Pacientes que durante la laparotomía se trataron con métodos ablativos.

C.- Criterios de eliminación.

a) Pacientes con lesiones hepáticas consideradas metastásicas, que en evaluación posterior, resultaron lesiones benignas.

b) Pacientes con lesiones hepáticas consideradas metastásicas, que en evaluación posterior, resultaron lesiones malignas primarias del hígado.

c) Pacientes con lesiones hepáticas con invasión por continuidad de tumores de órganos adyacentes al hígado, que no se consideraron verdaderas metástasis.



4.- EVALUACIÓN OPERATORIA.

Se analizaron los pacientes oncológicos con sospecha de enfermedad hepática metastásica, realizando historia clínica y estudios de extensión como: Tomografía computada (TAC), Ultrasonido (USG), Radiografías simples, estudios de laboratorio y determinación de marcadores tumorales, de acuerdo al tumor primario. Cuando se consideró necesario, se realizó además, Resonancia Nuclear Magnética, Estudios de Medicina Nuclear, Endoscopias con o sin toma de biopsias, biopsia hepática trucut pre-operatoria y ultrasonido hepático trans-operatorio (UHTO).

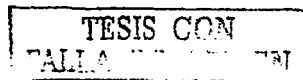
Una vez evaluada la resecabilidad de la lesión, los pacientes fueron llevados a cirugía. Se documentaron los hallazgos operatorios y se analizaron las variables. Durante la cirugía se recabaron los accidentes e incidentes del procedimiento, se hizo el seguimiento peri operatorio y post operatorio para analizar las complicaciones y la supervivencia. Los datos obtenidos, se anotaron en la hoja de recolección de estos.

5.- VARIABLES.

A) DEPENDIENTE:

- a.- Supervivencia post quirúrgica en meses.
- b.- Resecabilidad de las metástasis.

B) INDEPENDIENTES:



Según la siguiente tabla:

VARIABLE	MEDICION	TIPO DE VARIABLE
Edad del paciente	Años	Continua
Sexo	Hombre/Mujer	Dicotómica
Enfermedad asociada	Ausente/Presente	Dicotómica
Hepatopatía	Colangitis Ictericia Cirrosis	Nominal
Falla renal	Ausente Presente	Dicotómica
Tumor primario	CR y NCR	Nominal
Estadio clínico Inicial	Del 0 al 4	Ordinal
Enfermedad extra hepática	Ausente Presente	Dicotómica
No. Metástasis hepáticas	Números	Continua
Lesión hepática	Unilobular Bilobular (1,2)	Dicotómica
Tamaño de la metástasis	Centímetros	Continua
Lesiones satélites	Ausente Presente	Dicotómica
Grado Histológico	I al IV	Ordinal
Margen de resección	Centímetros	Continua
Tipo resección hepática	Anatómica No anatómica	Dicotómica
Sangrado operatorio	Mililitros	Continua
Unidades transfundidas	Números	Continua
Tiempo quirúrgico	Minutos	Continua
Resección adicional	Ausente Presente	Dicotómica
Resección en espacio	Sincrónica Meta-crónica	Dicotómica
Complicaciones	Ausentes. Presentes	Dicotómica

TESIS CON
FALLA DE CENEN

6.- PROCEDIMIENTO QUIRURGICO.

La cirugía fue realizada por un mismo equipo quirúrgico. La primera maniobra consistió en una laparotomía exploradora diagnóstica utilizando una incisión subcostal bilateral tipo Chevron, se liberó el hígado de sus inserciones, para una mejor exploración del mismo, se realizó exclusión vascular parcial del hígado pinzando el ligamento hepatoduodenal, con la maniobra de Pringle. Cuando fue necesario, se utilizó exclusión vascular total del hígado. La exclusión hepática tuvo una duración máxima de 30 minutos, la cual se repitió cuantas veces fue necesario. Se realizó la resección hepática utilizando bisturí armónico o aplicando la técnica de transección parenquimatosa descrita por Ton That Tung, (33,47) partiendo el parénquima hepático con pinzas de Kelly o ángulo, aplicando ligaduras con seda o utilizando clips metálicos. Se realizó la hemostasia con puntos de catgut crómico al parénquima hepático y electrocoagulador de Argón de la marca Valley - Lab. Se utilizó un banco de sangre para apoyo hemático y una unidad de terapia intensiva para el cuidado postoperatorio inmediato. Todos los datos del procedimiento quirúrgico y de la evolución postoperatoria, se recolectaron en el expediente clínico.

7.- ANALISIS ESTADISTICO.

Se utilizó estadística descriptiva, realizando un análisis univariado y bivariado. Para las variables continuas se aplicó el método de la "T" de Student, para las variables dicotómicas, se utilizó la chi cuadrada o exacta de Fisher, en las variables ordinales, se utilizó estadística no paramétrica. Las variables con significancia estadística fueron

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

incluidas en un modelo multivariado de regresión de cox para supervivencia y regresión logística para resecabilidad. El análisis de supervivencia se llevo a cabo utilizando las curvas de Kaplan-Meier aplicando la prueba de log-rank. Se definieron los datos como estadísticamente significativos si el valor de (p) fue menor o igual a 0.05

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

VI.- RESULTADOS

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS:

Se identificaron 118 pacientes con lesiones hepáticas con sospecha de metástasis, 32 pacientes fueron excluidos por presentar lesiones hepáticas benignas ó malignas primarias del hígado, quedando un total de 86, los que fueron llevados a cirugía por presencia de metástasis (cuadro 1). El 57% (49 pacientes) fueron mujeres y el 43% (37 pacientes) fueron hombres. La edad media fue para las mujeres fue de 51.59 años con rango de 21 a 87 años y para los hombres de 41.72 años con rango de 18 a 70 años. El 40.69% de los pacientes resecaados (35 pacientes), presentaron enfermedades mórbidas asociadas las cuales se controlaron antes de la cirugía (cuadro 2). El síndrome anémico asociado a enfermedad maligna y definido como Hemoglobina menor a 13gr/l se presentó en 22 de 35 pacientes (62.86%) siendo ésta enfermedad asociada, la más frecuente.

CARACTERISTICAS DIAGNÓSTICAS:

Los estudios de imagen utilizados para la detección de metástasis hepáticas fueron el Ultrasonido USG (realizado en el 38% de los casos), con una sensibilidad del 80%, especificidad del 66%, valor predictivo positivo (VPP) del 57% y valor predictivo negativo (VPN) del 60%. La Tomografía axial computada TAC (realizada en el 100% de los casos) reportó una sensibilidad del 87%, especificidad del 83%, VPP del 68%, y

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VPN del 38%. En 32 pacientes (27%) a quienes se les realizaron ambos procedimientos, se reportó una sensibilidad del 86% y especificidad del 80%. La combinación de ambos procedimientos no aumentó ni la sensibilidad ni la especificidad diagnóstica, en nuestro estudio ($p > 0.5$). El ultrasonido hepático trans operatorio (UHTO), realizado en el 11.6% de los casos, mostró una sensibilidad y especificidad del 100% en la detección de metástasis hepáticas, además, en el 20% de los casos, este estudio detectó más lesiones de las que se habían reportado previamente con TAC y USG convencional. Los detalles se muestran en el cuadro 3.

A 3 pacientes, conocidos inicialmente con lesiones hepáticas sospechosas de metástasis y sin antecedente de cáncer primario, se les realizó en forma pre operatoria, biopsia hepática con aguja guiada por USG o TAC, reportando una certeza del 100%. Ningún paciente con tumor primario conocido y lesión hepática sospechosa de metástasis, se le realizó biopsia hepática con aguja para corroborar este diagnóstico, en estos pacientes que fueron llevados a resección hepática, se encontró en 52 casos (77.6%), que la lesión efectivamente era metastásica y en 15 (22.4%), que la lesión fue benigna, los otros 16 pacientes restantes ya tenían biopsia hepática tomada fuera del hospital (cuadro 4). Solo se tomó biopsia hepática trans operatoria en aquellos pacientes considerados no resecables o ante el hallazgo de una lesión benigna.

Ningún paciente presentó alteración significativa en las pruebas de función hepática. De los 30 pacientes con metástasis CR, 16 (53.33%) presentaron un nivel de antígeno carcinoembrionario (ACE) por arriba de 10ng/ml y solo el 20% (6 casos) presentaron ACE arriba de 200ng/ml. El rango normal del ACE en nuestro laboratorio fue de 0-10ng/ml. Los tumores metastásicos de cáncer gástrico, páncreas, germinales, coriocarcinoma medular de tiroides y algunos de origen desconocido y mama presentaron alteración en los siguientes marcadores: ACE, CA-15.3, CA 19-9, DHL,

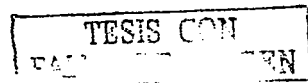
TESIS CON
FALLA DE CUBREN

Fracción beta de HGC, AFP y calcitonina. No se vio alteración de los marcadores tumorales, en los casos de metástasis de sarcomas, tumores del estroma gastrointestinal, melanoma, cáncer renal y cérvico uterino (cuadro 5). No se encontró valor numérico significativo, en los marcadores tumorales, que fuera diagnóstico de metástasis hepáticas.

CARACTERISTICAS DE LA LESION HEPATICA:

De las metástasis hepáticas, 56 casos (65.11%) fueron NCR, y 30 (34.88%) CR. Las metástasis NCR fueron: 10 casos (17.9%) de origen desconocido, 7 (12.5%) de origen testicular, 7 casos (12.5%) de mama, 6 casos (10.7%) de ovario, 5 gástricos y 5 sarcomas cada uno un 9%, páncreas, vesícula y melanoma, 3 de cada uno con un 5.4%, 2 renales (3.6%), y un caso de: intestino, cervix, tiroides, carcinoide y coriocarcinoma con un 1.8% cada uno ver gráfica 1. El 67% de las metástasis CR (20 casos), presentaron solo una lesión tumoral, el 10% (3 casos) 2 lesiones y el 13% (2 casos) presentaron más de 6 lesiones, el resto no fue evaluado. En las metástasis NCR el 46.4% (26 casos) presentaron solo 1 lesión, el 21.4% (12 casos) 2 y 3 lesiones, el 16.1% (9 casos) 5 lesiones, el 12% (7 casos) 6 lesiones, y el 3.6% (2 casos) mas de 10 lesiones. El número de metástasis al hígado fue mayor en el grupo de las metástasis NCR que en las CR ($p = 0.031$).

En el grado de diferenciación tumoral de metástasis CR, el 83.33% (25 pacientes) fueron moderadamente diferenciadas (G-2), 13.33% (4 pacientes) fueron pobre o mal diferenciadas (G3-4) y el 3.33% (1 paciente) fueron lesiones bien diferenciadas (G-1). En las metástasis NCR el 73.53% (41 pacientes) fueron pobre o mal diferenciados (G-4), el 20.59% (12 pacientes) fueron moderadamente diferenciados (G-2,3) y el 5.9% (3 pacientes) fueron bien diferenciados G-1 (cuadro 6). Al comparar el grado de



diferenciación entre las metástasis CR y NCR, se encontró que los grados 3 y 4 fueron mas frecuentes en las metástasis NCR ($p = 0.023$).

Las metástasis CR, se presentaron en forma sincrónica en el 43.33% y metacrónicas en el 56.66%. En las NCR, el 46.34% fueron sincrónicas y el 53.65% metacrónicas. En relación con los estadios clínicos iniciales de los tumores CR, el 50% fueron estadios IV, 30% fueron estadios III, y 20% estadios II. En las NCR, el 62.5% fueron estadios clínicos IV, 21.43% estadios III y 16.1% estadios clínicos I y II (cuadro 7). La comparación entre enfermedad sincrónica ó metacrónica y estadios clínicos avanzados III y IV entre las metástasis CR y NCR no fue significativamente diferente ($p > 0.05$).

El tamaño de las metástasis CR fue de 4.06cm como media con rango de 1-12cm, y para las NCR de 7.46cm, con rango de 1-22cm. El tamaño fue mayor en lesiones NCR ($p = 0.004$). Las lesiones satélites en metástasis CR se presentaron en el 26.7% (8 casos), contra 52% (29 casos) de NCR. La enfermedad bilobular se presento en 8 casos (26.7%) de metástasis CR y en 23 casos (41%) de NCR. Tanto la presencia de lesiones satélites como la enfermedad bilobular, fueron mas frecuentes en las metástasis NCR que en las CR ($p < 0.0001$).

TRATAMIENTO QUIRURGICO:

El manejo quirúrgico de las metástasis hepáticas fue el siguiente: 23 hemi hepatectomías derechas o izquierdas, 29 segmentectomías, 8 trisegmentectomías, y 4 resecciones no anatómicas (cuadro 8), se complementó lo anterior con 25 biopsias hepáticas y 4 colocaciones de catéteres intra arteriales. En 5 pacientes solo se realizó laparotomía exploradora sin toma de biopsias. La distribución en el número y tipo de procedimiento quirúrgico, fue similar para el grupo de metástasis CR y NCR. El 21% de

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

las metástasis CR llevadas a cirugía, se resecaron, y el 28.8% de las NCR fueron resecadas.

A 25 pacientes (43.37%) se les hizo además de la resección hepática, otras resecciones multiorgánicas ver cuadro 9.

El margen de resección quirúrgico fue por lo menos de 1 cm. para todos los casos. En las metástasis NCR, el margen fue reportado cercano en 4 pacientes (11.76%): a 0.5cm, 0.2cm, 0.6cm y 3 micras, en los cuatro, se hicieron resecciones anatómicas. En las metástasis CR el margen fue reportado cercano en 3 casos (12%): a 3 micras, 0.5cm, y 0.5cm, respectivamente. Dos de estos 3 casos, se trataron con resecciones no anatómicas.

El sangrado medio operatorio, en la resección de metástasis CR y NCR, de 1369ml con rango de 100-6500ml. No hubo diferencia en sangrado en ambos grupos ($p > 0.05$).

El tiempo quirúrgico de la resección de metástasis CR y NCR, fue en promedio de 3.8hr como media, con rango de 2 a 6.50hrs. Tampoco hubo diferencia en este parámetro ($p > 0.05$).

La morbilidad, se presentó en 7 pacientes (23.3%) resecados de metástasis CR. El 6.66% de esta morbilidad (2 pacientes), se dio por sangrado mayor a 3 litros. En la resección de metástasis NCR, la morbilidad fue del 48.21% (27 pacientes), siendo el 9% de esta morbilidad (5 pacientes), el sangrado mayor a 3 litros. La morbilidad de lesiones CR, se dio por casos como infecciones urinarias, atelectásias, neumonías, seromas de herida y por sangrado. En las NCR la morbilidad fue dada por insuficiencias hepáticas, neumotorax, absceso subdiafragmático, insuficiencia renal aguda, desgarró de cava, infección urinaria, lesión de bazo y en los pacientes restantes, por sangrado menor a 3 litros. La morbilidad de la resección de lesiones NCR fue de mayor proporción y

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

gravedad que las CR ($p = 0.008$). Contribuyó a ésta morbilidad, el realizar cirugías adicionales de metástasis sincrónicas.

La mortalidad quirúrgica en la resección de metástasis CR fue un caso (4%) en que se realizó hepatectomía y resección anterior baja, en el cual hubo dehiscencia de anastomosis y peritonitis. La mortalidad para metástasis NCR fue del 20.5% (4 casos), dos debidos a sangrado de 3600 y 4000ml respectivamente, uno a falla orgánica múltiple y otro por bileperitoneo y peritonitis. La mortalidad operatoria fue mayor en metástasis NCR que CR ($p = 0.062$).

USO DE QUIMIOTERAPIA:

De los pacientes resecaados de metástasis CR, el 56.66% (17 pacientes) recibió quimioterapia (QT), el 33.33% de estos (10 casos), fue en forma adyuvante. La supervivencia media de pacientes resecaados que recibieron quimioterapia fue de 36.4 meses. En 8 pacientes que se resecaron sin recibir QT, la supervivencia media fue de 24.25 meses y en 5 pacientes que solo recibieron QT, la supervivencia media fue de 13.4 meses. La supervivencia al seguimiento, fue mayor cuando se realizó resección y se aplico QT que cuando solo se hizo resección o se aplico QT ($p < 0.001$). Para las metástasis NCR el 60.7% (34 pacientes), recibió quimioterapia, de estos el 37.5% (21 pacientes) fue adyuvante, en estos casos en general sobre todo en tumores testiculares resistentes a 2das o 3eras líneas de quimioterapia, tumores renales, u ováricos, de mama, o sarcomas, y melanomas, no se encontró aumento de supervivencia, ($p > 0.5$) con el uso de la quimioterapia y la resección hepática.

En los siguientes tumores, no hubo aumento significativo de la supervivencia, sin embargo es interesante mencionar que: 1) La supervivencia media del cáncer gástrico

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

con cirugía y quimioterapia fue de 12.6 meses contra 6.5 meses cuando solo fue cirugía ($p < 0.05$). 2) En tumores de origen desconocido, la supervivencia media de los que no se les realizó nada fue de 3.4 meses contra 7 meses de los que solo se aplicó QT y de 10 meses a los que se les realizó resección con aplicación de QT. La diferencia en cuanto a supervivencia entre no realizar nada contra cirugía y QT fue significativa $p < 0.05$ sin embargo este manejo no modifica el curso letal de la enfermedad.

FACTORES PRONOSTICOS DE RESECABILIDAD:

A.- En lesiones CR y NCR:

Se analizaron las siguientes variables para determinar la resecabilidad de metástasis CR y NCR: sexo, edad, estadio clínico, tamaño tumoral, enfermedad sincrónica o metacrónica, la resección anatómica o no anatómica, el número de metástasis, la presencia de satélites, la enfermedad uni o bilobular y las resecciones adicionales a la hepatectomía. En el análisis univariado los factores que predicen resecabilidad en ambos grupos fueron: el tamaño tumoral (menor a 5.6cm), la enfermedad metacrónica, la resección anatómica, la ausencia de satélites, la enfermedad unilobular, el número de metástasis menor de 3 y por último la resección hepática sola o metacrónica con primario controlado ($p < 0.05$). El análisis multivariado de estos datos mostró que la enfermedad sincrónica ($p = 0.034$), la enfermedad bilobular ($P = 0.0014$) y la presencia de satélites ($P = 0.002$), fueron los únicos factores que implicaron irreseabilidad.

B.- En lesiones CR:

El análisis univariado para metástasis CR, mostró que: el número de metástasis mayor a 3, la resección no anatómica, la presencia de satélites y la enfermedad bilobular,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

implican irreseccabilidad ($p < 0.05$). En el análisis multivariado solo el número de metástasis mayor a 3 traduce irreseccabilidad ($p = 0.01$).

C.- En lesiones NCR:

En el análisis univariado fueron: la resección no anatómica, la presencia de enfermedad sincrónica, la presencia de satélites, la enfermedad bilobular, la cirugía adicional de lesiones sincrónicas ($p < 0.05$). En el análisis multivariado solo la enfermedad sincrónica ($p = 0.025$), la presencia de satélites ($p = 0.001$) y cirugías adicionales ($p = 0.044$), fueron los factores predictores de irreseccabilidad.

FACTORES PRONOSTICOS DE RECURRENCIA:

A.- En lesiones CR:

La recurrencia en las metástasis CR, se presentó en 12 casos (40%), en un tiempo promedio de 14.2 meses con rango de 1 a 36 meses. En 5 de estos pacientes (42%) presentaron recurrencia solamente al hígado, el resto presentó recurrencia hepática y extra hepática en sitios como pulmón, cerebro, retroperitoneo o cavidad abdominal. Las recurrencias se asociaron en 5 casos, a margen positivo o cercano (3 en el hígado y 2 en la resección del primario). De los 3 casos con margen cercano en hígado, uno recurrió en este mismo órgano, otro presentó mortalidad operatoria y otro no recurrió. La recurrencia al hígado cuando margen hepático es cercano menor a 1cm, no presentó asociación en nuestro estudio ($p = 0.817$).

Además de la asociación de la recurrencia con el margen cercano o positivo, otros factores también asociados con ésta fueron: los tumores primarios resecaados en forma sincrónica con las metástasis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B.- En lesiones NCR:

La recurrencia en la resección de metástasis NCR se observó en 20 casos (58.8%) en un tiempo medio de 9.8 meses con rango de 1 a 27 meses, doce de estos casos (60 %), lo hicieron exclusivamente en el hígado, el resto recurrió en otros sitios como pulmón, hueso, cerebro, pelvis y sitios combinados. De 4 casos con margen hepático cercano, dos recurrieron solo al hígado, uno a esófago e hígado y el otro no recurrió (tumor ovárico virilizante del estroma). Las recurrencias al hígado cuando el margen fue cercano menor a 1 cm, (75% en 3 de 4 casos) si mostraron significancia estadística ($p = 0.001$). La enfermedad sincrónica reseçada en forma simultanea, se asocia con recurrencia ($p = 0.041$).

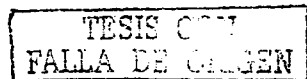
En lesiones NCR, las recurrencias también se asociaron a: sarcomas de retroperitoneo de alto grado, enfermedad voluminosa, tumores con pobre respuesta a la quimioterapia y lesiones con múltiples nódulos satélites.

C.- En ambos grupos:

La recurrencia en lesiones NCR fue mayor que en las CR ($p = 0.05$). El tiempo promedio de aparición de las recurrencias de lesiones NCR fue de 9.8 meses contra 14.2 meses de las CR ($p < 0.05$).

FACTORES PREDICTORES DE SUPERVIVENCIA:**A.- En lesiones CR y NCR:**

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes reseçados en ambos grupos fue de 53 meses con rango de 2 a 228 meses. La supervivencia media de metástasis CR reseçadas fue de 36.4 meses y para las NCR en general fue de 23.6 meses, la



supervivencia en ambos grupos fue mayor en lesiones CR que NCR $p < 0.05$. La supervivencia por grupo histológico se expresa en el cuadro 10.

Las variables analizadas para determinar la supervivencia en lesiones CR y NCR fueron: la enfermedad sincrónica, el número de metástasis, resecciones sincrónicas del primario y las metástasis, el tipo de resección anatómica o no, la presencia de satélites, la enfermedad bilobular, la presencia de residual, la enfermedad recurrente y el origen tumoral CR o NCR. En el análisis univariado: la presencia de satélites, la enfermedad bilobular, la presencia de residual, la recurrencia hepática o al primario, y el origen NCR, fueron factores adversos para supervivencia $p < 0.05$. En el análisis multivariado la presencia de satélites ($p = 0.0001$) fue único factor adverso en la supervivencia.

B.- En lesiones CR:

El análisis univariado mostró que la presencia de satélites y la enfermedad bilobular predijo mala supervivencia $p < 0.05$. El análisis multivariado indicó que la presencia de satélites ($p = 0.003$) fue el único factor adverso de mal pronóstico en la supervivencia.

C.- En lesiones NCR:

En el análisis univariado, la resección no anatómica, la presencia de satélites, la enfermedad residual en hígado o primario y la recurrencia traducen mala supervivencia $p < 0.05$. El análisis multivariado indicó que la recurrencia ($p = 0.004$) fue el único factor adverso predictor de mala supervivencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VII.- DISCUSION

Las metástasis hepáticas en nuestra serie, mostraron una relación mujer hombre de 1.32 a 1. la edad media de presentación para las mujeres fue de 52 años y para los hombres de 42 años.

Los tumores hepáticos pueden ser lesiones primarias (benignas ó malignas) y lesiones secundarias ó metastásicas. En nuestra serie el 72.88% de las lesiones malignas fueron metástasis, esto es similar a lo publicado en la literatura que indica que la mayor parte de las lesiones malignas del hígado, son metastásicas (1). Las modalidades de imagen mas utilizadas para el diagnóstico de metástasis hepáticas son el USG y la TAC. Los falsos positivos de estos fueron del 20% según nuestra serie, lo cual también es similar con lo publicado en la literatura (7). Los falsos positivos pueden ser debidos a la subjetividad en la interpretación del estudio, a la calidad del aparato utilizado, (el ultrasonido convencional contra el de alta resolución o doppler color, la tomografía convencional contra la de alta resolución ó helicoidal, la resonancia, o la tomografía por emisión de positrones etc.), a la necrosis y fibrosis post quimioterapia, a la presencia de lesiones benignas complejas de difícil valoración, por ejemplo un absceso hepático con necrosis y tejido fibrótico en un paciente con antecedente de cáncer, en el cual resulta difícil de descartar metástasis, o bien a la presencia de lesiones hepáticas primarias malignas como el colangiocarcinoma intra hepático formador de masa, que por imagen es indistinguible de metástasis (11). En nuestra serie, la combinación del USG y la TAC, no incremento significativamente ni la sensibilidad ni la especificidad, que la tomografía sola ($p > 0.05$). La biopsia con aguja en el diagnóstico de metástasis

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

hepáticas, es poco utilizada por diversas razones, en primer lugar la posibilidad de siembras dada por algunos tumores como son el colangiocarcinoma, cáncer de vesícula, cáncer gástrico, cáncer de ovario, pancreático entre otros. En segundo lugar la posibilidad de falsos negativos siempre está presente y puede ser dada por muestras insuficientes o lesiones de difícil localización. Una biopsia hepática con aguja de una lesión con sospecha de metástasis, cuyo resultado es negativo, no excluye malignidad, y puede llevar a realizar una laparoscopia diagnóstica o laparotomía. En tercer lugar, los potenciales riesgos de morbilidad y mortalidad dados por las biopsias con aguja siempre están presentes, aun cuando son guiadas por imagen, y por último la correlación clínica de un paciente con antecedente de cáncer sin evidencia inicial de metástasis, que en evaluación posterior se detecta por imagen una nueva lesión hepática sospechosa de metástasis con o sin alteración de los marcadores tumorales, éste caso en particular podría no requerir biopsia con aguja. Sin embargo el papel de la biopsia con aguja, es definitivo en lesiones hepáticas irresecables (por el tumor) o inoperables (por el paciente), en los cuales solo tiene lugar el tratamiento paliativo (52).

Las modalidades diagnósticas que tienen sensibilidad y especificidad cercana al 100% en la detección de metástasis hepáticas, son el Ultrasonido Hepático Trans Operatorio (UHTO) combinado con laparotomía exploradora. Nuestros resultados con el uso del UHTO concuerdan con lo publicado por Karl RC, Martin LW y otros autores (29, 46, 48) quienes comparan las diversas modalidades diagnósticas en la evaluación de metástasis hepáticas, indicando que el UHTO tiene certeza diagnóstica del 94.1% (48). En nuestro estudio la certeza diagnóstica se incremento a un 20%, la literatura menciona un incremento en la certeza del 10-50% (25). Sin embargo, solo en el 11.6% de los casos, utilizamos esta modalidad. Otras ventajas de este estudio son: 1) que el transductor puede desplazarse en toda la superficie hepática una vez liberado el hígado

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

de sus inserciones anatómicas, lo que permite una mejor exploración del mismo, 2) permite resecciones anatómicas precisas al localizar vasos y conductos portales para su ligadura temprana, demarcando el lecho isquémico a resecar, 3) valora el lecho quirúrgico residual para búsqueda de mas lesiones. 4) identifica lesiones profundas y 5) determina la relación del tumor con vasos o conductos porta, lo cual se requiere para evaluar la resecabilidad.

Las pruebas de función hepática generalmente no se alteran, no son ni sensibles ni específicas en la evaluación de metástasis hepáticas. El papel de los marcadores tumorales para el diagnóstico de estas lesiones no tiene lugar, ya que su valor numérico no tiene utilidad diagnóstica. En algunos tumores tienen cierta utilidad; por ejemplo la calcitonina en el carcinoma medular de tiroides es útil para valorar recurrencia o metástasis(49), el ACE tiene valor pronóstico (32) en cáncer CR cuando es $> 200\text{ng/ml}$. Con el ACE en las metástasis CR observamos dos situaciones: 1) su valor no se correlaciona con presencia o ausencia de metástasis. 2) si desciende a rangos normales una vez tratado el primario, su incremento posterior indica recurrencia local, regional ó metastásica, por lo que su aumento, siempre debe investigarse (51). En nuestros casos toda elevación posterior a su normalización luego del tratamiento, se relacionó en un 100% con recurrencia del primario o metástasis.

De acuerdo al origen tumoral, 35% de las lesiones (30 casos) fueron de origen CR, seguidas de 10 (11.63%) de origen desconocido y 7 (8.1%) de mama, el resto se muestra en la gráfica 1. Estos hallazgos concuerdan con lo publicado en la literatura, que indica que la mayor parte de las metástasis hepáticas son de origen CR. Jacques Belghiti y colaboradores (24), en una serie de 184 resecciones hepáticas por metástasis, encontró que el 97.4% de estas fueron de origen CR. La diferencia de resultado entre este estudio y el nuestro, puede explicarse en parte por las diferencias epidemiológicas de

TESIS CON
FALLA DE CUMPLIR

las poblaciones estudiadas y el número de casos de cada estudio. Sin embargo los resultados son similares al afirmar que la mayor parte de las metástasis hepáticas son de origen CR.

El grado de diferenciación tumoral más frecuente de lesiones CR, fue el moderadamente diferenciado ó G-2, esto explica porque el 83.33% de las metástasis son G-2. En las metástasis NCR los grados G-3 y G-4 fueron los más frecuentes en un 73.53%. Los estadios clínicos avanzados III y IV en las metástasis CR y NCR fueron los más frecuentes en 80% y 83.9% respectivamente. La enfermedad metacrónica, fue más frecuente en lesiones CR y NCR en un 56.6% y 53.6% respectivamente. La enfermedad sincrónica se asoció en nuestro estudio con estadios clínicos avanzados, con mayor morbilidad y mortalidad al resecarse, con residual positivo o crecano, mayor recurrencia y menor supervivencia. La enfermedad sincrónica llevó a realizar resecciones adicionales, aumentando significativamente la morbilidad y mortalidad operatorias ($p = 0.023$).

El número de metástasis hepáticas (una contra mas de una), el tamaño (7.1cm. contra 4.4cm.), la presencia de lesiones satélites así como la afección bilobular fueron de mayor magnitud en las metástasis NCR que en las CR ($p < 0.05$), lo que explicaría porque las metástasis CR tienen mejor pronóstico en el cuadro II se muestran las diferencias mas importantes entre metástasis CR y NCR.

Los casos de margen hepático cercano menor a 1 cm. de lesiones CR, se asociaron a resecciones no anatómicas y fue dado la dificultad de dar margen tridimensional a una lesión de poco acceso anatómico, lo que no sucedió en lesiones periféricas y accesibles en las cuales con una resección no anatómica es suficiente para tener margen negativo. El margen hepático menor a 1 cm. en lesiones CR no se asoció a recurrencia ni a menor supervivencia ($p > 0.05$). Kokudo y colaboradores (50) realizaron un estudio de 174

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

resecciones por metástasis CR para valorar el tipo de resección hepática, a 96 pacientes les realizaron resecciones anatómicas mayores y a 78 resecciones no anatómicas, éste autor, después de estudiar los tipos de resecciones concluyó, que no hay diferencia en la supervivencia cuando se aplican uno u otro tipo de resección, siempre y cuando el margen esté libre de tumor, afirma además que con el fin de evitar mayor morbilidad, recomienda usar resecciones no anatómicas. Lo anterior es acorde con nuestros hallazgos y agregamos que en la resección no anatómica, la lesión debe tener una localización periférica y accesible que facilite un margen tridimensional libre de tumor. En lesiones NCR, el margen hepático menor a 1 cm. si se asoció con recurrencia en hígado en un 75% de los casos. ($P < 0.05$).

El sangrado operatorio mayor a 3 litros ha mostrado ser un factor pronóstico adverso en morbilidad y mortalidad operatoria, en nuestro estudio así fue, pero en relación con la mortalidad no hubo significancia ($p = 0.556$). No hubo diferencia en sangrado en la resección de metástasis CR o NCR. Pero el sangrado fue mayor cuando se realizaron resecciones adicionales.

La morbilidad operatoria fue mayor en la resección de metástasis NCR que en las CR, influyeron las resecciones adicionales por enfermedad sincrónica. La mortalidad operatoria fue del 4% para las CR y del 20.5% para las NCR, se encontró diferencia significativa para ambos grupos en mortalidad ($p < 0.05$). En la baja mortalidad, de lesiones CR, influyó la adecuada selección de nuestros pacientes, la mortalidad operatoria de lesiones NCR se asoció con resecciones adicionales y en ocasiones multiorgánicas.

El principal manejo adicional a la cirugía, fue la quimioterapia. De los pacientes reseccionados de metástasis CR, el grupo que recibió quimioterapia (17 pacientes), vivió más (36.4 meses) que el grupo con cirugía sola (24.25 meses) $p < 0.05$, existen diversos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

estudios que mencionan el papel de la quimioterapia adyuvante sistémica, local o ambas, en pacientes resecaados de metástasis de origen CR (19,31,32). En la resección de lesiones NCR no se observó mayor supervivencia al seguimiento en el grupo que recibió QT adicional a la cirugía $p > 0.05$ Recordar la poca o nula respuesta a la QT de este tipo de tumores en especial, sarcomas, melanomas, cáncer renal, cáncer pancreático, de tiroides, y gástrico entre otros.

La recurrencia fue mayor en las lesiones NCR que en las CR (58.8% contra 40%) $p < 0.05$. El tiempo de recurrencia también fue menor para las NCR (9.8 contra 14.2 meses). En el análisis multivariado, los factores que predijeron irresecabilidad en el grupo de lesiones CR y NCR fueron: la enfermedad sincrónica, la presencia de satélites y las lesiones bilobulares $p < 0.05$. En lesiones CR solo el número de lesiones mayor 3. En las NCR la enfermedad sincrónica, los satélites y las resecciones adicionales predijeron irresecabilidad $p < 0.05$.

Los factores predictores de supervivencia para lesiones CR y NCR en el análisis multivariado, mostró que la enfermedad satélite predijo menor supervivencia $p < 0.05$. En lesiones CR las lesiones satélites y en las NCR la recurrencia, predijeron menor supervivencia $p < 0.05$.

La supervivencia al seguimiento de nuestros pacientes fue mayor en lesiones CR que en las NCR $p = 0.025$. Dado que las resecciones adicionales por enfermedad sincrónica tienen mayores complicaciones y menor supervivencia, no está indicado realizar este tipo de tratamiento salvo casos excepcionales de resección en bloque de lesiones adheridas.

En el manejo de metástasis NCR, solamente se hacen las siguientes recomendaciones:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1) Las metástasis de origen testicular son factibles de researse con resultados favorables, la supervivencia con cirugía y quimioterapia (QT) fue de 28 meses contra 15 meses de quienes solo se dio QT.
- 2) Las metástasis de cáncer renal con periodos largos libres de enfermedad de al menos 48 meses y con lesiones únicas reseables y primario controlado, tiene buenos resultados con la resección, en nuestro estudio la supervivencia fue de 12 meses.
- 3) La mayor parte del cáncer gástrico en nuestra serie se presenta como enfermedad sincrónica, por lo que la resección es poco probable y cuando se realiza las supervivencias en general son menores de un año, 6.5 meses con cirugía sola, contra 12.6 meses con cirugía y QT, en estos casos deberá valorarse realizar la resección.
- 4) El cáncer de origen desconocido presenta pronóstico adverso con supervivencias medias de 7 meses. Con cirugía sola la supervivencia es de 10 meses, con QT sola es de 7 meses y sin tratamiento de 3.4 meses, por lo que no recomendamos resecarlo.
- 5) Los tumores epiteliales de ovario con metástasis hepáticas aisladas que respondieron a QT con periodos libres de enfermedad de mas de 24 meses, logran supervivencias de 27.7 meses contra 24 de quienes no se resecan, por lo que su resección es controversial. Los tumores ováricos del estroma gonadal deben ser llevados a resección ya que la supervivencia es adecuada, uno de nuestros pacientes logro supervivencia de 228 meses.
- 6) El sarcoma metastásico en particular el leiomioma de bajo grado y el tumor del estroma gastrointestinal, se ven beneficiados con la resección logrando

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

supervivencias medias con cirugía de 62 meses contra 60 en quienes se agregó QT y de solo 12.5 meses en quienes no recibieron manejo.

- 7) El adenocarcinoma de páncreas y vesícula biliar al igual que el cáncer gástrico no se benefician de la resección, la supervivencia es menor a un año por lo que recomendamos solo manejo paliativo.
- 8) El cáncer de mama es factible de reseccarse cuando las lesiones son únicas, la supervivencia con resección y QT es de 30.2 meses contra 18 de los que solo reciben QT sin resección.
- 9) La resección del melanoma cutáneo ofrece resultados poco favorables, la supervivencia fue de 7 meses, por lo tanto, no se recomienda la cirugía.
- 10) El carcinóide bronquial se beneficia de resección quirúrgica en nuestra serie se encontró una supervivencia al seguimiento de 30 meses.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VIII.- CONCLUSIONES

La mayor parte (73%) de las lesiones malignas en el hígado son metastásicas, el 35% de estas son de origen CR y en menor proporción están las NCR. El UHTO y la laparotomía exploradora, son las modalidades diagnósticas más certeras, ya que además, determinan la existencia de implantes.

Los marcadores tumorales, carecen de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico. En lesiones CR, el ACE elevado después de su descenso siempre indica enfermedad la cual debe investigarse.

Las metástasis NCR excluyendo las de Wilms, neuroendócrino y testículo principalmente, presentan características adversas entre las que destacan: 1) mayor número de metástasis, 2) mayores grados de diferenciación tumoral, 3) mayor tamaño de las lesiones, 4) mayor asociación con lesiones satélites, 5) enfermedad bilobular más frecuente, 6) mayor recurrencia y por último 7) la diversidad de tumores NCR que presentan poca respuesta a la quimioterapia.

Las metástasis hepáticas sincrónicas implican estadios clínicos avanzados y su tratamiento quirúrgico simultáneo, implica mayor morbilidad y mortalidad operatorias, por mayor sangrado y tiempo quirúrgico, con mayor probabilidad de dejar residual que implique recurrencia y menor supervivencia, por lo que no se recomienda tratar simultáneamente lesiones sincrónicas de metástasis CR o NCR excepto casos bien seleccionados.

El margen hepático mínimo para la resección de metástasis hepáticas, debe ser al menos de 1 cm. garantiza residual R0 sin resecar tejido adicional. La resección no

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

anatómica solo esta indicada en lesiones periféricas y accesibles. El tipo de resección no influye en la supervivencia siempre y cuando el margen tumoral sea negativo.

El uso de quimioterapia adyuvante luego de la resección de metástasis hepáticas CR, presenta mayor supervivencia, por lo que se recomienda su uso. Los factores que predijeron irresecabilidad en el análisis multivariado de lesiones CR y NCR fueron: la enfermedad sincrónica ó bilobular, la presencia de satélites, y más de 3 lesiones hepáticas.

Los factores predictores de supervivencia en el análisis multivariado para lesiones CR fueron: la ausencia de lesiones satélites y en las NCR, la resección anatómica completa con margen negativo. Otros factores de menor peso pero que si influyeron en forma adversa en la supervivencia fueron: la enfermedad bilobular, la presencia de residual y la recurrencia tumoral.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANEXO I

HOJA DE CAPTURA DE LA INFORMACION

Nombre _____ Sex _____ Exp _____ Fecha INC _____

Edad _____ K _____ Fecha/ Cir Previa _____

APP _____ Evolución _____

Origen Primario _____ EC _____ por _____

TT _____ TAC _____

UGS _____ Endocopia _____

RHP _____ Sincronica sitio _____

Metacronica Sitio _____ Tiempo _____ K _____ Na _____ Cl _____

Hb _____ Hcto _____ Plaq _____ Gluc _____ Urea _____ Crea _____ Alb _____ BT _____ BD _____ TP _____

Marcadores tumorales _____

QT _____ Ciclos _____ Dosis _____

Respuesta _____ Otro esquema _____

Estudios post QT _____

Tiempo QT opera _____ Fecha Cirugia _____ Tipo Cir _____

Tipo resecc Hepatica _____ Anatomica _____ No Anatomica _____

Maniobra Hepatica _____

Duracion Cirugia _____ Sangrado _____ Transfusión _____ Hallazgo _____

No mets Hepat _____ Uno Bilob _____ RHP _____

Tamaño _____ No nódulos _____ Margen _____ No satelites _____

Complicacion cea _____

Tiempo hospitalización _____ Mortalidad cea _____ Adyuvancia _____

Recada _____ Tiempo _____ Sitio _____ Manejo _____

Supervivencia _____ Muerte _____ Perdida _____ Viva _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 1

118 Pacientes evaluados con sospecha de metástasis hepáticas
 Instituto Nacional Cancerología México
 Enero 1996 - Enero 2003.

Paciente con sospecha de metástasis hepáticas	Pacientes con lesiones hepáticas benignas	Paciente con lesiones malignas primarias de hígado	Paciente con metástasis hepáticas
	7 Fibrosis	3 hepatocarcinoma	30 CR
	6 Hemangiomas	3 colangiocarcinoma	56 NCR
	5 Hiperplasias	1 Linfoma	
	2 Hepatitis	1 Leiomiomasarcoma	
	1 quiste esteatósico		
	1 Angiomilipoma		
	1 Adenofibroma		
	1 Quiste hepático		
Total: 118 pacientes	Total: 24 pacientes	Total: 5 Pacientes	Total: 86 pacientes

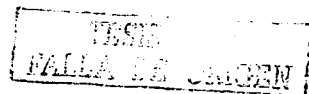
Fuente: Archivo INCAN México.

CUADO 2

Enfermedades mórbidas asociadas a metástasis hepáticas en 35 de 86 pacientes.
 Instituto Nacional de Cancerología México
 Enero 1996- Enero 2003.

ENFERMEDAD MORBIDA	NÚMERO DE CASOS (%)
Síndrome anémico	22 (62.86%)
Hipertensión arterial	4 (11.43%)
Diabetes Mellitus	2 (5.71%)
Úlcera péptica	1 (2.86%)
Litiasis vesicular	1 (2.86%)
Litiasis renal	1 (2.86%)
Neurofibromatosis	1 (2.86%)
Hipotiroidismo	1 (2.86%)
Cáncer basocelular de piel	1 (2.86%)
Hepatitis	1 (2.86%)
Total	35 (100%)

Fuente: Archivo INCAN México.



Cuadro 3

Métodos diagnósticos de imagen utilizados en pacientes con metástasis hepáticas
 Instituto Nacional de Cancerología México
 Enero 1996- Enero 2003.

Estudio	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	% Realizado
USG	80%	66%	57%	60%	38%
TAC	87%	83%	68%	38%	100%
USG + TAC	86%	80%			27%
UHTO	100%	100%	100%	100%	11.6%

Fuente: Archivo INCAN México.

Cuadro 4

Resultado histológico de 67 resecciones de lesiones hepáticas sospechosas de metástasis, en pacientes con cáncer sin biopsia preoperatorio.
 Instituto Nacional de Cancerología México
 Enero 1996- Enero 2003.

Resultado Histológico	Porcentaje	No. De Pacientes
Metastasis	77.6%	52
Lesion benigna	22.4%	15
Total	100%	67

Fuente: Archivo INCAN México.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Cuadro 5

Marcadores tumorales elevados según el tipo de metástasis hepáticas
 Instituto Nacional de Cancerología
 Enero 1996- Enero 2003.

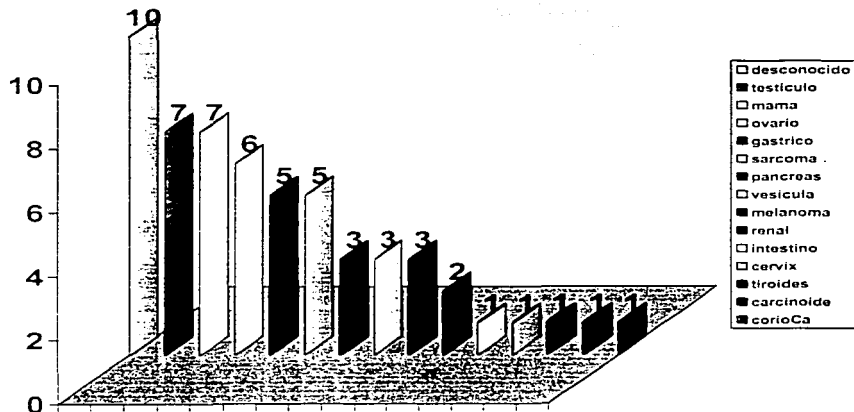
Marcador tumoral elevado según tipo de tumor									
Tipo de tumor	AFP	DHL	Ca19.9	ACE	Ca15.3	5HIA	Calcitonina	Ca125	FB
Colon				X					
Mama					X				
Gástrico			X	X					
Melanoma									
Sarcoma									
Tiroides							X		
Renal									
Germinal	X	X							X
Vesícula			X	X					
Páncreas			X	X					
Carcinoide						X			

Fuente: Archivo INCAN México.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Grafica 1

Metástasis NCR según frecuencia y tipo histológico
 Instituto Nacional de Cancerología
 Enero 1996- Enero 2003.



Fuente: Archivo INCAN México.

TESIS CON
 FALLA DE ENGEN

Cuadro 6

Grado de diferenciación tumoral según Broders de metástasis CR y NCR reseadas
 Instituto Nacional de Cancerología
 Enero 1996- Enero 2003.

Sitio de metástasis	Bien diferenciado (G-1) porcentaje	Moderadamente diferenciado (G2)	Mal diferenciado (G3-4)
CR (35 casos)	3.33% (1)	83.33% (25)	13.33% (4)
NCR (56 casos)	5.9% (3)	20.59% (12)	62.5% (41)

Fuente: Archivo INCAN México.

P = 0.023

Cuadro 7

Presentación sincrónica ó metacrónica de metástasis CR y NCR y presentación por estadio clínico.
 Instituto Nacional de cancerología
 Enero 1996- Enero 2003.

Sitio	Sincrónica	Meta-crónica	EC I	EC II	EC III	EC IV
CR	43.33%	56.66%	0%	20%	30%	50%
	n=13	n=17	n=0	n=6	n=9	n=15
NCR	46.34%	53.65%	0%	16.1%	21.43%	62.5%
	n=26	n=30	n=0	n=9	n=12	n=35

Fuente: Archivo INCAN México.

EC P > 0.05

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Cuadro 8

Tipo de procedimiento quirúrgico realizado a los 118 pacientes con sospecha de metástasis hepáticas.

Instituto Nacional de Cancerología

Enero 1996- Enero 2003.

Tipo de lesión	PROCEDIMIENTO REALIZADO					
	segmentectomía	hepatectomía	trisegmentectomía	biopsia	cateter	ninguno
CR y NCR	29	23	8	25	4	5
Benigna Primaria	9	10	0	5	0	0
Maligna primaria	1	1	1	4	0	1

Fuente: Archivo INCAN México.

Cuadro 9

Procedimientos quirúrgicos adicionales en 25 casos de resección de metástasis hepáticas

CR y NCR

Instituto Nacional de Cancerología

Enero 1996- Enero 2003.

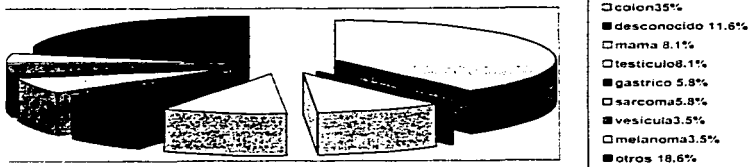
No Colo rectales	Colo rectales
1 resección parcial de diafragma	4 resecciones anteriores bajas
1 esplenectomía	3 colectomías
4 resecciones de residual retroperitoneal	1 resección anexial
3 gastrectomías	2 nefrectomías
1 resección intestinal	
1 exenteración pélvica	
1 pancreatectomía distal esplenectomía	
1 resección parcial de cava inferior	

Fuente: Archivo INCA México.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Grafica 2

Frecuencia de presentación de metástasis hepáticas
 Instituto Nacional de Cancerología
 Enero 1996- Enero 2003.



Fuente: Archivo INCAN México.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

Cuadro 10

Supervivencia en meses de cada tumor según tratamiento realizado
 Instituto Nacional de cancerología
 Enero 1996- Enero 2003

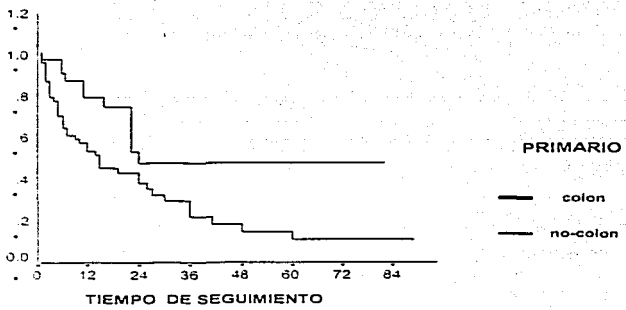
Tipo de tumor	Supervivencia en meses según tratamiento realizado			
	Cirugía sola	Cirugía - QT	QT sola	Sin manejo
CR	24.25m	36.4m	13.4m	
Testículo		28m	3m	
Gástrico	6.5m	12.6m		
Desconocido	10m		7m	3.4m
Ovario		77m	24m	
Mama		30.2m	24m	
Sarcoma	62m	60m		12.5m
CaCu		14m		
Melanoma		7m		
Carcinoide		30m		

Fuente: Archivo INCAN México

TESIS CON
 FALLA DE CIEGEN

Grafica 3

Curvas de Supervivencias de lesiones CR y NCR



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cuadro 11

Características comparativas entre metástasis hepáticas CR y NCR
 Instituto Nacional de Cancerología
 Enero 1996- Enero 2003.

Tumor	Variables encontradas						
	1 Mets	Grado	Sincrónica	ECIV	Tamaño	Satélite	Bilobular
CR	67%	83.3%	43.3%	50%	4.06cm	26.7%	26.7%
NCR	46.4%	73.3%	46.3%	62.5%	7.46cm	52%	41%
P	0.031	0.023	>0.05	>0.05	0.004	0.0001	0.0001

Fuente: Archivo INCAN México.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

IX BIBLIOGRAFIA

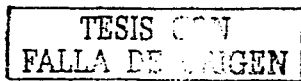
- 1.- Oxford textbook of Oncology 2000. Marban Libros Hospital Manual
- 2.- Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM: MD Anderson Oncology 2nd ed. 2000; 223-255
- 3.- Yoon SS, Tanabe KK: Surgical treatment and other regional treatment for colorectal cancer liver metastases. *Oncologist* 1999; 4(3):197-208
- 4.- Cromheecke M, Jong KP, Hoekstra HJ: Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J of Surgical Oncology* 1999; 25:451-463.
- 5.- Song E, Chen J et al: rare occurrence of metastatic colorectal cancer in livers with replicative hepatitis B infection. *The American J of Surgery* 2001; 181:529-533.
- 6.- Bartlett DL: Gastrointestinal cancer. *Cancer Journal from scientific American* 2000; 6(2):1-13
- 7.- Rossi RL, Cady Blake, Martin RF. Multidisciplinary approach to cancer. *The surgical clinics of North America* 2000; 80(2):603-632.
- 8.- Wolf R, Goodnight J, Krag D et al: Results of resection and proposed guidelines for patient selection in instances of noncolorectal hepatic metastases. *Surg Gyn & obstetrics*; 1991; 173:454-460.
- 9.- Petrovsky, Gonen M et al: Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A bi- institucional analysis. *Annals of surgery* 2002; 235 (6):1-13
- 10.- Chuti M, Sitzmann JR et al: Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Annals of surgery* 2002; 235 (6):759-766.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11.- Petrelli NJ, Vauthey JN: The surg oncology clinics of North America .Biliary tract cancer 2002; 11(4):S35-1011.
- 12.- Bismuth Henri: Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. World J Surg 1982; 6:3-9.
- 13.- R.M. Juan, Fung J, G. Jorge. Liver resection combined with excision of vena cava. J Amm Coll Surg 2000; 191:244-250
- 14.- Steele GD, Ravikumar TS: Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biological perspectives. Ann Surg 1989; 210:127-138.
- 15.- Huges K, Scheele J.Sugarbaker Ph:Surgery for colorectal cancer metastatic to liver optimizing the results of treatment. Surg Clin North America 1989;69:339-359.
- 16.-Saenz NG, ady B M, Deramott WV et al: Experience with colorectal carcinoma metastatic to the liver. Surg Clin North Am. 1989:361-370.
- 17.- Taylor, Mark, Fester J, et al:A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. Am J Surg 1997; 173(6):467-471.
- 18.- Foster Jh, Borman MM: Solid liver tumors, mayor problems in clinical surgery Vol XXII Philadelphia: WB Saunders; 1997.
- 19.- Lemenya M, Adak S eta al: Combined- modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continous infusion of chemotherapy An intergroup study. J Clin Oncol 2002; 20(6):1499-1505.
- 20.-Leslie H Blumgart: Hepatic malignancy resection of hepatic metastases. Postgraduate course. S7th annual clinical congress ACS 2001,pag 45.
- 21 - Yamamoto J, Shimada K et al: Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. British Journal of Surgery 1999; 86:332-337.
- 22.- Scheele J: Liver resection for colorectal metastases. World J Surg 1995; 19:59-71.

TESIS COPY
FALLA DE CARGEN

- 23.- Melendez J, Enrico T et al: Extended hepatic resection: a 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg* 2001; 192:47-57.
- 24.- Belghiti J, Hiramatsu K et al: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: An update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191:38-46.
- 25.- Petrelli NJ, Vauthen JN: The surg Oncology Clinics of North America. Primary and metastatic liver cancer 2003; 12(1):1-257.
- 26.- Veno H, Mochizuki H, et al: Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Annals of surgery* 2000; 231(1):59-66.
- 27.- Hugh TJ, Pston GJ: The aetiology and management of hepatic metastases. *The Aust NZ J Surg* 1997; 67(7):400-409.
- 28.-Okano K, Maeba T, et al: Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Annals of surgery* 2002; 235(1):86-91.
- 29.- Hamy A, Mirallie E et al:Hepatic resections for metastatic tumors from gastric cancer. *Annis of surgery* 2002; 235(1):86-91.
- 30.- Elias D, Cavalcanti A, et al: Resection of liver metastases from a non colorectal primary: Indications and results based on 147 monocentric patients. *J A m Coll Surg* 1998; 187:487-493.
- 31.- Fusai G, avidson R: Management of colorectal liver metastases Review. *Colorectal disease* 2003; 5:2-23.
- 32.- Stanziale ST, Fong Y:Current surgical therapy of hepatic colorectal metastases. *Eur Surg.* 2002; 34(1):18-24.
- 33.- Nordlinger B, Rougier P: Liver metastases from colorectal cancer: The turning point. *J Clin Oncol* 2002; 20(6):1442-1445.



ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

- 34.- Martin DMc, Yuman Fong: Metastatic liver tumors. Sem in surg Oncol 2000; 19:177-188.
- 35.- De vita VT.Jr, Hellman S, Rosenberg S et al: Principles and practice of oncology. Metastatic cancer to the liver 6th ed 2001; 2690-2709.
- 36.- Herbert Ch, Jeffrey M et al:Isolated liver metastases from neuroendocrine tumor: Does resection prolong survival? J Am Coll Surg 1998; 187(1)88-93.
- 37.- Kenju Ko, Fujioka S, Kato K et al: Resection of liver metastasis afther a pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer: A case report. Hepato-astroenterology 2001; 48:375-377.
- 38.- Fujii K, Fujioka S et al: Resection of liver metases from gastric adenocarcinoma. Hepato- Gastroenterology 2001; 48:368-371
- 39.- Yao K, Talamontii MS et al: Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. Surgery 2001; 130(4):677-685.
- 40.- Berney T, Mentha G, Roth D et al: results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries Br J Surg 1998; 85(10):1423-1427.
- 41.- Lang H, Nussbaum KT et al: Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine hepatic metastases. Chirurg 1999; 70(4):439-446.
- 42.- Takada Y, Otsuka M, Seino K et al: hepatic resection for metastatic tumors from noncolorectal carcinoma. Hepato-gastroenterology 2001. 48:83-86.
- 43.- De Matteo RP, Shah A et al: Results of hepatic resections for sarcoma metastatic to liver. Annals of surgery 2001; 234(4):540-548.
- 44.- Hamy AP, Paineau JR, et al: hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. Hepato-gastroenterology 2000; 47(34):1090-4.

TESIS CON
FALLA DE COPIA

- 45.-Ruers T, Bleich root RP: Treatment of liver metastases, an update an the possibilities and results. *Eur J of cancer* 2002; 38:1023-1033.
- 46.- Kemeny M, Adak S, Gray B et al: Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy- An intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20(6): 1499-1505.
- 47.- Ton That Tung: Les resections majeures at mineures du foie. Paris masson, 1979.
- 48.- Martin LW, Warren SC : Current management of colorectal liver metastases. *Surg Oncol Clin North Am.* 2000; 9:853-876.
- 49.- Brandi ML, Gagel RF, Angeli D eta al: concensus guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and Type 2. *The J of clinical endocrinology & metabolism* 2002; 86(12):5658-5671.
- 50.- Kokudo N Tada K, eta al: Anatomical mayor resection versus non anatomical resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *An J Surg* 2001; 181(2):153-159.
- 51.- Wanebo HJ. Reoperative surgery for recurrent colorectal cancer: role of carcinoembryonic antigen in patient selection. *Colorectal tumors.* Philadelphia: JB Lippincott Co. 1986: 303-313.
- 52.- Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999, 45 supplement No IV, IV 1- IV11.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN