

**Relato Oficial**

Año 2024 | Suplemento

**94º Congreso Argentino de Cirugía**

# Avances en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo

**Martín de Santibañes<sup>1</sup>**

**Emilio Quiñonez<sup>2</sup>**

1 Doctor en Medicina

Miembro de la Asociación Argentina de Cirugía

Profesor adjunto Universidad Hospital Italiano de Buenos Aires

Médico de Planta Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires. Sección Hígado-Vías biliares-Páncreas

Subjefe Unidad de Trasplante Hepático Adulto y Pediátrico Hospital Italiano de Buenos Aires

2 Miembro Titular de la Asociación Argentina de Cirugía

Miembro Titular de la Academia Argentina de Cirugía

Profesor adscripto Universidad Nacional de Buenos Aires

Médico de Planta Servicio de Cirugía Hígado-Vías biliares-Páncreas y Trasplante Hepático Hospital El Cruce.

Jefe del Programa de Trasplante Hepático infantil del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez

Integrante del programa de Trasplante Hepático. Servicio de Cirugía General. Hospital Alemán



## Prólogo

*La suerte es lo que ocurre cuando la preparación coincide con la oportunidad.*  
Séneca

Es un gran honor para un cirujano ser designado Relator, especialmente en una patología en la que se especializa. Queremos expresar nuestro agradecimiento a la Comisión Directiva de la Asociación Argentina de Cirugía y al comité organizador del 94° Congreso Argentino de Cirugía por seleccionarnos como Relatores oficiales en el tema "Avances en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo".

La elección de este tema refleja la clara importancia y preocupación que tanto la Asociación Argentina de Cirugía como nosotros, cirujanos, observamos en nuestra práctica diaria. Si bien estos avances prometen mejorar los resultados para los pacientes, también plantean desafíos éticos y prácticos. La velocidad del cambio puede dificultar la asimilación adecuada de nuevas técnicas, aumentando el riesgo de errores en su implementación. Además, la presión por adoptar rápidamente las últimas innovaciones puede desviar la atención de evaluaciones rigurosas y análisis éticos necesarios. La adopción apresurada de tecnologías no probadas puede exponer a los pacientes a riesgos innecesarios y socavar los estándares de atención médica. Es fundamental fomentar una cultura de reflexión crítica y ética en la práctica médica, dedicando tiempo y recursos a la formación continua, la investigación rigurosa y el debate abierto sobre los aspectos éticos y prácticos de los tratamientos contra el cáncer. De esta manera, podemos garantizar que nuestra búsqueda de la excelencia técnica esté alineada con el imperativo ético de proporcionar la mejor atención posible a nuestros pacientes.

### Contribuciones

Extendemos nuestro más sincero agradecimiento a cada profesional, tanto dentro como fuera del ámbito de la salud, cuya colaboración ha enriquecido significativamente la calidad científica de este Relato. En la travesía del conocimiento, su dedicación incansable y experiencia han desempeñado un papel crucial, guiándonos hacia una comprensión más profunda y significativa del tema en cuestión. Este reconocimiento es un tributo merecido a su arduo trabajo y compromiso.

Queremos agradecer a los Dres. Juan Mattiera, Marcelo Lenz, Magalí Chahdi, Gabriel Cervantes, Lourdes Mollard, Rodrigo Gasque, Natalia Ruiz, Noelia Zaietta (Hospital El Cruce). Eduardo Houghton, Antonela Rochi y Mariano Giménez (Fundación DAICIM). Marcel Autran Machado, Fabio Ferrari Makdissi (Hospital Sirio Libanés. San Pablo. Brasil). Eduardo de Santiba-

ñes, Juan Pekolj, Victoria Ardiles, David Smith, Micaela Raíces, Ricardo García Mónaco, Oscar Peralta, Catalina Poggi, Martina Reyero, Camila Juana, José María Lastiri, Francisco Calderón Novoa, Jeremías Goransky, Pedro Uad, Gustavo Leandro Rossi (Hospital Italiano de Buenos Aires).

### Agradecimientos personales

#### *Martín de Santibañes*

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Emilio Quiñonez. Su generosidad y visión única han transformado nuestro proyecto. Su desinteresada apertura para desarrollar el relato ha sido verdaderamente inspiradora. Este tiempo juntos ha sido invaluable. Aprecio profundamente su colaboración y cada minuto que hemos compartido a lo largo de estos dos años, sobre todo para forjar una eterna amistad. Emi, ¡muchas gracias!

A Markus Büchler, Jan Schmidt, Jürgen Weitz, Jens Werner, Peter Schemmer, Thilo Hackert, Oliver Strobel, Félix Nickel y a todos mis queridos colegas y amigos de la Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie en el Universitätsklinikum Heidelberg, quiero expresarles mi profundo agradecimiento por los momentos inolvidables que hemos compartido. Han dejado una huella imborrable en mi carácter quirúrgico y científico, y siempre estaré agradecido por su inspirador ejemplo y generosidad.

A los residentes, jefes de residentes y *fellows* del Hospital Italiano de Buenos Aires, mi reconocimiento por su constante colaboración y entusiasmo. Cada día, su dedicación ha sido una fuente constante de motivación.

Al Hospital Italiano de Buenos Aires, mi lugar de origen, donde nací, crecí y que ha sido testigo y partícipe fundamental de mi desarrollo profesional. Ha sido más que un entorno de trabajo: ha sido mi hogar profesional.

A Miguel Ciardullo, Victoria Ardiles, Juan Mattiera, Oscar Mazza, Rodrigo Sánchez Clariá, Martín Palavecino, Guillermo Arbues y Jeremías Goransky, les agradezco de corazón su amistad y colaboración en la práctica diaria de la cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y el Transplante Hepático. Cada uno de ustedes ha enriquecido mi experiencia con su dedicación y compañerismo. A Juan Pekolj, mi guía y mentor profesional, agradezco sinceramente por iluminar mi camino con sabiduría y consejo. Su influencia ha sido fundamental en mi crecimiento profesional y personal.

Cada uno de ustedes ha dejado una marca en mi vida, y, por eso, mi reconocimiento es eterno.

A Josefina, mi mujer y mis adorables hijos, Estanislao y Fermín, les debo mi mayor gratitud, no solo por ser mi familia, sino por ser el motor que impulsa mi existencia. Su paciencia inagotable, amor incondicional y comprensión profunda han sido mi sostén constante, llevándome de la mano en este viaje de la vida y alentándome a alcanzar metas que una vez solo imaginé.

A mis padres, Graciela y Eduardo, y mis hermanos Mariana, Lucía, Eduardo, Milagros, Gonzalo y Antonia, les agradezco desde lo más profundo de mi corazón. Son el cimiento sólido de mi educación, los portadores de los valores que han guiado cada uno de mis pasos. Su confianza en mí ha sido la luz que ilumina mi camino, inspirándome a ser una persona íntegra.

A mis amigos, compañeros de todas las etapas de mi vida, les agradezco por ser la familia que uno elige. Sus palabras alentadoras y su apoyo constante han sido como un faro en medio de los desafíos.

Este logro no es solo un hito en mi carrera, sino un tributo a la educación que recibí en casa, a la dedicación de quienes me rodean, a los valores que me han guiado y, sobre todo, al amor que he recibido y compartido a lo largo de los años. Hoy celebro no solo una cuestión profesional, sino la riqueza de las relaciones personales que han dado forma a cada paso de este viaje extraordinario.

## Agradecimientos personales

### Emilio Quiñonez

Quiero expresar mi sincero agradecimiento al Dr. Martín de Santibañes por el tiempo dedicado a nuestro trabajo conjunto y su ejemplar demostración de que es posible colaborar sin egoísmo alguno. Recuerdo con claridad nuestra primera conversación sobre el desarrollo de este proyecto y su capacidad para ver las cosas desde una perspectiva diferente. Este relato, único en su carácter asistencial, demuestra cómo hospitales de diferentes ámbitos (público y privado) pueden unir esfuerzos. Me siento profundamente orgulloso y feliz por lo que hemos logrado juntos.

Mi gratitud se extiende también a la Unidad de Cirugía HPB y Trasplante Hepático del Hospital Italiano de Buenos Aires. Agradezco al Dr. Eduardo de Santibañes, quien lideraba la Unidad cuando me uní a ella. Sus palabras al recibirme, enfatizando que el límite lo establecemos nosotros mismos y que los maestros hablan a través de sus discípulos, han dejado una huella imborrable en mi carrera. Aspiro a cumplir en parte con ambos preceptos. También quiero expresar mi reconocimiento al Dr. Miguel Ciardullo, cuya partida prematura entristeció a todos nosotros, y al Dr. Juan Pekolj, quien desempeñó un papel fundamental en mi desarrollo asistencial. Agradezco sinceramente a este último

por su paciencia y apoyo durante mis primeros pasos en este campo; hoy, valoro aún más esa guía inicial. Expreso mi agradecimiento al Dr. Oscar Mazza por su confianza y generoso respaldo a mi formación.

No puedo dejar de mencionar al Dr. Lucas Mc Cormack, con quien comparto mi labor en trasplante hepático en el Hospital Alemán durante estos últimos 17 años. También agradezco a los doctores. Margarita Anders, Leandro Mosna, Lorena Bures, Ángeles Chacón, Cintia Veliz, Estefanía Racciopi y a todo el equipo de la Unidad por su dedicación y colaboración a lo largo de estos años.

Por último, mi más sincero agradecimiento a la Unidad de Cirugía Hepatobiliar Compleja y Trasplante Hepático del Hospital El Cruce. A mis colegas, los Dres. Marcelo Lenz, Magalí Chahdi Beltrame y Gabriel Cervantes, y a todos los *fellows* que han formado parte de la Unidad, les estoy profundamente agradecido por todo lo que he aprendido de ellos y con ellos. También quiero reconocer el invaluable apoyo brindado por Cintia Ungini, Cecilia Razetto, Silvia Jofre, Matías Lerda, Brian Basconcel y Camila Ramírez, así como a la Dra. Eugenia Fernández y al Dr. Matías Olazaga.

Deseo expresar mi especial agradecimiento al Dr. Juan Mattera, quien ha sido no solo un maestro excepcional, sino también una de las personas más íntegras que he tenido el privilegio de conocer en mi carrera profesional. Sin su constante apoyo, orientación y sabios consejos, no estaría en el lugar en el que me encuentro hoy. Deseo sinceramente que cada uno de ustedes tenga la fortuna de contar con un "mentor" tan extraordinario como él en sus trayectorias profesionales. Esa sola palabra lo resume todo. ¡Muchas gracias!

Por último, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia y a mis hijos, Joaquín y Clara. Nada de lo que he logrado en esta profesión y especialidad, ya sea mucho o poco, se compara con el amor y el apoyo incondicional que ustedes me brindan. Son el verdadero motor de mi vida, y sé que estas palabras tendrán un significado aún más profundo para ustedes en los años venideros.

Quiero también agradecer a mi compañera, la Dra. Rosana Pérez Carusi, quien ha sido mi sostén en todo momento y mi compañera en cada paso del camino. Juntos hemos compartido momentos de alegría, tristeza, éxito y desafíos, y sé que no estaría donde estoy sin su apoyo incondicional.

Les pido perdón por tantas ausencias...

Agradezco de todo corazón a mis padres, Celia y Miguel y a mi hermana Paula. Aunque mi padre ya no esté físicamente presente, su espíritu y sus sabios consejos continúan guiándome en cada paso que doy. Mamá, gracias por tu comprensión y apoyo incondicional en todo momento.

Y por último mi agradecimiento a la enorme cantidad de amigos que la profesión me ha permitido conocer.

## Introducción y clasificación

Emilio Quiñonez y Martín de Santibañes

*El fracaso es una opción. Si las cosas no están fallando, no estás innovando lo Suficiente.*  
Elon Musk

Un avance en el ámbito de la medicina se define como una mejora en la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o condición que se traduce en una mejor salud y bienestar. Estos avances pueden derivar de descubrimientos científicos, avances tecnológicos o mejoras clínicas. Para considerarse válido, un avance en medicina debe cumplir con ciertos criterios:

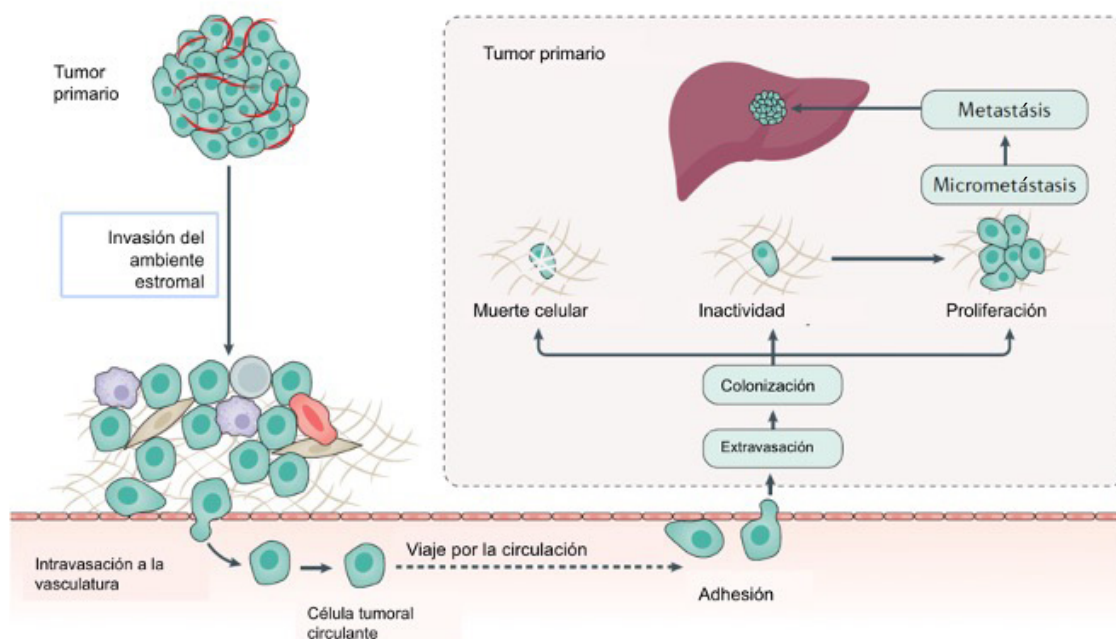
- Efectividad: debe demostrar ser eficaz en la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o condición específica.
- Seguridad: no debe conllevar efectos secundarios graves, garantizando la seguridad de quienes se someten al tratamiento.
- Accesibilidad y Asequibilidad: debe ser accesible para la población general y asequible en términos económicos para asegurar su aplicación amplia.
- Aceptación profesional y del paciente: debe ser aceptado por profesionales de la salud y por los pacientes, lo que implica confianza en su eficacia y seguridad.

Algunos ejemplos de avances médicos que han cumplido con estos criterios incluyen el desarrollo de vacunas contra enfermedades como la polio, el sarampión y la rubéola; la introducción de la antibioticoterapia; la creación de medicamentos para tratar enfermedades crónicas como la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardíacas; la innovación de técnicas quirúrgicas mejoradas, y la creación de nuevas pruebas diagnósticas para un diagnóstico rápido.

Es importante señalar que, aunque estos avances han tenido un impacto significativo en la salud y el bienestar de las personas, su implementación requiere tiempo, evaluación continua y supervisión por parte de organismos responsables. En la historia de la medicina y la cirugía, algunos procedimientos han avanzado rápidamente sin una validación adecuada, pero su éxito y comparación con métodos anteriores han respaldado su aplicación continua.

Uno de estos ejemplos y que será tratado en este Relato es la utilización del ALPPS (Asociación de bipartición hepática en dos tiempos), aun sin consenso

■ FIGURA 1



Representación esquemática del proceso implicado en la metastasis desde tumores primarios hacia el hígado. Las metastasis hepáticas se desarrollan tras la dispersión hematogena de células desde un tumor primario hacia el hígado, el cual posee un suministro sanguíneo abundante y proporciona un 'suelo' fértil. Inicialmente, las células tumorales invaden los tejidos circundantes, vénulas, capilares y el sistema linfático y la circulación sanguínea. Una vez en la circulación, las células tumorales circulantes comienzan a extravasarse desde los vasos sanguíneos del órgano diana (es decir, el hígado). Después de extravasarse, las células tumorales pueden morir, permanecer en un estado latente o proliferar, desarrollando micrometástasis y posteriormente formar metástasis macroscópicas en el hígado (Adaptación de Tsilimigras DI, Brodt P, Clavien PA, Muschel RJ, D'Angelica MI, Endo I, et al. Liver metastases. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):27)

y sin ningún trabajo que compare su utilización con la ligadura portal y la cirugía en dos tiempos, es utilizado por ambos grupos representados en este Relato con muy buenos resultados y con una morbimortalidad equiparable.

Los tumores del tubo digestivo tienen una amplia capacidad de metastatizar; el hígado es el sitio más común. Aunque este Relato abordará diversos sitios de metástasis, enfocaremos especialmente el hígado debido a su frecuencia destacada.

Las metástasis hepáticas se refieren a tumores que se han propagado al hígado desde cánceres que se originan en otras partes del cuerpo. El cáncer colorrectal es la causa más común de metástasis hepáticas, seguido por el cáncer de páncreas, de mama, melanoma, pulmón y otros tumores del tubo digestivo. El hígado se convierte en un sitio propicio para la propagación metastásica debido a varios factores, como el flujo sanguíneo, el estadio del tumor y el subtipo histológico. Los cánceres del tubo digestivo, como el colorrectal y los tumores neuroendocrinos, tienden a metastatizar en el hígado debido al flujo venoso desde el tubo digestivo a través de la vena porta. Es importante destacar que el 50% de los pacientes con cáncer del tubo digestivo presentarán metástasis hepáticas sincrónicas o las desarrollarán durante el curso de la enfermedad. La teoría del "suelo y la semilla" postula que las interacciones complejas entre células tumorales y células hepáticas, así como otras células inflamatorias o inmunitarias, facilitan el desarrollo de metástasis hepáticas (Fig. 1).

Las técnicas de imagen, como ultrasonografía,

tomografía computarizada, resonancia magnética y tomografía por emisión de positrones se utilizan para diagnosticar metástasis hepáticas. El pronóstico de estos pacientes puede ser desafiante, con una baja supervivencia a cinco años si no se tratan. La detección temprana es crucial para implementar tratamientos personalizados, que pueden incluir resección quirúrgica, quimioterapia sistémica, terapias dirigidas, ablación y otros enfoques según el estadio de la enfermedad hepática, la biología y el origen del tumor primario.

Subrayamos la importancia del enfoque multidisciplinario, donde la discusión minuciosa de cada caso emerge como un pilar fundamental. Creemos fervientemente que esta colaboración integral es esencial para obtener los mejores resultados en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo. El diálogo interdisciplinario se erige como clave para abordar cada situación de manera personalizada y eficaz.

Por último, es crucial comprender los límites biológicos naturales en el tratamiento de pacientes con cáncer y poner en perspectiva nuestras habilidades técnicas. En el mundo de la oncología quirúrgica, la biología es el rey, la selección de casos es la reina y los detalles técnicos de los procedimientos quirúrgicos son los príncipes y princesas. A veces, los príncipes o princesas intentan usurpar el trono, pero generalmente fracasan ante las poderosas fuerzas del rey y la reina (concepto desarrollado por Blake Cady) (Fig. 2). Es fundamental considerar el equilibrio entre la biología del cáncer, la selección adecuada de casos y las habilidades técnicas para garantizar resultados óptimos para los pacientes.

## ■ FIGURA 2

# Principios básicos en oncología quirúrgica

En el mundo de la oncología quirúrgica:

- La biología es el rey.
- La selección es la reina.
- Las maniobras técnicas son el príncipe y la princesa.

En ocasiones, el príncipe o la princesa intentan usurpar el trono; casi siempre no logran vencer las poderosas fuerzas del rey y la reina.



Blake Cady, MD

La importancia fundamental de la práctica quirúrgica se basa no solo en términos de habilidad técnica, sino también en el arte y juicio que implica. Los cirujanos, vistos como científicos y artistas, tienen la responsabilidad de adherirse a principios racionales en el tratamiento del cáncer y no permitir que el pensamiento mágico influya en las decisiones de los pacientes. Existe una tendencia a forjarse expectativas poco realistas sobre la medicina y la cirugía, buscando soluciones milagrosas que pueden conducir a la aceptación de terapias costosas, pero de baja eficacia. Por ello, en los siguientes capítulos vamos a destacar la importancia de un enfoque racional y contextualizado en la atención médica y quirúrgica para el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo.

## Clasificación

No hay una clasificación formal de las metástasis hepáticas. Su caracterización se puede abordar considerando varios aspectos, como su origen primario y frecuencia, los hallazgos histológicos que las definen, su comportamiento biológico, su apariencia en imágenes radiológicas y las opciones de tratamiento. Desde una perspectiva pragmática se han categorizado de la siguiente manera:

- Colorrectal
- Neuroendocrino
- No colorrectal no neuroendocrino

## Bibliografía

- Brodt P. Role of the microenvironment in liver metastasis: from pre-to prometastatic niches. Clin Cancer Res. 2010;22:5971-82.
- Cady B. Basic principles in surgical oncology. Arch Surg. 1997;132(4):338-46. doi: 10.1001/archsurg.1997.01430280012001. PMID: 9108752.
- Peinado H, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. Nat Rev Cancer. 2017;17:302-17.
- Tsimigras DI, Brodt P, Clavien PA, Muschel RJ, D'Angelica MI, Endo I, et al. Liver metastases. Nat Rev Dis Primers. 2021;7(1):27. doi: 10.1038/s41572-021-00261-6. PMID: 33859205.

## Epidemiología

Martín de Santibañes y Emilio Quiñonez

En las últimas décadas hemos sido testigos del fenómeno del "envejecimiento global" de la población. Aunque la incidencia de cáncer aumenta con la edad, con un 70% de los casos diagnosticados en personas mayores de 65 años, la mediana de edad en el momento del diagnóstico ha disminuido en la última década, probablemente debido a mejoras en las herramientas de diagnóstico.

### Cáncer colorrectal

En cuanto al cáncer colorrectal, en el mundo se registran aproximadamente 1.4 millones de nuevos casos y 700 000 muertes anuales. En la Argentina ocupa el tercer lugar en incidencia, después del cáncer de mama y de próstata, y es la segunda causa de mortalidad, superada únicamente por el cáncer de pulmón. Cada año se diagnostican más de 13 000 nuevos casos en el país, que derivan en más de 7000 muertes, lo que representa el 11,7% de las muertes totales por tumores malignos. Durante el año 2021 se registraron en la Argentina 7357 defunciones por cáncer colorrectal. En la tabla 1 se muestra el número de defunciones por sexo y grupo etario junto a las tasas específicas de mortalidad, donde se puede observar un incremento en el número de defunciones y en el riesgo de morir por este tumor a medida que aumenta la edad. Este comportamiento se observa tanto para varones como para mujeres, aunque con mayores tasas específicas por edad en varones.

Las metástasis hepáticas son comunes en el cáncer colorrectal y afectan entre el 30 y el 50% de los pacientes a lo largo de la enfermedad. Aproximadamente la mitad de los casos presentan metástasis sincrónicas, es decir, detectadas al momento del diagnóstico o antes del diagnóstico del tumor primario. Los pacientes menores de 45 años tienden a ser diagnosticados con enfermedad en etapas avanzadas, con mayor frecuencia de tumores primarios en el recto o en el colon izquierdo.

La resección hepática se presenta como la principal opción de tratamiento curativo para las metástasis hepáticas de origen colorrectal, con una supervivencia a 5 años que varía entre el 20 y el 50%. Las metástasis originadas en el colon derecho muestran un pronóstico menos favorable y tienen una menor respuesta a la quimioterapia de conversión en comparación con las del colon izquierdo. Las mutaciones genéticas, como la mutación específica V600E en el locus BRAF, se asocian con un comportamiento biológico agresivo y un mal pronóstico, mientras que los pacientes sin esta

*Donde quiera que se ama el arte de la medicina se ama también a la humanidad.*  
Platón

mutación tienen una supervivencia a 5 años superior al 50% después de la resección hepática.

### Tumor neuroendocrino

Los tumores neuroendocrinos (NET) comprenden una variedad de neoplasias diversas que exhiben diferencias significativas en cuanto a su ubicación, presentación, características moleculares, comportamiento clínico y pronóstico. Aunque siguen siendo relativamente raros, la incidencia de los NET está en aumento y llega a alcanzar hasta 7 casos por cada 100 000 personas al año en 2014.

■ TABLA 1

Defunciones por cáncer colorrectal y tasas específicas de mortalidad (TEM) por 100 000 habitantes, según sexo y grupo etario. Argentina, 2021

Grupo etario	Mujeres	TEM Mujeres	Varones	TEM Varones
0 a 4	1	0,1	0	0,0
5 a 9	1	0,1	0	0,0
10 a 14	0	0,0	0	0,0
15 a 19	1	0,1	1	0,1
20 a 24	2	0,1	4	0,2
25 a 29	14	0,8	13	0,7
30 a 34	38	2,2	29	1,7
35 a 39	55	3,4	46	2,9
40 a 44	79	5,0	104	6,8
45 a 49	117	8,3	108	8,0
50 a 54	158	13,2	175	15,5
55 a 59	211	19,1	298	29,3
60 a 64	312	30,6	438	48,3
65 a 69	423	46,3	618	80,2
70 a 74	480	61,9	666	109,8
75 a 79	471	79,2	602	145,6
80 y +	1052	123,7	840	195,6
Total general	3414	14,6	3942	17,5

Fuente: elaborado por el SIVER-Ca sobre la base de los registros de mortalidad de la DEIS, Ministerio de Salud de la Nación. Instituto Nacional del Cáncer (INC), Argentina 2023.

Aunque los NET pueden surgir en cualquier parte del cuerpo, el tracto gastrointestinal es la ubicación más común, y los tumores en estas áreas se conocen comúnmente como NET gastroenteropancreáticos (GEP-NET). Los sitios primarios más frecuentes de los tumores neuroendocrinos en el tubo digestivo incluyen el intestino delgado (aproximadamente el 30%), el recto (alrededor del 15%), el colon (alrededor del 13%), el páncreas (alrededor del 16%), el estómago (9%) y el apéndice (aproximadamente el 20%).

El pronóstico de los GEP-NET depende principalmente de la diferenciación del tumor y del grado histológico, evaluado mediante la tasa de Ki-67 y el índice mitótico. La presencia de metástasis hepáticas se asocia con una peor supervivencia y calidad de vida en estos pacientes. Según la última actualización de la Clasificación de Tumores de la Organización Mundial de la Salud en 2017, los NET se dividen en neoplasias bien o pobremente diferenciadas. Los tumores bien diferenciados se subdividen en NET de grados 1 a 3 según su índice de Ki-67 y su índice mitótico, mientras que los tumores pobremente diferenciados se designan como carcinoma neuroendocrino de grado 3, ya sea de tipo de células pequeñas o grandes. Una diferencia importante en este nuevo sistema de clasificación es la inclusión de algunos NET G3 en la categoría de tumores bien diferenciados.

Además, los GEP-NET bien diferenciados presentan un amplio espectro que va desde tumores pequeños y localizados, que pueden tratarse de

manera segura con cirugía, hasta enfermedades metastásicas ampliamente diseminadas que requieren terapia sistémica. Además, su comportamiento puede variar desde muy indolente hasta rápidamente progresivo.

### No colorrectal no neuroendocrino

Existen otros tumores primarios gastrointestinales (entre los más frecuentes se destacan el gástrico y el GIST) y de órganos sólidos, que desarrollan metástasis en el parénquima hepático. Este grupo es denominado "metástasis hepáticas no colorrectales, no neuroendocrinas". El manejo terapéutico de este tipo de metástasis es motivo de controversia, debido a la rareza de la enfermedad. Su comportamiento biológico varía en función del origen del tumor primario. Por otra parte, hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio prospectivo aleatorizado en este campo, de manera que el grado de evidencia científica es limitado, y se reserva a serie de casos retrospectivas.

Los GIST son tumores mesenquimales del tracto gastrointestinal considerados raros, con una incidencia mundial de 1,5 personas por cada 100 000 habitantes. Afectan comúnmente a adultos de 50 a 70 años, distribuyéndose equitativamente entre mujeres y hombres. Con el tratamiento adecuado, los pacientes que presentan metástasis hepáticas de GIST pueden alcanzar una supervivencia a 5 años de hasta el 70%.

### Bibliografía

- Abriata MG. Atlas de mortalidad por cáncer. En: Abriata MG, Macías G, Chaplin MA. Atlas de mortalidad por cáncer. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 2011-2015. Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2017. ISBN 978-987-3945-34-2.
- Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006;244: 524-35 [PMID: 16998361 DOI: 10.1097/01. sla.0000239036.46827.5f]
- Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al.; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-21. doi: 10.1016/S1473-2045(13)70362-0. PMID: 24384494.
- <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad-ccr>
- Manfredi S, et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006;244:254-9.
- Siegel RL, Jakubowski CD, Fedewa SA, Davis A, Azad NS. Colorectal cancer in the young: epidemiology, prevention, management. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020;40: 1-14.
- Torre LA, et al. Global cancer statistics, 2012. *Cancer J Clin.* 2015;65:87-108.

## Mecanismos / fisiopatología

### Papel de diferentes células en el hígado en relación con la metástasis

Martín de Santibañes, Catalina Poggi y José María Lastiri

*Medicina solo hay una, y es efectiva cuando tiene una evidencia científica detrás que la respalde.*

J. M. Mulet

El proceso de metástasis hepática se puede desglosar en cuatro fases fundamentales, cada una de las cuales implica interacciones específicas entre las células cancerosas y las células residentes o reclutadas en el hígado (Fig. 1). La comprensión detallada de estas fases es esencial para desarrollar estrategias terapéuticas dirigidas a interrumpir la progresión de las metástasis hepáticas.

1. Fase Microvascular: esta etapa se caracteriza por la detención de las células cancerosas en los vasos sinusoidales. Aquí, las células metastásicas encuentran un entorno microvascular complejo en el hígado.
2. Fase Extravascular o Preangiogénica: durante esta fase se establecen las bases para la extravasación de las células cancerosas del sistema vascular hacia los tejidos circundantes. Las interacciones celulares y moleculares desempeñan un papel crucial en la preparación del entorno para la colonización.
3. Fase Angiogénica: en esta etapa se inicia la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que es esencial para proporcionar el suministro de sangre necesario para el crecimiento tumoral. La angiogénesis es un proceso complejo que involucra la interacción de células cancerosas y células endoteliales vasculares.
4. Fase de Crecimiento: en esta fase, las metástasis se expanden y dan lugar a tumores clínicamente detectables. Aquí, las células cancerosas establecen un nicho tumoral en el hígado, interactuando con células residentes altamente especializadas. Estas células incluyen células endoteliales sinusoidales hepáticas, macrófagos residentes o células de Kupffer, células estrelladas hepáticas, hepatocitos parenquimatosos, así como células dendríticas y células asesinas naturales residentes.

#### Establecimiento de un nicho premetastásico

La creación de un nicho premetastásico representa un fenómeno complejo en el cual los tumores primarios desencadenan efectos sistémicos que propician el establecimiento de un entorno favorable para el desarrollo de metástasis. Este proceso es crucial en el curso de la progresión tumoral y, de manera interesante, precede a la colonización efectiva de células tumorales en el hígado u otros órganos distantes. Este nicho premetastásico se caracteriza por la acumulación de diversas células y moléculas. Entre ellas, las células mieloides y las células endoteliales desempeñan un papel clave al crear un microambiente propicio para la

migración e implantación de células metastásicas. Este proceso, a su vez, implica la interacción dinámica de las células tumorales y las células del sistema inmunológico, así como la modificación del tejido circundante.

Un factor contribuyente al establecimiento de este nicho es la presencia de microvesículas derivadas del cáncer, también conocidas como exosomas. Estas vesículas extracelulares transportan una carga útil diversa que incluye proteínas y ácidos nucleicos, contribuyendo a la comunicación intercelular y la remodelación del microambiente circundante. La implicación de los exosomas en la formación del nicho premetastásico destaca la complejidad de las interacciones de las células tumorales y su entorno. Además, se ha observado que las células cancerosas en la circulación pueden establecer asociaciones con plaquetas sanguíneas. Esta interacción no solo protege a las células tumorales de la fricción asociada al flujo sanguíneo, sino también facilita la evasión de la respuesta inmunológica, especialmente de las células asesinas naturales.

#### Interacciones recíprocas del hígado y las células cancerosas

Cuando las células cancerosas ingresan en el hígado, su primera interacción se establece con las células endoteliales sinusoidales y las células de Kupffer residentes, ubicadas en los sinusoides hepáticos. En esta fase inicial existen varios mecanismos que pueden eliminar rápidamente las células cancerosas, como la fagocitosis mediada por las células de Kupffer, proporcionando una defensa eficaz contra la invasión metastásica. Las células endoteliales también pueden expresar niveles citotóxicos de factor de necrosis tumoral (TNF), óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, contribuyendo a la eliminación de las células cancerosas. Además, la muerte de estas células desencadena la liberación de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e IL-18, que movilizan células inmunitarias innatas adicionales, como las células asesinas naturales y los neutrófilos, fortaleciendo la respuesta antitumoral local (Fig. 2).

Esta respuesta inflamatoria local puede inducir la expresión de receptores de adhesión, como E-selectina, P-selectina y VCAM1, facilitando la adhesión de las células cancerosas a las células del hígado y permitiendo su transmigración al espacio de Disse. Las células de Kupffer, además de su función protectora, pueden tener un papel en la promoción de la metástasis al secretar factores de crecimiento como HGF y VEGF, estimulando la proliferación celular y la angiogénesis. También

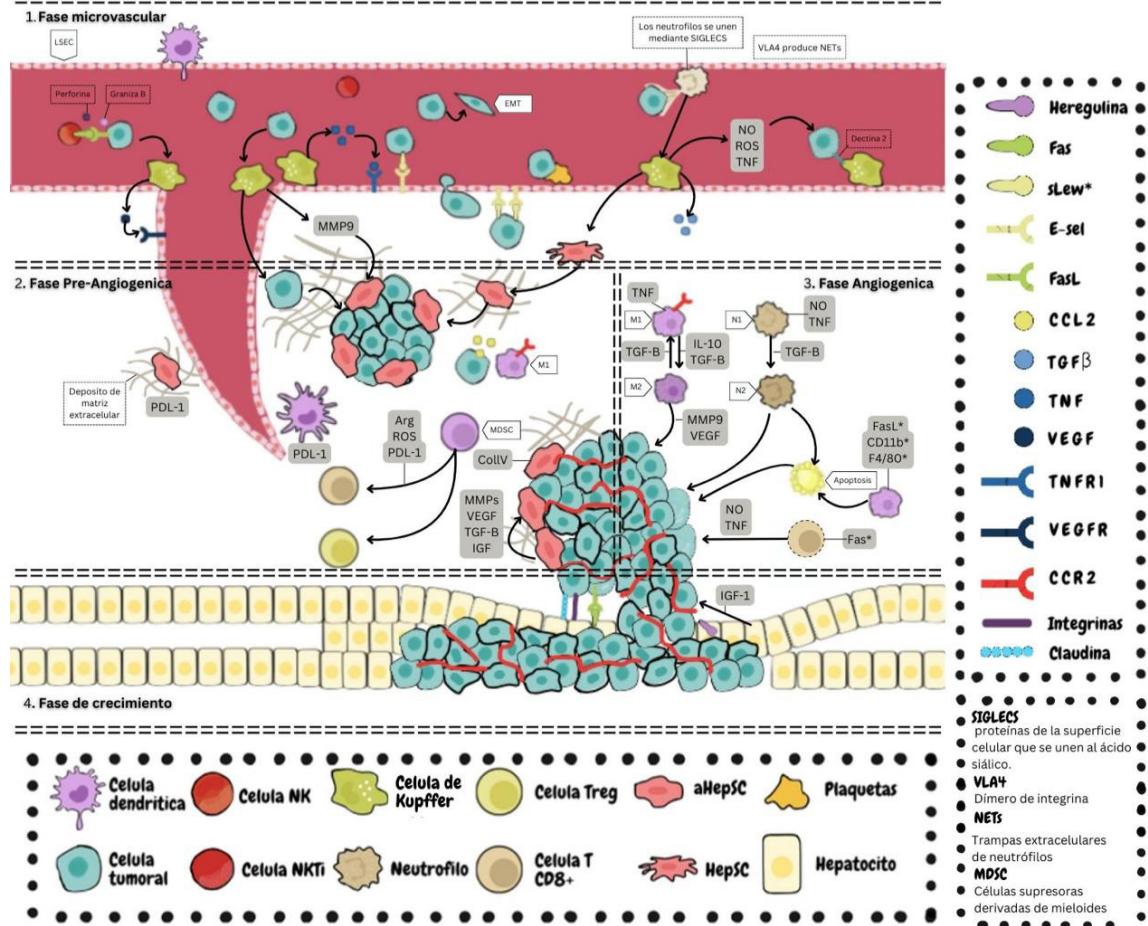
reclutan otras células prometastásicas, como neutrófilos, monocitos o macrófagos. El factor de crecimiento transformante beta (TGFβ) liberado por las células de Kupffer puede activar las células hepáticas estrelladas, desencadenando una respuesta fibrótica que favorece la adhesión celular y la expansión metastásica.

Los neutrófilos, las primeras células mieloides reclutadas, pueden tener funciones tanto prometastásicas como antitumorales. Contribuyen a la muerte de las células tumorales mediante la liberación de diversas

sustancias y reclutan células T y macrófagos. Sin embargo, en un contexto precanceroso, los neutrófilos pueden desencadenar trampas extracelulares que mejoran la adhesión de las células cancerosas a los sinusoides.

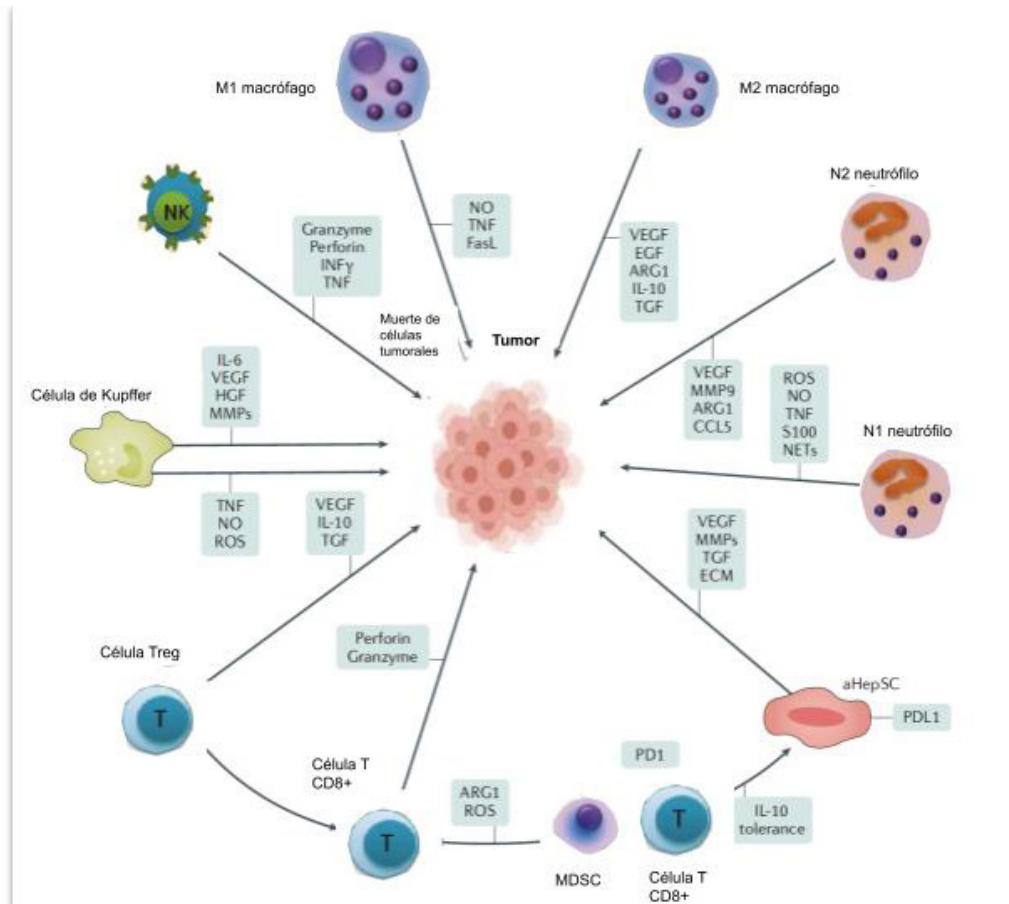
Las metástasis hepáticas en expansión también reclutan células mieloides del huésped, como los macrófagos, que pueden polarizarse funcionalmente hacia el espectro M1 (proinflamatorio y antitumoral) o M2 (promotor del crecimiento tumoral). Aunque el papel de los hepatocitos en la progresión de la

FIGURA 1



Representación esquemática de las cuatro fases principales de la colonización hepática por células tumorales. En el panel 1 se muestran las interacciones principales que ocurren al entrar las células tumorales en los vasos sinusoidales (la fase microvascular). En esta etapa, las células tumorales se encuentran con las células de Kupffer residentes, las células asesinas naturales (NK) y las células endoteliales sinusoidales hepáticas (LSECs), lo que puede derivar en la muerte celular o en la rápida extravasación de las células al espacio de Disse. En la fase preangiogénica (panel 2), las células estrelladas hepáticas normalmente en reposo (HepSCs) se activan por factores de las células de Kupffer como el TGFβ y depositan proteínas de matriz extracelular (ECM) como fibronectina y colágeno. La ECM proporciona un andamiaje para la migración de las células endoteliales y, en combinación con el VEGF liberado por las células tumorales o las células de Kupffer activadas, promueve la neovascularización y el inicio de la fase angiogénica (panel 3). En respuesta a la producción de citocinas, se reclutan células inmunitarias innatas y adaptativas que pueden tener efectos supresores del tumor (macrófagos M1, neutrófilos N1, células NK) o promotores del tumor (macrófagos M2, células supresoras derivadas de mieloides (MDS)). Las células dendríticas también se activan, pero su capacidad para inducir la expansión de las células T citotóxicas CD8+ se ve impedida por varios mecanismos, incluida la expresión de PDL1. Estas interacciones permiten la expansión del tumor (la fase de crecimiento; panel 4), en la que las células cancerosas se adhieren a los hepatocitos, promoviendo su proliferación mediante la liberación de varios factores de crecimiento. Cabe destacar que la metástasis hepática es un proceso dinámico. Aunque las diversas interacciones del hígado y las células tumorales se representan aquí como ocurriendo en fases discretas en aras de la simplicidad, estas fases se superponen espacial y temporalmente, y las células inmunitarias reclutadas pueden tener un papel en más de una fase. Aunque las diversas interacciones del hígado y las células tumorales se representan aquí como ocurriendo en fases discretas en aras de la simplicidad, estas fases se superponen espacial y temporalmente, y las células inmunitarias reclutadas pueden tener un papel en más de una fase. (Adaptación de las referencias Tsilimigras y cols., 2021 y Milette y cols., 2017, respectivamente)

■ FIGURA 2



Interacciones recíprocas de las células cancerosas y los diversos tipos de células hepáticas y del sistema inmunológico. Se muestra una representación esquemática de las diferentes células residentes y las células inmunológicas innatas y adaptativas reclutadas que interactúan con las células cancerosas diseminadas que ingresan en el hígado. Algunas de estas células (por ejemplo, células de Kupffer, monocitos, macrófagos o neutrófilos) pueden tener funciones tanto inhibitoras como promotoras del cáncer, dependiendo de su estado de polarización (como los macrófagos M1 y M2), lo que determina su repertorio de citocinas. Múltiples células en el hígado, como las células dendríticas, las células estrelladas hepáticas activadas (aHepSCs), las células endoteliales sinusoidales del hígado y los macrófagos pueden presentar antígenos en el contexto del complejo principal de histocompatibilidad. Esta presentación se asocia con un aumento en la expresión de PDL1, lo que lleva al agotamiento y la tolerancia de las células T a través de las interacciones PD1-PDL1. Las células supresoras derivadas de mieloides (MDSC) y las células T reguladoras (Treg) contribuyen a un microambiente inmunosupresor mediante la depleción y la supresión de las células T CD8+, respectivamente. NK, células asesinas naturales; NO, óxido nítrico; ROS, especies reactivas de oxígeno (Adaptación de la referencia Millette y cols., 2017)

metástasis hepática no está completamente claro, se sugiere que contribuyen a un microambiente prometastático. La adhesión de las células cancerosas a los hepatocitos puede modular la expresión génica relacionada con la supervivencia, motilidad y proliferación de las células tumorales, facilitando así la siembra y el crecimiento metastásico en el hígado.

### Desarrollo de inmunotolerancia

La respuesta inmunitaria del hígado se caracteriza por su capacidad única para mantener un delicado equilibrio de tolerancia hacia los antígenos derivados de los alimentos y microorganismos, como

los lipopolisacáridos, que ingresan constantemente al hígado desde el intestino. Este sistema inmunológico hepático responde no solo a la amenaza de patógenos potencialmente mortales, sino también a células cancerosas. La clave para este equilibrio radica en las células presentadoras de antígenos en el hígado, que están programadas para inducir tolerancia inmunológica mediante la supresión de la expansión de linfocitos T citotóxicos, células de Kupffer y células dendríticas, entre otras.

Aunque estas células desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria, la presentación de antígenos por parte de ellas puede conducir a la inmunotolerancia. Este estado inmunológico peculiar contribuye a la creación de un

microambiente propenso a la metástasis y puede ser la causa subyacente de la respuesta deficiente a la inmunoterapia observada en pacientes con enfermedad hepática metastásica. La inmunotolerancia en el contexto hepático no solo afecta la capacidad del sistema inmunológico para combatir eficazmente a las células cancerosas, sino también puede influir en la eficacia de las intervenciones terapéuticas, lo que destaca la importancia de comprender en profundidad estos mecanismos para mejorar las estrategias de tratamiento en este contexto clínico específico.

### Papel de las microvesículas

Las microvesículas, también conocidas como exosomas, desempeñan un papel crucial en la comunicación intercelular, especialmente en el contexto del cáncer. Varios estudios han revelado que las células cancerosas establecen comunicación con células huésped, tanto próximas como distantes, mediante la liberación de microvesículas. Estas diminutas estructuras pueden ser secretadas tanto por células neoplásicas como no neoplásicas en diversos fluidos corporales, como la sangre, ascitis, orina y saliva. Las microvesículas contienen una diversidad de moléculas biológicas, incluidos ADN, ARN (como ARNm, microARN y ARN largos no codificantes) y distintas proteínas celulares. Este contenido es transferido a otras células mediante fusión, modificando así sus funciones. De manera notable, las microvesículas derivadas de tumores tienen la capacidad de precondicionar sitios distantes, facilitando la formación de nichos premetastásicos y promoviendo la metástasis.

En el caso específico de las metástasis colorectales se ha identificado la presencia del microARN miR-21 en estas microvesículas. Dicho miARN, al ser incorporado por células de Kupffer, estimula la síntesis

de IL-6, generando un microambiente tumoral más proinflamatorio. La elevación de los niveles de miR-21 en las microvesículas aisladas de pacientes con metástasis colorrectales se ha correlacionado con un mayor riesgo de metástasis hepáticas. En este sentido, las microvesículas presentes en el plasma podrían ofrecer una herramienta para estratificar el riesgo relativo de los pacientes en términos de desarrollo de metástasis, abriendo así posibilidades para una mejor comprensión y gestión de la progresión tumoral.

### Papel de la angiogénesis

La focalización de la angiogénesis, crucial para el suministro de oxígeno y nutrientes al crecimiento tumoral o focos metastásicos, ha sido una terapia prometedora contra el cáncer, aunque con éxito limitado. La Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos ha aprobado varios medicamentos dirigidos al VEGF y sus receptores para tratar pacientes con mCRC. Sin embargo, algunos modelos experimentales han demostrado que tras la interrupción de la terapia anti-VEGF, el hígado puede volverse más vulnerable a la metástasis debido a cambios en la morfología de los senos hepáticos y aumenta la permeabilidad. Además, existen mecanismos redundantes para la angiogénesis, como la reclutación de neutrófilos que secretan factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF2), estimulando el crecimiento de metástasis hepáticas y remodelación vascular. En algunos tumores, la cooptación vascular, donde las células tumorales utilizan vasos sanguíneos preexistentes en lugar de angiogénesis, sirve como una alternativa para la supervivencia de células metastásicas. La inhibición de la angiogénesis con anticuerpos anti-VEGF tiene poco efecto en prevenir metástasis hepáticas en cánceres caracterizados por la cooptación vascular. Esto puede explicar el éxito limitado en estas terapias.

### Bibliografía

- Achrol AS, Rennert RC, Anders C, et al. Brain metastases. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5:5. Brodt P. Role of the microenvironment in liver metastasis: from pre- to prometastatic niches. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5971-82.
- Milette S, Sicklick JK, Lowy AM, Brodt P. Molecular pathways: targeting the microenvironment of liver metastases. *Clin Cancer Res.* 2017;23:6390-9.
- Tsilimigras DJ, Brodt P, Clavien PA, Muschel RJ, D'Angelica MI, Endo I, et al. Liver metastases. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):27. doi: 10.1038/s41572-021-00261-6. PMID: 33859205.
- Van den Eynden GG, et al. The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications. *Cancer Res.* 2013;73:2031-43.

# Criterios de reseabilidad hepática: expandiendo horizontes terapéuticos

Martín de Santibañes

La resección hepática se considera el tratamiento de elección para prolongar la supervivencia y/o brindar la posibilidad de curación en pacientes con metástasis hepáticas del tubo digestivo. A menudo se requieren resecciones hepáticas mayores (más de 3 segmentos hepáticos) para lograr márgenes libres de tumor (R0), situación que, por otro lado, se asocia con tasas elevadas de morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la resección hepática no siempre es factible debido a la ubicación del tumor, el contacto con grandes elementos vasculares, la bilateralidad y la extensión de la carga tumoral, la insuficiencia del remanente hepático futuro o las comorbilidades del paciente.

A lo largo de los años, los cirujanos hepatobiliares han ampliado constantemente las definiciones de reseabilidad en pacientes con tumores hepáticos malignos. En la década de 1970, la resección hepática solo se consideraba en pacientes con metástasis hepáticas únicas. En 1984, Adson y cols. informaron tasas de supervivencia a 5 años similares entre los pacientes con metástasis solitarias y aquellos con lesiones múltiples (25% y 18%, respectivamente). Dos años más tarde, Ekberg y cols. identificaron una serie de factores de mal pronóstico asociados con la resección quirúrgica y propusieron contraindicar la cirugía en pacientes con cualquiera de las siguientes características: más de cuatro lesiones hepáticas, compromiso bilobar, imposibilidad de lograr un margen quirúrgico de al menos 1 cm y presencia de enfermedad extrahepática. Estos

*Mi política es siempre intentar la cirugía resectiva del hígado... siempre que sea razonablemente posible.*

*Henri Bismuth*

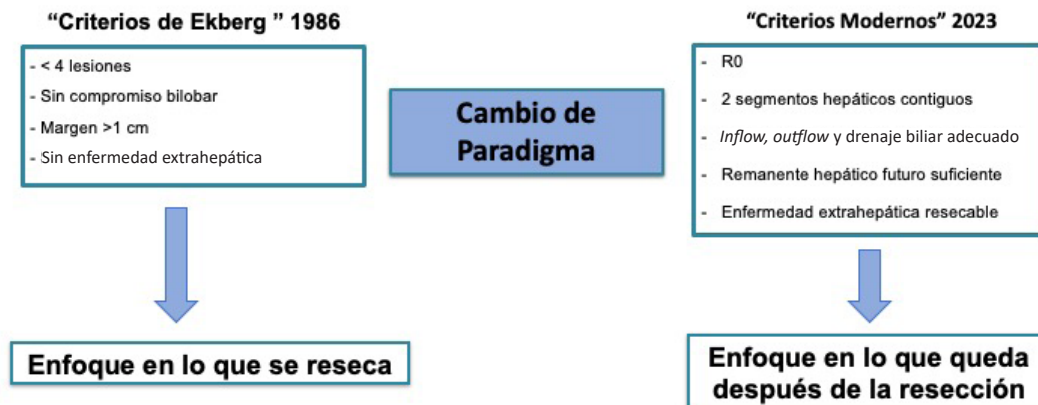
postulados, conocidos como los "criterios de Ekberg", fueron aceptados por diversos autores hasta finales de la década de 1980.

Durante la década de 1990, este concepto volvió a evolucionar debido al desarrollo de la quimioterapia moderna, lo que permitió realizar procedimientos quirúrgicos mucho más complejos con resultados prometedores, en especial en pacientes que tradicionalmente se consideran irresecables. Históricamente, el concepto de reseabilidad ha evolucionado en paralelo con el desarrollo de las terapias multimodales, los nuevos conceptos anatómico-quirúrgicos hepáticos y la comprensión de la biología tumoral. De este modo, el paradigma de la reseabilidad en la cirugía hepática moderna ha pasado de "lo que es resecado" a "lo que queda después de la resección" (Fig. 1).

La cirugía hepática oncológica moderna debe equilibrar dos objetivos fundamentales: 1) lograr una resección completa del tumor con intención curativa (márgenes de resección negativos) y 2) preservar la mayor cantidad posible de parénquima hepático funcional, con un adecuado flujo arterioportal y drenaje venoso-biliar, para evitar una de las complicaciones más temidas, la insuficiencia hepática poshepatectomía (Fig. 2). Este concepto resalta la tendencia moderna de extirpar todo el tumor posible de diversas formas, manteniendo un remanente hepático seguro para el futuro. En general, después de una resección hepática mayor, al menos el 30% del volumen hepático total debe quedar como

FIGURA 1

## Evolución de los criterios de reseabilidad



Esquema que muestra la evolución de los criterios de reseabilidad hepática de las últimas décadas

■ FIGURA 1

## Cirugía Hepática Moderna



Esquema de los objetivos de la cirugía hepática oncológica moderna

remanente hepático futuro, siempre y cuando se trate de un hígado sano, y al menos el 40% del volumen hepático total en pacientes con un parénquima hepático enfermo (que han sido expuestos a quimioterapia, que presentan esteatosis o fibrosis).

Se han establecido numerosos enfoques para disminuir el riesgo de insuficiencia hepática poshepatectomía y, de esta manera, aumentar los criterios de

reseccabilidad. Estas estrategias podrían agruparse en aquellas que tienden a reducir el tamaño y la carga tumoral (por ejemplo, quimioterapia de conversión, procedimientos endovasculares) y las estrategias que tienden a preservar o aumentar el remanente hepático futuro (por ejemplo, técnicas de ablación local, embolización preoperatoria de la vena porta, venas hepáticas, o hepatectomías en dos tiempos).

### Bibliografía

- Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg 1984;119:647-51.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg 1986; 73: 727-31.

## Tratamiento sistémico de la metástasis hepática colorrectal

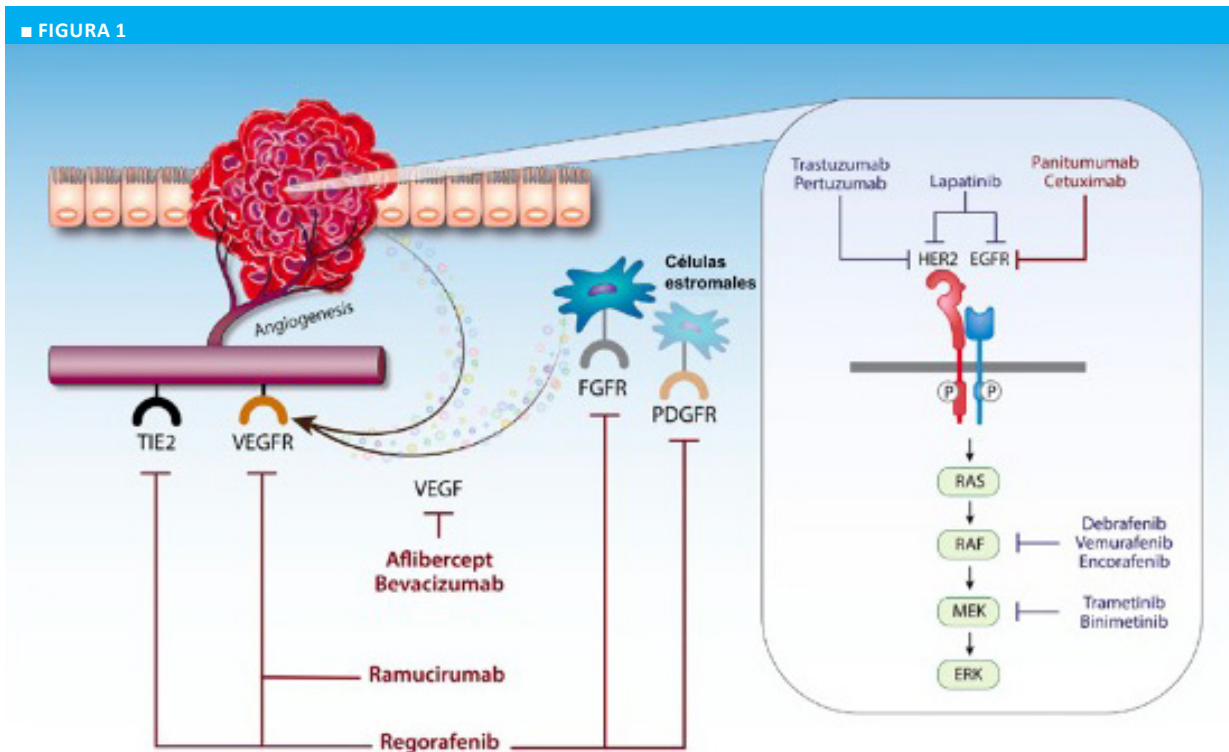
Martín de Santibañes y José María Lastiri

*El buen médico trata la enfermedad; el gran médico trata al paciente que tiene la enfermedad.*  
William Osler

Durante décadas, la quimioterapia sistémica ha sido el método principal de tratamiento utilizado para prolongar la supervivencia de pacientes oncológicos. Para el cáncer colorrectal metastásico (mCRC), los regímenes de quimioterapia más utilizados se derivan de los siguientes fármacos: 5-FU, capecitabina (un pró-fármaco que se metaboliza a 5-FU tras su absorción), irinotecán y oxaliplatino, junto con ácido folínico, que potencia la acción del 5-FU. Si bien son muy eficaces, estos fármacos quimioterapéuticos tradicionales dañan el ADN y afectan a todas las células de rápida división, lo que conlleva una toxicidad significativa y limita su duración de uso. Además, las células de cáncer colorrectal inevitablemente desarrollan resistencia a los agentes

de quimioterapia, momento en el cual se necesitan terapias adicionales.

A diferencia de la terapia sistémica, la terapia dirigida reconoce y ataca a las células tumorales mediante sus receptores en la membrana celular o las vías de señalización específicas de las células tumorales; por lo tanto, los fármacos dirigidos afectan solo a un pequeño conjunto de tejido sano, minimizando los efectos secundarios. En los últimos años, los investigadores han explorado la adición de terapias dirigidas a las quimioterapias tradicionales de primera línea y han demostrado mejores resultados (Tabla 1 y Fig. 1). Los fármacos que se dirigen a procesos o vías que se encuentran elevados en las células tumorales, como la angiogénesis



La terapia dirigida para el mCRC se centra en bloquear las vías de señalización específicas que impulsan el crecimiento y la propagación de las células cancerosas. En este contexto, EGFR emerge como un objetivo clave. Diversos medicamentos han sido desarrollados para atacar diferentes componentes de las vías de señalización asociadas con EGFR y otras moléculas relacionadas. En el ámbito de la vía HER2/EGFR-mediated MAPK, se destacan fármacos como trastuzumab y pertuzumab, aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos y dirigidos al receptor HER2, así como lapatinib, que está actualmente en ensayos clínicos y actúa sobre HER2 y EGFR. Estos agentes interfieren con la cascada de señalización intracelular, inhibiendo la activación de proteínas clave como RAS, RAF, MEK y ERK. Por otro lado, los inhibidores de EGFR, como panitumumab y cetuximab, han demostrado eficacia al bloquear específicamente la acción del receptor EGFR, frenando así la progresión tumoral. Además, se están evaluando en ensayos clínicos otros medicamentos que afectan a componentes de la vía MAPK, como dabrafenib, vemurafenib, encorafenib, trametinib y binimetinib, que se centran en BRAF y MEK. En el campo de la angiogénesis, proceso crucial para el suministro de nutrientes a los tumores, se emplean fármacos como bevacizumab, aprobado por la FDA, que inhibe el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Aflibercept, que se encuentra en ensayos clínicos, también apunta a VEGF. Además, ramucirumab, aprobado por la FDA, y regorafenib, también aprobado, actúan sobre receptores específicos de VEGF en las células endoteliales.

■ TABLA 1

## Terapias utilizadas

Fármaco	Mecanismo de acción	Año de aprobación por la FDA	Uso
5-FU	Inhibe la formación de timidilato a partir de uracilo	1962	Todas las líneas de tratamiento
Irinotecán	Inhibidor de la topoisomerasa I	1996	Todas las líneas de tratamiento
Oxaliplatino	Forma aductos de ADN intrahebra	2002	Todas las líneas de tratamiento
Capecitabina	Prodroga de 5-FU; inhibe la formación de timidilato a partir de uracilo	2005	Todas las líneas de tratamiento
Trifluridina + tipiracilo (TAS-102)	Análogo de nucleósido + inhibidor de la timidina fosforilasa	2015	Tercera línea de tratamiento en adelante
Terapia dirigida			
Bevacizumab	Inhibidor de VEGF	2004	Cualquier línea de tratamiento en combinación con 5-FU, irinotecán y/u oxaliplatino
Cetuximab	Inhibidor de EGFR	2004	En cánceres RAS/RAF <i>wild-type</i> mutantes de EGFR, cualquier línea de tratamiento en combinación con 5-FU, irinotecán y/u oxaliplatino
Panitumumab	Inhibidor de EGFR	2006	En cánceres RAS/RAF <i>wild-type</i> mutantes de EGFR, cualquier línea de tratamiento en combinación con 5-FU, irinotecán y/u oxaliplatino
Regorafenib	Inhibidor de múltiples quinasas	2012	Segunda línea de tratamiento en adelante
Aflibercept	Inhibidor de VEGF-A, VEGF-B y PIGFa	2012	Segunda línea de tratamiento en adelante en combinación con regímenes basados en irinotecán
Ramucirumab	Inhibidor de VEGFR2	2015	Segunda línea de tratamiento en adelante en combinación con regímenes basados en irinotecán
Encorafenib	Inhibidor de BRAF	2020	En cánceres BRAFV600E-mutantes, segunda línea de tratamiento en combinación con cetuximab
Inmunoterapia			
Nivolumab	Inhibidor de PD-1	2017	En cánceres MSI alto o dMMR
Ipilimumab	Inhibidor de CTLA-4	2018	En cánceres MSI alto o dMMR, en combinación con nivolumab
Pembrolizumab	Inhibidor de PD-1	2020	En cánceres MSI alto o dMMR

PIGF, *placental growth factor*. VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular. EGFR, factor de crecimiento epidérmico.

y la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK) mediada por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), se utilizan actualmente en la clínica con gran éxito. Además, los inhibidores de los puntos de control inmunitarios que se dirigen a PD-1, PD-L1 y la proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico (CTLA-4) han abierto oportunidades para el uso de la inmunoterapia en el tratamiento del mCRC.

### Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son herramientas importantes en la evaluación de pacientes con metástasis hepáticas, pues facilitan el diagnóstico, el

seguimiento de respuestas al tratamiento y la predicción de resultados. Aunque no son específicos para metástasis hepáticas, algunos marcadores son específicos de diferentes tipos de tumores primarios. El antígeno carcinoembrionario (CEA) es crucial en pacientes con mCRC. Un aumento en los niveles de CEA durante el seguimiento puede indicar recurrencia local o a distancia, y requiere investigaciones adicionales. En casos de mCRC resecables, los niveles preoperatorios de CEA > 200 ng/mL pueden predecir mayor probabilidad de recurrencia y peor supervivencia. Otro marcador útil en metástasis hepáticas incluye al CA 19-9.

La especificidad de estos marcadores es limitada, y la correlación clínica con imágenes es necesaria. Aumentos graduales en los niveles de marcadores

tumorales pueden indicar metástasis sistémicas, no necesariamente relacionadas con la presencia de metástasis hepáticas. En pacientes con metástasis hepáticas conocidas, los valores extremadamente altos de marcadores tumorales en suero pueden sugerir metástasis extrahepáticas con un pronóstico desfavorable. La interpretación clínica cuidadosa, junto con la correlación con estudios de imágenes, resulta esencial para una evaluación precisa.

### Biomarcadores genéticos

El uso de biomarcadores genéticos impulsa el campo hacia la era de la medicina de precisión, donde los tratamientos pueden personalizarse según el perfil genómico específico del tumor de cada paciente. Los biomarcadores genéticos ofrecen información clínica más precisa y relevante para la toma de decisiones que los enfoques diagnósticos convencionales. Conocer el estado de mutación de oncogenes como KRAS, NRAS y BRAF, así como el análisis de la inestabilidad de microsatélites, ha llevado a terapias específicas para cada paciente y a la estadificación pronóstica. La información genética permite adaptar el uso de diferentes terapias sistémicas, como cetuximab e inmunoterapia, de acuerdo con las mutaciones genéticas específicas del paciente.

La importancia del estado mutacional genético también se refleja en la evaluación de la importancia pronóstica de márgenes quirúrgicos y patrones de recurrencia. Por ejemplo, en pacientes con mCRC con KRAS de tipo salvaje, un margen quirúrgico de 1-4 mm se asoció con una mejor supervivencia global, mientras

que una resección más amplia no proporcionó beneficio adicional. En cambio, el pronóstico de pacientes con KRAS mutado no fue determinado por los márgenes de resección, incluyendo márgenes mayores de 1 cm. Además, ciertas mutaciones de codones se han identificado como predictores de resultados entre pacientes con mCRC. Por ejemplo, las mutaciones en el codón 13 de KRAS se asociaron con un mayor riesgo de recurrencia extrahepática y recurrencia específica en los pulmones, mientras que las mutaciones en el codón 12 no mostraron esta asociación.

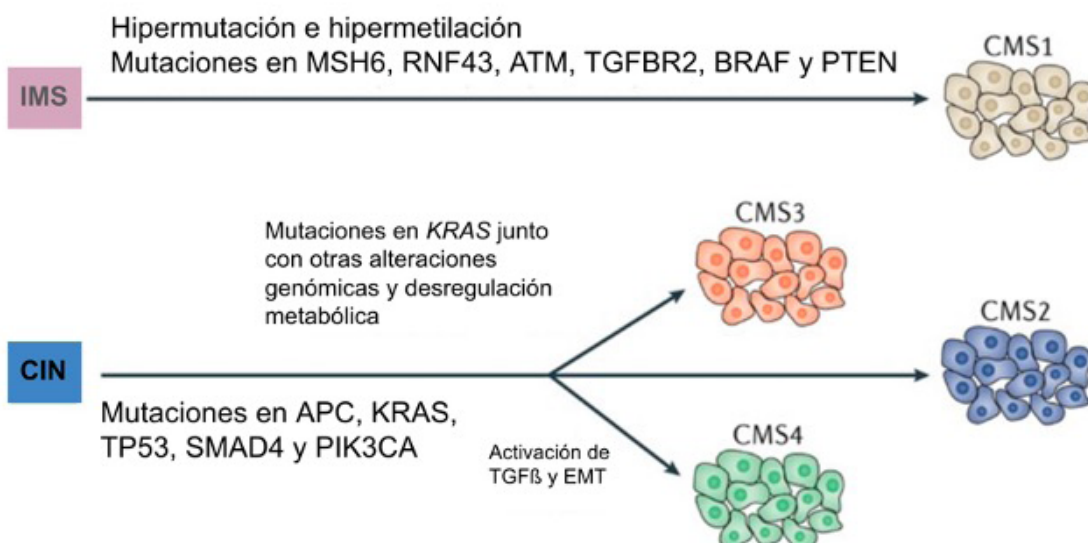
### Perfil genético de mCRC - Consenso de subtipos moleculares

#### CMS 1 - Inestabilidad de microsatélites/Inmune

Guinney y cols. establecieron cuatro subtipos moleculares de consenso robustos (CMS) de cáncer colorrectal (CCR) utilizando datos de expresión génica de 4151 pacientes. Antes de este estudio, el CCR se definía principalmente por mutaciones individuales (por ejemplo, mutaciones en RAS o BRAF) o el estado de inestabilidad microsatelital. Guinney y cols. crearon una nueva taxonomía de CCR para facilitar la investigación y avanzar en la estrategia de desarrollo de medicamentos. Varios estudios han demostrado que estas firmas moleculares e inmunitarias se pueden utilizar para predecir el comportamiento clínico y la respuesta a la terapia.

Los tumores CMS 1 son hipometilados, hipermutados y tienen un microentorno tumoral rico en inmunidad (Fig. 2). La hipermetilación del promotor de MLH1 conduce a un defecto en la reparación por emparejamiento incorrecto (MMR) e inestabilidad

■ FIGURA 2



microsatelital (MSI). Además, casi el 80-90% de los tumores CMS 1 esporádicos llevan una mutación BRAF V600E. En la evaluación histopatológica, el CCR CMS 1 muestra características sólidas, trabeculares y mucinosas. Mientras que los tumores MSI en etapas tempranas a menudo tienen un buen pronóstico, las mutaciones MSI y BRAF en la enfermedad metastásica confieren una peor supervivencia en comparación con otros subtipos moleculares. Estos datos son consistentes con datos publicados que demuestran que los pacientes con enfermedad metastásica CMS 1 tienen una peor supervivencia en comparación con pacientes con enfermedad metastásica CMS 2-4.

### **CMS 2 - Canónico**

Mientras que los tumores CMS 1 se caracterizan por la hipometilación, los tumores CMS 2, CMS 3 y CMS 4 surgen de una mayor inestabilidad cromosómica. Los tumores CMS 2 siguen la tradicional vía de carcinogénesis del CCR secundaria a mutaciones en APC, p53 y RAS (véase Fig. 2). Estos tumores muestran la sobreexpresión de WNT y MYC, así como la expresión aumentada del oncogén receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el oncogén eritroblástico B-2 (ERBB2 –también conocido como HER2–), el factor de crecimiento similar a la insulina 2 (IGF2), el sustrato del receptor de insulina 2 (IRS2) y el factor de transcripción hepatocitario nuclear 4 (HNF4). En la evaluación patológica, estos tumores muestran una estructura tubular compleja. En comparación con otros subtipos, el CMS 2 tiene el mayor porcentaje de sobrevivientes a largo plazo.

### **CMS 3 - Metabólico**

A nivel de la expresión génica, el CMS 3 fue el más similar al tejido normal del colon. Este tipo de tumor suele mostrar el enriquecimiento de varias vías metabólicas como consecuencia de las mutaciones activadoras de KRAS (véase Fig. 2). En una evaluación patológica, estos tumores presentan una morfología papilar. Tanto los tumores CMS 2 como los CMS 3 se consideran tumores "fríos" con una escasa infiltración inmunitaria. Dada la alta frecuencia de mutaciones de KRAS, estos tumores suelen tener una respuesta deficiente a los inhibidores de EGFR.

### **CMS 4 - Mesenquimal**

Los tumores CMS 4 muestran la regulación al alza de genes vinculados a la transición epitelial-mesenquimal y con la activación del factor de crecimiento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), la angiogénesis mediante la

activación del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y vías de remodelación de la matriz (véase Fig. 2). En la evaluación patológica, estos tumores presentan una reacción desmoplásica con un alto contenido estromal. Tanto los CMS 1 como los CMS 4 se consideran tumores "calientes" y se caracterizan por la infiltración inmunitaria. Los tumores CMS 4 tienen una mayor tasa de recurrencia y una peor supervivencia global que otros subtipos de CMS.

### **Subtipos de CMS y ubicación del tumor**

El estudio de Loree y cols. comparó la prevalencia de mutaciones según la ubicación anatómica mediante la secuenciación de próxima generación de 1876 tumores de cáncer colorrectal (CCR). Se observó que los tumores del lado derecho tenían tasas más altas de mutaciones en BRAF, PIK3CA, CTNNB1, SMAD4 y KRAS, así como histología mucinosa y una mayor incidencia de inestabilidad de microsatélites (MSI). Los tumores del lado izquierdo mostraron tasas más altas de mutaciones en TP53. Hubo diferencias en el perfil mutacional según la ubicación anatómica más allá de las clásicas ubicaciones derecha, izquierda y rectal. Por ejemplo, aunque ambos se consideran tumores del lado "derecho", los carcinomas cecales tenían una tasa más alta de mutaciones en RAS (70%) y una tasa más baja de mutaciones en BRAF-V600 (10%) en comparación con el carcinoma de la flexura hepática (RAS: 43%,  $p = 0,0001$ ; BRAF-V600: 22%,  $p < 0,0001$ ). También se observaron diferencias en la expresión génica entre los tumores del lado izquierdo y entre los tumores transversos y del lado derecho. El análisis de 608 tumores reveló una correlación entre los subtipos CMS y la ubicación del tumor. Específicamente, CMS 1 se asoció con tumores del lado derecho, con un aumento en la incidencia desde el ciego (29%) hasta el colon ascendente (41%) y la flexura hepática (52%). Además, los tumores CMS 1 eran menos comunes fuera del colon derecho. CMS 2 fue más común en la región sigmoidea y recto-sigmoidea.

### **El perfil genético puede predecir la recurrencia después de la resección de mCRC**

En cuanto a la recurrencia después de la resección hepática, existe un alto riesgo de recurrencia o desarrollo de nuevas metástasis. La tasa de supervivencia a 5 y 10 años se predice que es hasta un 50% y un 25%, respectivamente. El puntaje de riesgo clínico de Fong evalúa el riesgo según factores clínicos como tumor primario con ganglios positivos, número de tumores hepáticos, tamaño del tumor hepático más grande, intervalo libre de enfermedad entre el tumor primario y las metástasis, y nivel de antígeno carcinoembrionario (CEA).

El puntaje de Fong de 3 se considera de alto riesgo de recurrencia y confiere una supervivencia a 5 años del 20% después de la metastasectomía. Sin embargo, con los avances en la secuenciación genómica de tumores en años recientes, los perfiles mutacionales específicos también pueden utilizarse para predecir resultados a largo plazo. Como se comentó anteriormente, los pacientes con CMS 1 que desarrollan enfermedad metastásica tienen un pronóstico pobre en comparación con los tumores metastásicos CMS 2/3/4. Además, los pacientes con el subtipo CMS 4 presentan una enfermedad más agresiva, con una tasa de recurrencia más alta y peor supervivencia global.

### Biopsia líquida

Las biopsias líquidas han surgido como una herramienta revolucionaria en el ámbito de la medicina oncológica, gracias al avance de nuevas tecnologías de secuenciación que permiten la caracterización completa del genoma tumoral. Este cambio de paradigma ha transformado la toma de decisiones clínicas al proporcionar información genética crucial a partir de muestras de sangre periférica. Estas muestras permiten una evaluación exhaustiva de la carga tumoral global en un paciente.

Diversos materiales derivados de tumores, como células tumorales circulantes (CTCs), ADN tumoral circulante (ctDNA) y exosomas que contienen microARN, pueden ser obtenidos de muestras de sangre de pacientes con cáncer. Estos componentes en cantidades microscópicas son detectados con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad avanzada en comparación con aquellos en etapas tempranas. La detección y evaluación de estas sustancias derivadas del cáncer mediante biopsias líquidas pueden facilitar la monitorización de la recurrencia tumoral y la evaluación temprana de la respuesta al tratamiento de manera mínimamente invasiva.

La utilidad de las biopsias líquidas radica en la capacidad de detectar células tumorales diseminadas que pueden permanecer inactivas durante un período prolongado después de la resección del tumor primario, antes de recircular a través del torrente sanguíneo, colonizar órganos distantes y dar lugar a metástasis secundarias. La presencia de CTCs se ha asociado con un mal pronóstico en pacientes con varios tipos de tumores malignos. Estas células pueden ser detectadas mediante marcadores de células epiteliales, como Ep-CAM y citoqueratinas, que generalmente no se expresan en células mesenquimales circundantes y células sanguíneas. Sin embargo, la detección de CTCs en sangre periférica presenta desafíos, debido a su baja concentración en comparación con las células sanguíneas. Por lo tanto, se requiere una combinación meticulosa de procedimientos de enriquecimiento y detección para superar estas dificultades.

De manera similar, el DNA circulante tumoral (ctDNA) es liberado al torrente sanguíneo por el cáncer primario, micrometástasis, metástasis macroscópicas o por CTCs. A diferencia de las CTCs, el ctDNA proporcionaría información útil para la selección de agentes terapéuticos.

El ctDNA puede ser una herramienta informativa para la selección de medicamentos, incluida la terapia de reto (reutilización de medicamentos anti-EGFR una vez que disminuyen los niveles de ADN mutante KRAS circulante). Además, tanto el ctDNA como las CTCs pueden proporcionar información complementaria importante sobre objetivos terapéuticos y mecanismos de resistencia a medicamentos. La evaluación del ctDNA y las CTCs también podría usarse potencialmente como marcador diagnóstico, factor pronóstico en la evaluación temprana y serial de la enfermedad metastásica, así como para monitorizar la terapia y determinar la evolución clonal de los tumores.

### Intervenciones terapéuticas dirigidas a la mCRC

#### Inhibidores del VEGF

Los inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) son medicamentos que bloquean la acción del VEGF, una proteína de señalización que promueve el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humano recombinante dirigido contra VEGF-A, por lo tanto, bloquea la angiogénesis mediada por tumores e interfiere con el suministro de sangre al tumor. Fue aprobado por primera vez por la FDA en 2004 para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico y proporciona beneficios modestos de supervivencia cuando se agrega a la quimioterapia tradicional. En 2012, la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos aprobó el regorafenib, un inhibidor de multiquinasas de molécula pequeña, para el cáncer colorrectal metastásico. Este medicamento tiene como blanco la angiogénesis a través de los receptores del VEGF (VEGFR1-3) y de la quinasa 2 de la célula endotelial de la túnica interna (TIE2), así como factores de crecimiento para células estromales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas beta (PDGFR- $\beta$ ) y el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR). También inhibe a receptores de tirosin quinasa oncogénicas como KIT, RET y RAF. El ensayo clínico de fase 3 CORRECT mostró beneficios modestos de supervivencia con regorafenib en pacientes cuyo cáncer progresa a pesar de la quimioterapia estándar.

#### Inhibidores del EGFR

Los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) son agentes terapéuticos

utilizados en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) y otros tipos de cáncer. El EGFR es una proteína que pertenece a una familia de receptores de tirosin quinasa y desempeña un papel importante en la regulación del crecimiento y la proliferación celular. En el CCR, se ha observado que entre el 60 y el 80% de los casos presentan una sobreexpresión del EGFR, lo que lo convierte en un objetivo atractivo para la terapia dirigida.

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano que se une competitivamente al EGFR y sus ligandos, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF). El ensayo clínico CRYSTAL demostró que el cetuximab reduce el riesgo de progresión del CCR cuando se agrega a la quimioterapia. Sin embargo, debido a las reacciones inmunogénicas que pueden ser causadas por los anticuerpos quiméricos murino-humanos, también se han desarrollado anticuerpos completamente humanizados que se dirigen al EGFR, como el panitumumab. Varios ensayos clínicos han encontrado que la eficacia y la tolerabilidad del panitumumab son similares a las del cetuximab.

Es importante tener en cuenta que los beneficios de las terapias dirigidas al EGFR están limitados a los pacientes con tumores de tipo salvaje para los genes RAS y RAF, ya que los pacientes con mutaciones en estos genes son resistentes a las terapias anti-EGFR. Además, se ha observado que los tumores ubicados en el lado izquierdo del colon suelen tener una expresión más enriquecida del EGFR en comparación con los tumores del lado derecho. Esta diferencia en la "lateralidad" del tumor conduce a diferentes resultados clínicos al recibir tratamientos anti-EGFR. Varios estudios han demostrado que los pacientes con tumores del lado izquierdo tienen mejores resultados clínicos con los agentes anti-EGFR, mientras que los pacientes con tumores del lado derecho tienen mejores resultados con los agentes anti-VEGF, lo que sugiere la importancia de la localización del tumor para los regímenes de terapia efectiva. HER2 es otro miembro de la familia del EGFR y se encuentra sobreexpresado en múltiples tipos de cáncer, incluido el CCR. HER2 se activa cuando forma dímeros con otro miembro del EGFR. En el ámbito preclínico, la terapia dirigida específicamente a HER2 mostró una actividad limitada contra los tumores de colon amplificados para HER2, mientras que la terapia dual dirigida mostró una notable eficacia. En el ensayo HERACLES se evaluó la actividad antitumoral de la terapia dual con trastuzumab (un anticuerpo anti-HER2) y lapatinib (un inhibidor dual de EGFR/HER2 de molécula pequeña) en el CCRm HER2+ y se demostró que la combinación es activa y bien tolerada. Otros estudios, como el ensayo *My Pathway*, han revelado hallazgos similares utilizando trastuzumab y pertuzumab (un anticuerpo anti-HER2). Además, el ensayo DESTINY-CRC 01 estudió trastuzumab-deruxtecán (un conjugado de anticuerpo-fármaco que une trastuzumab con el inhibidor de la topoisomerasa deruxtecán) y encontró excelentes tasas

de respuesta en pacientes con CCRm que previamente progresaron con terapia dirigida a HER2. Sin embargo, las mutaciones de HER2 representan solo el 3-5% de los CCR y la terapia dirigida a HER2 está indicada solo para pacientes con tumores amplificados para HER2 con RAS/RAF de tipo salvaje. El gen v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) pertenece a una familia de proteínas llamadas RAF y desempeña un papel en la vía de señalización MAPK mediada por el EGFR para regular el crecimiento celular, la diferenciación y la proliferación. Las mutaciones BRAF-V600E se encuentran en aproximadamente el 10% de los pacientes y están asociadas con un mal pronóstico cuando se tratan con quimioterapia estándar. A diferencia de su eficacia en el melanoma, los inhibidores de BRAF como agentes únicos no mostraron actividad clínica en pacientes con CCR mutante para BRAF. Algunos estudios preclínicos sugieren que esto se debe a la activación adaptativa de la señalización de la MAPK mediada por el EGFR. Para superar la reactivación de la señalización de la MAPK se realizaron múltiples ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los inhibidores de BRAF en combinación con inhibidores de EGFR y/o MEK. Aunque muchas combinaciones mostraron promesa, actualmente solo se utiliza la combinación de encorafenib (un inhibidor de BRAF) y cetuximab debido a su combinación favorable de eficacia y tolerabilidad, según los resultados del ensayo BEACON.

### ***Inmunoterapia para el cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites (MSI-H)***

La inmunoterapia se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites (*MSI high*) y deficiencia de reparación de errores de apareamiento (dMMR). Algunas células tumorales expresan moléculas inhibitoras, como PD-L1, que se une al receptor PD-1 en las células T y suprime su actividad, un proceso conocido como "punto de control inmunológico". El CTLA-4 también funciona como un punto de control inmunológico al unir a dos miembros de la familia de proteínas B7 (CD80 y CD86) en la superficie de las células inmunológicas y suprimirlas.

Los inhibidores de los puntos de control inmunológico, dirigidos a CTLA-4, PD-1 y PD-L1, han demostrado ser eficaces en el tratamiento del cáncer. En un estudio de fase 2 realizado en 2015 se evaluó la actividad clínica de pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, en pacientes con cánceres metastásicos progresivos con deficiencia de MMR (dMMR) o sin ella. Los resultados demostraron la eficacia de pembrolizumab en todos los pacientes con dMMR, incluidos aquellos con mCRC.

Posteriormente, se llevó a cabo un ensayo de fase 3 llamado KEYNOTE-177 para comparar los beneficios del tratamiento con pembrolizumab en

monoterapia con la quimioterapia estándar en pacientes con mCRC cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites (MSI *high*) dMMR. Los resultados mostraron que pembrolizumab era superior a la quimioterapia y proporcionaba respuestas altamente duraderas en pacientes con CRC dMMR, incluso en el tratamiento de primera línea. Varios estudios adicionales también han demostrado mejoras significativas en la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con la quimioterapia.

La inmunoterapia ahora es el tratamiento de elección para los pacientes con CRC MSI *high* y dMMR, que representan aproximadamente el 14% de los casos de cáncer colorrectal. Se han realizado estudios prometedores en el cáncer de recto avanzado con dMMR, utilizando inhibidores de PD-1 como dostarlimab, que ha mostrado tasas de éxito del 100% en la respuesta clínica y patológica en pacientes tratados durante 6 meses.

Además, se están llevando a cabo estudios para evaluar la eficacia de combinar la inmunoterapia con la quimioterapia, terapia dirigida u otros fármacos de inmunoterapia. Los resultados de ensayos clínicos, como el CheckMate 142, han demostrado la eficacia de la combinación de ipilimumab (inhibidor de CTLA-4) y nivolumab (inhibidor de PD-1) como opción de tratamiento de primera línea en mCRC MSI *high* dMMR. Otro ensayo clínico, llamado AtezoTRIBE, utilizó atezolizumab (inhibidor de PD-L1) junto con la combinación de quimioterapia folfoxiri y bevacizumab, y se observó una mejora en la supervivencia en pacientes con mCRC previamente no tratado.

Sin embargo, algunos tumores MSI *high* todavía muestran resistencia a la inmunoterapia inicial. Esto puede deberse a mutaciones que afectan la presentación de antígenos tumorales y la respuesta de las células T, así como a la selección de células tumorales que carecen de antígenos y, por lo tanto, son resistentes a la inmunoterapia. Además, se ha observado la exclusión de células T y señalización inmunosupresora en el microambiente tumoral, lo que también puede contribuir a la resistencia a la inmunoterapia en el cáncer colorrectal. En resumen, la inmunoterapia ha demostrado ser un avance importante en el tratamiento del cáncer colorrectal MSI *high*. Aunque se han logrado grandes avances, aún se requieren estudios adicionales para comprender mejor los mecanismos de resistencia a la inmunoterapia en ese cáncer colorrectal y desarrollar estrategias más eficaces para superarlos.

## Quimioterapia y enfoques personalizados

### Terapia perioperatoria para tumores resecables

La terapia perioperatoria para tumores resecables es un enfoque clave en el tratamiento del cáncer, especialmente en tumores hepáticos resecables. El

objetivo principal de la terapia sistémica perioperatoria es dirigirse a la enfermedad micrometastásica oculta para reducir el riesgo de recurrencia tumoral intrahepática y extrahepática. Aunque se ha estudiado principalmente para mCRC, la estrategia óptima sigue siendo controvertida.

Las pautas de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) de 2016 para el manejo de pacientes con mCRC recomiendan la estadificación pronóstica basada en criterios técnicos y oncológicos, que incluyen el número de metástasis, el intervalo libre de enfermedad y la presencia de enfermedad extrahepática. Cuando sea factible, la resección inicial de las metástasis hepáticas es la opción preferida en pacientes con características pronósticas favorables. Después de la cirugía inicial se debe ofrecer quimioterapia adyuvante a los pacientes que no hayan recibido previamente tratamiento adyuvante.

Para pacientes con mCRC resecables y características pronósticas menos favorables, como la aparición sincrónica de metástasis hepáticas, un mayor número o diámetro grande de metástasis, y sospecha o evidencia de enfermedad extrahepática, se debe considerar la quimioterapia perioperatoria. A raíz del ensayo clínico EPOC, 6 meses de folfox o capox (capecitabina más oxaliplatino), divididos equitativamente antes y después de la cirugía, son opciones ampliamente utilizadas en esta población.

Los agentes dirigidos molecularmente no están indicados para el tratamiento perioperatorio de metástasis hepáticas resecables debido a datos negativos para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR) y la falta de evidencia para terapias anti-VEGF en este contexto. Es importante destacar que, debido a la mejora en las técnicas quirúrgicas, muchos pacientes con tumores hepáticos considerados resecables hoy en día tienen cargas tumorales más avanzadas que aquellos incluidos en ensayos históricos. Por lo tanto, se aboga por la individualización de la quimioterapia perioperatoria.

En opinión de los expertos, los pacientes con enfermedad resecable y características de alto riesgo, como enfermedad intrahepática bilobular, enfermedad extrahepática, características moleculares desfavorables (por ejemplo, BRAF-V600E) y progresión temprana del tumor tras la quimioterapia adyuvante, deben recibir protocolos de tratamiento perioperatorio más activos, que incluyen anticuerpos monoclonales, para evitar un tratamiento sistémico insuficiente.

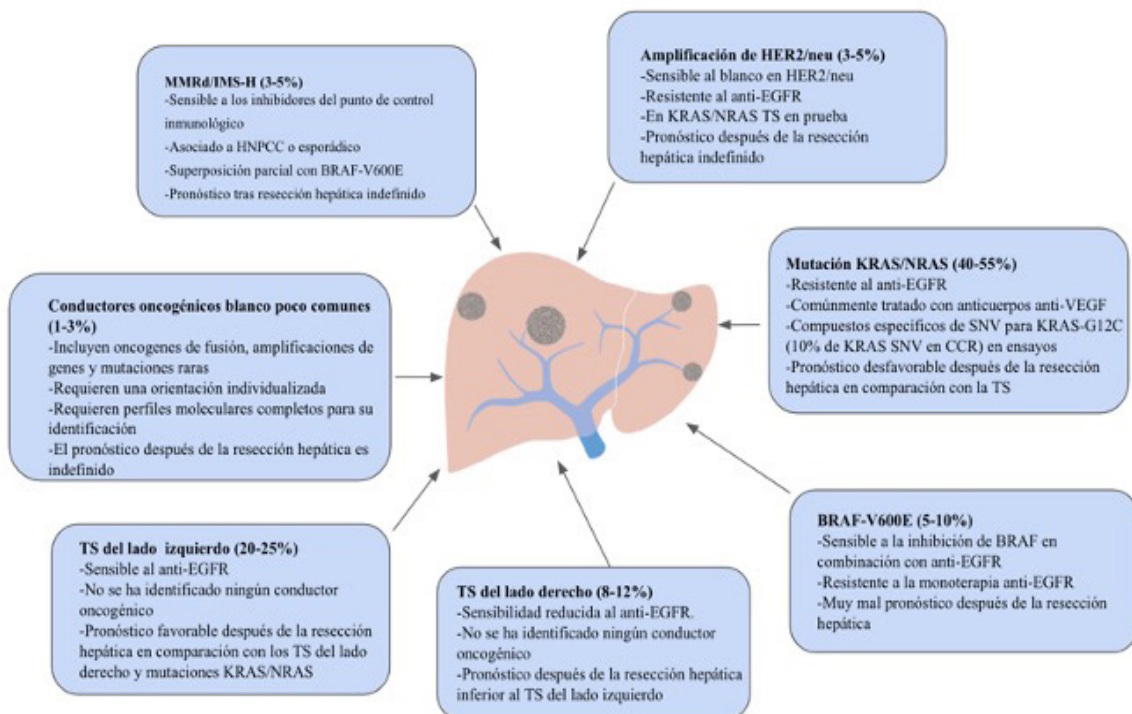
### Terapia de conversión para metástasis no resecables

Cada vez más, los tumores de un subconjunto de pacientes con mCRC inicialmente no resecables pueden convertirse en resecables mediante terapia sistémica. La terapia de conversión debe individualizarse

según criterios del paciente, el perfil molecular del tumor y los objetivos del tratamiento. Se han informado altos niveles de respuesta tumoral y tasas de resección secundaria en el rango del 26 al 70% para combinaciones de quimioterapia más anti-EGFR en mCRC con KRAS de tipo salvaje, y para combinaciones basadas en folfoxiri (ácido fólico, 5-fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecán) en pacientes con mCRC. Según los estándares de tratamiento actuales, una doble o triple quimioterapia combinada con anti-EGFR es una buena opción para pacientes con primario izquierdo y tumores de tipo salvaje de KRAS (Fig. 3), mientras que aquellos con tumores KRAS mutantes o NRAS mutados y aquellos con tumores de tipo salvaje que surgen proximales a la flexura esplénica deben recibir un régimen de doble o triple quimioterapia, cuando sea posible combinado con bevacizumab. La duración óptima de la quimioterapia de conversión para mCRC inicialmente irresecable está pobremente definida, pero típicamente se observa la máxima reducción tumoral radiológica después de 12-16 semanas de tratamiento sistémico. Es importante destacar que el uso excesivo de quimioterapia preoperatoria aumenta significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad perioperatoria, sobre todo en pacientes con un volumen pequeño de remanente

hepático. La toxicidad hepática inducida por quimioterapia ocurre de manera específica para cada sustancia e implica una variedad de mecanismos fisiopatológicos, como la esteatohepatitis (para irinotecán y oxaliplatino) y la obstrucción sinusal hepática (para oxaliplatino; también conocida como síndrome del hígado azul). Con frecuencia se recomienda una duración total de quimioterapia preoperatoria y posoperatoria combinada de 6 meses para mCRC. Es importante tener en cuenta que los avances modernos en la subclasificación molecular de mCRC y la evolución de biomarcadores predictivos, incluida la ubicación primaria del tumor, afectan en gran medida la elección de la terapia de conversión (véase Fig. 3). La eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR en combinación con quimioterapia para tratar cánceres colorrectales BRAF-V600E sigue siendo controvertida, a pesar de la fuerte evidencia de la resistencia anti-EGFR del mCRC en este subgrupo. Por otro lado, las combinaciones dobles y triples de agentes dirigidos molecularmente para mCRC BRAF-V600E están surgiendo rápidamente y han logrado tasas de respuesta más altas y una supervivencia general mejorada en comparación con la quimioterapia en el tratamiento de segunda línea de mCRC. Muchos oncólogos clínicos también prueban rutinariamente la

■ FIGURA 3



Esquema del enfoque personalizado en el tratamiento perioperatorio para pacientes con mCRC, basado en la caracterización molecular de los tumores. Se identifican siete subgrupos moleculares en el mCRC. El término "Wild type" (WT) se refiere a la ausencia de eventos oncogénicos conocidos como KRAS, NRAS, BRAF o alteraciones HER2/neu. Se mencionan también eventos genéticos raros como alteraciones no BRAF-V600E, fusiones oncogénicas como el receptor tirosina quinasa neurotrófico (NTRK), y mutaciones y amplificaciones del receptor tirosina quinasa (RTK). Se destaca que aproximadamente la mitad de los mCRC presentan mutaciones en KRAS o NRAS, lo que representa un desafío no resuelto para la oncología de precisión, ya que no existe una estrategia de tratamiento dirigida establecida más allá de los agentes antifactor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

amplificación de HER2/neu antes de administrar agentes anti-EGFR, ya que se espera que los mCRC amplificados con HER2/neu no respondan a la terapia anti-EGFR. El papel de las terapias dirigidas a HER2/neu en el entorno perioperatorio para mCRC amplificados con HER2/neu aún está por explorarse.

### Experiencia Hospital Italiano de Buenos Aires

De un total de 826 pacientes consecutivos que se sometieron a hepatectomía inicial por mCRC entre 2008 y 2022, se identificó que 289 (35%) se habían sometido a hepatectomía por mCRC inicialmente irresecable. En términos generales, las terapias de conversión que se aplicaron fueron: folfox o folfiri combinado con terapias dirigidas (bevacizumab o un anticuerpo monoclonal antirreceptor del factor de crecimiento epitelial) o folfoxiri solo o con bevacizumab. La respuesta a la quimioterapia preoperatoria se evaluó mediante tomografía computarizada multidetector (MDCT) o resonancia magnética después de cada 3-4 ciclos de tratamiento según los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST). La necesidad de una cirugía hepática siempre fue reconsiderada en reunión multidisciplinaria cada vez que se observó una respuesta a la quimioterapia. Se administró quimioterapia preoperatoria a todos los pacientes, con una mediana de 1 (rango 1 a 5) líneas y 10 (1 a 49) ciclos. Se utilizaron agentes biológicos asociados en 116 pacientes (40%). Se observó respuesta parcial en 191 pacientes (66%), 72 pacientes con enfermedad estable (25%) y progresión de la enfermedad en 21 pacientes (7,4%) durante la quimioterapia de primera línea y en ningún paciente durante la quimioterapia de última línea.

Se realizó hepatectomía mayor en 170 pacientes (58,5%) y en los restantes 119 (41,5%) cirugía

ahorradora de parénquima. En 39 pacientes (13,5%) se utilizó terapia de ablación local concomitante por radiofrecuencia (1-3 lesiones hepáticas). La estrategia de embolización preoperatoria de la vena porta fue la más frecuentemente empleada para aumentar el remanente hepático futuro (89 pacientes). En 92 pacientes (32 %) se requirió un abordaje en dos etapas o partición hepática asociada con ligadura de la vena porta para hepatectomía por etapas (ALPPS). La mortalidad a 30 días fue del 3% y la morbilidad global fue del 27,4%.

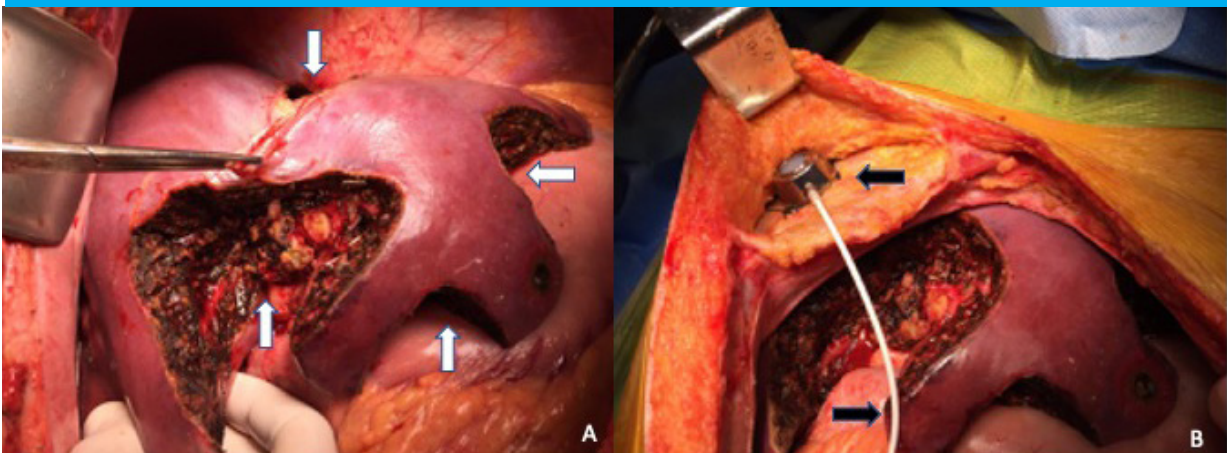
La mediana de duración del seguimiento fue de 28,5 meses después de la hepatectomía. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años después de la hepatectomía fue de 96,6%; 71,2% y 42,1%, respectivamente.

### Terapia locorregional

#### Infusión arterial hepática

La justificación para la terapia dirigida locorregional mediante catéter se basa en que la mayoría de las metástasis hepáticas obtienen su suministro sanguíneo predominantemente de la arteria hepática. A su vez, algunos estudios han propuesto la terapia de infusión arterial hepática (IAH) como una modalidad de tratamiento para las mCRC. La quimioterapia mediante IAH se administra típicamente a través de la arteria gastroduodenal mediante una bomba implantada quirúrgicamente, un puerto arterial hepático o un catéter colocado percutáneamente conectado a una bomba externa (Fig. 4). En varios ensayos clínicos aleatorizados con un número reducido de pacientes con mCRC, la IAH se asoció con un aumento en la supervivencia general y la supervivencia libre de recurrencia intrahepática.

■ FIGURA 4



Cirugía ahorradora de parénquima en metástasis hepática, con implantación subcutánea de catéter intraarterial para infusión de quimioterapia adyuvante a través de la arteria gastroduodenal. A: Agresiva limpieza de mCRC con cirugía ahorradora de parénquima, resección de segmentos 2, 3, 4a y 4v (flechas blancas). B: implantación subcutánea de catéter intraarterial (flecha negra) para infusión de quimioterapia adyuvante a través de la arteria gastroduodenal durante el posoperatorio alejado

Sin embargo, estos hallazgos no se han replicado en estudios más grandes. Varios estudios han demostrado la ventaja terapéutica de la IAH adyuvante en combinación con la quimioterapia sistémica. Un estudio informó una supervivencia general actuarial a los 2 años del 86% en pacientes tratados con IAH más quimioterapia sistémica en comparación con el 72% en pacientes que recibieron solo terapia sistémica. Después de un seguimiento medio de 62,7 meses, la supervivencia media en el grupo de terapia combinada fue de 72,2 meses en comparación con 59,3 meses en el grupo de monoterapia. Después de 2 años, la supervivencia libre de recurrencia fue del 90% en el grupo de terapia combinada y del 60% en el grupo de monoterapia, lo cual persistió a largo plazo en el seguimiento a los 10 años. Además, un estudio señaló una disminución significativa de la recurrencia hepática de mCRC y una mejora no significativa en la supervivencia general (63,7 versus 49,0 meses) en pacientes que recibieron IAH en combinación con quimioterapia sistémica en comparación con aquellos que no pudieron recibir IAH y quimioterapia sistémica. La IAH adyuvante se asoció con una mejor supervivencia general (75% versus 55%), supervivencia libre de recurrencia hepática (48% versus 25%) y supervivencia específica de la enfermedad (79% versus 55%) en comparación con la terapia sistémica sola. Una serie informó que la IAH con oxaliplatino más quimioterapia sistémica permitió la resección o ablación de mCRC en el 27-45% de los casos con metástasis hepáticas inicialmente irresecables. A pesar de estos resultados, la IAH no ha sido universalmente aceptada, probablemente debido a la posible toxicidad hepatobiliar asociada con la IAH, las complicaciones quirúrgicas asociadas con la colocación de la bomba y la mayor eficacia de los regímenes de quimioterapia sistémica.

### **Experiencia Hospital Italiano de Buenos Aires**

Se implementó terapia dirigida locorregional mediante catéter subcutáneo (tipo Port-a-Cath®) en 62 pacientes con mCRC en un período entre 1991 y 2018. En la mayoría de los casos se realizó mapeo angiográfico preoperatorio para definir la anatomía vascular arterial hepática. El catéter de la bomba se colocó en la unión de las arterias hepáticas propia y común a través de la arteria gastroduodenal, esplénica o tronco celíaco. Se ligaron la arteria gastroduodenal distal, la arteria gástrica derecha y las pequeñas ramas que irrigan el estómago y el duodeno, al igual que todas las arterias hepáticas accesorias (en algunos casos fueron incluso embolizadas preoperatoriamente). El catéter fue inmovilizado en la arteria con dos ligaduras no absorbibles.

El esquema de infusión fue evolucionando con el tiempo incluyendo combinaciones de mitomicina, fluorouracilo y leucovorina y, en épocas más recientes, oxaliplatino (con agregado de dexmetasona

y heparina). Con 3 sesiones en días consecutivos y en ciclos cada 28 días, la terapia fue instaurada con objetivo paliativo (52%), adyuvante (38%) a la cirugía o neoadyuvante (10%). A su vez, en relación con la evolución de los tratamientos, más del 80% de los pacientes recibieron quimioterapia sistémica perioperatoria.

Las complicaciones variaron a lo largo del tiempo y la experiencia del equipo tratante (morbilidad general del 34%), incluyendo dolor abdominal luego de infusión, infección del catéter, hematoma de la pared abdominal, necrosis de pared abdominal, arteritis de la arteria hepática, úlcera duodenal, trombosis de arteria hepática, colangitis esclerosante, hepatitis tóxica y fístula vascular-biliar.

Tratamiento paliativo (primario): en estos pacientes sometidos a tratamiento paliativo (n: 32), durante el seguimiento nueve presentaron una respuesta completa (28%), 19 respuesta parcial (59,4%) y 3 enfermedad estable (9,4%). El tiempo de supervivencia promedio fue de 16,3 meses (3-48). Se detectó progresión hepática en 15 pacientes (48%), pulmonar en 6 (19%) y peritoneal en 3 (9%). La curva de supervivencia acumulativa global de la serie mostró una supervivencia a 12, 24 y 36 meses de 51,6; 22,5 y 9,6%, respectivamente. Las curvas de supervivencia de los pacientes a 12, 24 y 36 meses fueron significativamente diferentes: 88,8, 55,5 y 22,2% para aquellos con respuesta completa; 36,8, 15,7 y 5,2% para aquellos con respuesta parcial; y ninguno de los pacientes con enfermedad estable sobrevivió al año del tratamiento ( $p < 0,02$ ). En 6 pacientes con respuesta parcial, se intentó el rescate quirúrgico con una resecabilidad del 50% (3/6).

Adyuvancia: en este grupo de pacientes (n: 24), el tiempo medio libre de enfermedad fue de 19 meses (r: 6-28). El tiempo de supervivencia promedio en este grupo fue de 35 meses (r: 19-48).

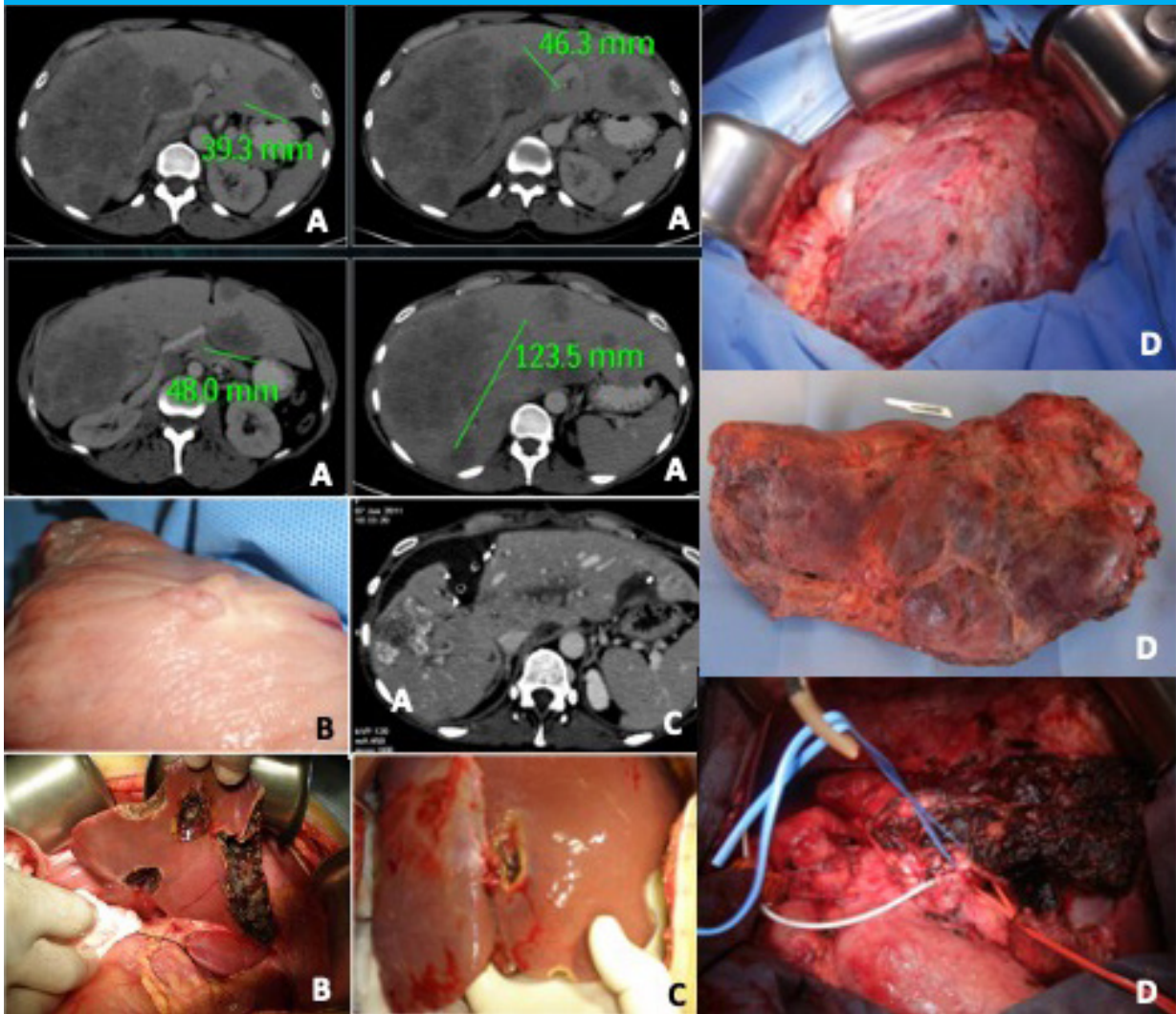
La figura 5 resume, mediante un caso clínico, múltiples estrategias oncológicas (quimioterapia de conversión y adyuvancia con infusión arterial hepática) y quirúrgicas (ALPPS) en un mismo paciente a lo largo del curso de su enfermedad.

### **Tecnologías emergentes e innovaciones para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico**

En los últimos años han surgido diversas tecnologías e innovaciones para el tratamiento del mCRC que prometen opciones terapéuticas viables para los pacientes que no se benefician de los tratamientos actuales. Estas son algunas de las aproximaciones que podrían ser probadas en ensayos clínicos en un futuro cercano:

- Terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T): Esta terapia implica la extracción de células T del paciente, que luego son modificadas genéticamente para expresar CARs (receptores de

■ FIGURA 5



A: Paciente de 40 años con diagnóstico de enfermedad sincrónica de colon izquierdo y múltiples metástasis hepáticas bilaterales (K-ras: mutado). Inicio tratamiento sistémico capecitabina + oxaliplatino + bevacizumab (6 ciclos). Luego continúa con irinotecán + bevacizumab (7 ciclos) (9 meses de quimioterapia). B: Rescate quirúrgico: primer tiempo de cirugía simultánea: hemicolectomía izquierda (foto pieza quirúrgica) con resección de múltiples metástasis hepáticas izquierdas (limpieza de remanente hepático futuro, segmentos 2-3-4) con primer tiempo asociación de partición hepática y ligadura portal derecha para hepatectomía en dos tiempos (ALPPS). C: Se advierte en la TC de control al 6.º día, aumento del 40% del remanente hepático futuro. Se completó hepatectomía derecha al 7.º día. D: Al año y 8 meses del ALPPS se advierte recurrencia hepática en segmento 4 y porción segmento 3. Inicia tratamiento de quimioterapia Folfiri + bevacizumab (3 ciclos). Se realiza resección hepática del segmento 4 y parte del segmento 3 (pieza quirúrgica) con inserción de catéter para infusión arterial hepática. La paciente tuvo una sobrevida de 3 años y 8 meses desde el diagnóstico de su enfermedad.

antígeno quimérico) que reconocen las células cancerosas. Estas células T modificadas se infunden de nuevo en el paciente, lo que se conoce como "transferencia adoptiva de células". Las células T modificadas circulan en el torrente sanguíneo y atacan de manera efectiva a las células cancerosas que expresan el antígeno específico reconocido por el CAR. Aunque la terapia CAR-T ha tenido éxito en el tratamiento de ciertos tipos de cánceres hematológicos, su eficacia en tumores sólidos como el mCRC ha sido limitada debido a la falta de antígenos específicos y uniformemente expresados en estas células cancerosas.

▪ Sistemas de entrega de medicamentos utilizando

bacterias: los sistemas de entrega de medicamentos basados en bacterias implican el uso de bacterias modificadas genéticamente para llevar y liberar medicamentos directamente en el sitio del tumor. Por ejemplo, la administración de microbiota fecal de un donante puede alterar la composición microbiana del intestino del receptor y conferir beneficios para la salud. Se ha observado que la administración de microbiota fecal junto con inhibidores de puntos de control inmunitario puede tener beneficios en pacientes con cáncer tratados con inmunoterapia. Estos enfoques podrían ser explorados en ensayos clínicos para determinar su eficacia en el tratamiento del mCRC.

▪ Aplicaciones de la nanotecnología para la entrega de agentes terapéuticos: la nanotecnología ha demostrado ser prometedora en la entrega eficiente de fármacos y terapias a las células cancerosas. Por ejemplo, se ha investigado la encapsulación de fármacos quimioterapéuticos como el 5-FU en nanopartículas para mejorar su actividad anticancerígena y reducir sus efectos secundarios. Además, se han desarrollado nanocarriers que pueden reconocer y dirigirse específicamente a las células del mCRC, lo que permite la liberación dirigida de fármacos en el sitio del tumor y reduce los efectos secundarios sistémicos. También se ha explorado el uso de nanopartículas para entregar moléculas de ARN pequeñas (miARN), como el miR-122, que pueden regular funciones específicas en el

hígado y prevenir la formación de metástasis hepáticas.

Estas tecnologías emergentes y enfoques innovadores tienen el potencial de mejorar las opciones terapéuticas para los pacientes con mCRC que no se benefician de los tratamientos convencionales. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de estos enfoques se encuentran en las primeras etapas de investigación y aún no han sido probados en ensayos clínicos de fase 3. Se necesitan más estudios para evaluar su seguridad y eficacia antes de que puedan convertirse en opciones de tratamiento establecidas para los pacientes con mCRC.

**Agradecimiento:** A Catalina Poggi y Martina Reyro por la confección de las figuras 1, 2 y 3.

## Bibliografía

- Adam R, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:729-41. Adam R, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist.* 2012; 17:1225-39.
- Ahcene Djabballah S, et al. HER2 in colorectal cancer: the long and winding road from negative predictive factor to positive actionable target. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14.
- Asahara T, et al. Studies of postoperative transarterial infusion chemotherapy for liver metastasis of colorectal carcinoma after hepatectomy. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:805-11.
- Bertotti A, et al. A molecularly annotated platform of patient-derived xenografts ("xenopatients") identifies HER2 as an effective therapeutic target in cetuximab-resistance colorectal cancer. *Cancer Discov.* 2011;1:508-23.
- Boileve A, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin plus systemic chemotherapy and targeted therapy for unresectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2020;138:89-98.
- Bolton JS, et al. Hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy after multiple metastasectomy in patients with colorectal carcinoma metastatic to the liver: a North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) phase II study, 92-46-52. *Clin Colorectal Cancer.* 2012;11:31-7.
- Creasy JM, et al. The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:431-8.
- D'Angelica MI, et al. Phase II trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer: conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg.* 2015;261: 353-60.
- de Santibañes E, McCormack L, Pallotta MG, Lastiri JM, Pekolj J, Benati ML y cols. Complicaciones y resultados oncológicos del uso de la quimioterapia regional hepática para el tratamiento de las metástasis del cáncer colorrectal. *Rev Argent Cirug.* 2004;87(3-4):144-54.
- Douillard JY, et al. Randomized, Phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28:4697-705.
- Folprecht G, et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11:38-47.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-18; discussion 318-21.
- Geissler M., et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): a randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO- KRK0109). *J Clin Oncol.* 2018;36:3509.
- Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, Phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-12.
- Gruenberger T, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA Multinational randomized phase II trial. *Ann Oncol.* 2015;26:702-8.
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, de Reyniès A, Schlicker A, Soneson C, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21:1350-6.
- Karapetis CS, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2008;359: 1757-65.
- Kemeny NE, Gonen M. Hepatic arterial infusion after liver resection. *N Engl J Med.* 2005;352:734-5.
- Kemeny NE, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med.* 1999;341:2039-48.
- Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg.* 2012;255:237-47.
- Leto SM, et al. Sustained inhibition of HER3 and EGFR is necessary to induce regression of HER2-amplified gastrointestinal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2015;21:5519-31.
- Locker GY, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:5313-27.
- Loree JM, Pereira AAL, Lam M, Willauer AN, Raghav K, Dasari A, et al. Classifying Colorectal Cancer by Tumor Location Rather than Sidedness Highlights a Continuum in Mutation Profiles and Consensus Molecular Subtypes. *Clin Cancer Res.* 2018;24:1062-72.
- Lorenz M, et al. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases (Arbeitsgruppe Lebermetastasen). *Ann Surg.* 1998;228:756-62.
- Margonis GA, et al. Codon 13 KRAS mutation predicts patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2016; 122:2698-707.
- Margonis, GA, et al. KRAS mutation status dictates optimal surgical margin width in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:264-71.
- Nordlinger B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2008; 371: 1007-16. The EPOC trial set the standard for perioperative treatment of technically resectable CRLM.
- Pabla B, et al. Colon cancer and the epidermal growth factor receptor: current treatment paradigms, the importance of diet, and the role of chemoprevention. *World J Clin Oncol.* 2015;6:133-41.
- Pantel K, Alix- Panabieres C. Real-time liquid biopsy in

- cancer patients: fact or fiction? *Cancer Res.* 2013;73:6384–8.
- Price TJ, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPCCCT): a randomized, multicentre, openlabel, non-inferiority Phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569-79.
  - Van Cutsem E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-17.
  - Wu XZ, Ma F, Wang XL. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2010;16:4084-8.
  - Xie YH, et al. Comprehensive review of targeted therapy for colorectal cancer. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:22.
  - Ye LC, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013;31:1931-8.

## Tratamiento sistémico de la metástasis hepática de tumor neuroendocrino

Martín de Santibañes y José María Lastiri

*Yo nunca tuve un paciente que me preguntara por el tamaño de la incisión, pero sí sobre cuál era la posibilidad de sobrevida. Henri Bismuth*

El avance en la comprensión de las vías moleculares asociadas al desarrollo y progresión de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (GEP-NET) ha llevado al descubrimiento de múltiples opciones de tratamiento dirigido para pacientes con GEP-NET avanzados. Las terapias dirigidas actuales incluyen inhibidores de vías intracelulares, como el objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR) y quinasas tirosina y serina-treonina, que son responsables del crecimiento y la transformación maligna; análogos de la somatostatina que funcionan para disminuir la producción funcional y tienen propiedades antiproliferativas; e inmunoterapias que optimizan la respuesta anticancerígena contra los GEP-NET. Numerosos estudios controlados aleatorizados han demostrado mejora de la supervivencia libre de progresión en pacientes con NET metastásicos, lo que sugiere que la terapia sistémica tiene un papel en el tratamiento de estos pacientes (Tabla 1).

### Análogos de la somatostatina

La somatostatina es una hormona péptida de particular importancia para los GEP-NET, ya que cerca del 80-90% de estos tumores expresan receptores de somatostatina (SSTR). El SSTR es un receptor acoplado a proteínas G con cinco versiones distintas codificadas por diferentes genes. Los análogos de la somatostatina (SSA)

que se unen a los SSTR se han convertido en un componente integral del tratamiento para pacientes con GEP-NET, debido a su capacidad para regular el crecimiento tumoral y la producción de hormonas. La evidencia de sus efectos antiproliferativos se ha demostrado principalmente en dos ensayos clínicos. Específicamente, tanto los ensayos controlados aleatorizados PROMID (supervivencia libre de progresión de 14,3 vs. 6 meses para octreótido frente a placebo) como CLARINET (supervivencia libre de progresión no alcanzada después de 24 meses frente a 18 meses para lanreótido frente a placebo) mostraron una mejora en la supervivencia libre de progresión entre los pacientes con GEP-NET bien diferenciados tratados con SSA en comparación con el placebo. Es importante destacar que los SSA también son eficaces para reducir los efectos fisiológicos a menudo debilitantes de la secreción de hormonas.

Varias investigaciones recientes han examinado la eficacia de otros SSA. Por ejemplo, el pasireotida es un SSA más nuevo con una mayor afinidad por los SSTR 1, 2, 3 y 5, en comparación con el octreótido y el lanreótido, que se dirigen principalmente al SSTR2. El pasireotida se había utilizado previamente para la prevención de la fístula pancreática posquirúrgica y el tratamiento de los tumores hipofisarios. Algunos estudios iniciales habían sugerido que el pasireotida podría ser una alternativa eficaz para los tumores que se habían vuelto resistentes al octreótido o al lanreótido. Sin embargo, un ensayo de fase III aleatorizado que

■ TABLA 1

Principales ensayos clínicos para el tratamiento de NET avanzados

Estudio	Población de estudio	Brazos del estudio	Variable final principal	HR/valor de p
PROMID	Tumores neuroendocrinos metastásicos en el intestino medio	Octreotide LAR 30 mg cada 4 semanas vs. placebo	14,3 vs. 6 meses	HR, 0,34; P = 0,000072
CLARINET	Tumores neuroendocrinos enteropancreáticos metastásicos	Lanreótido 120 mg cada 4 semanas vs. placebo	Mediana de PFS no alcanzada vs. 18 meses	HR, 0,47; P < 0,001
RADIANT-4	Tumores neuroendocrinos no funcionantes avanzados del pulmón o tracto gastrointestinal	Everolimus 10 mg al día vs. placebo	11 vs. 3,9 meses	HR, 0,48; P < 0,00001
Sunitinib malato	Tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados	Sunitinib 37,5 mg al día vs. placebo	11,4 vs. 5,5 meses	HR, 0,42; P < 0,001
ECOG 2211	Tumores neuroendocrinos pancreáticos avanzados	Temozolomida vs. temozolomida/capecitabina	14,4 vs. 22,7 meses	HR, 0,58; P = 0,023
NETTER-1	Tumores neuroendocrinos metastásicos en el intestino medio	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE cada 8 semanas más mejor atención de soporte con octreotide LAR vs. octreotide LAR 60 mg cada 4 semanas	Mediana de PFS no alcanzada vs. 8,4 meses	HR, 0,21; P < 0,0001

HR, cociente de riesgo. PFS, supervivencia libre de progresión.

comparaba el pasireotida con el octreótido LAR se detuvo prematuramente debido a la falta de diferencia en el control de los síntomas, a pesar de las mejoras iniciales en la supervivencia libre de progresión observadas en el brazo de tratamiento con pasireotida. Este no ha sido aprobado para su uso en GEP-NET, pero ciertamente es un foco de futuros esfuerzos de investigación.

Para los pacientes cuyos síntomas son refractarios solo a los SSA, varios estudios recientes, incluidos los ensayos TELESTAR y TELECAST, han encontrado que el uso de telotristato etilo, un inhibidor de la triptófano hidroxilasa que se dirige al paso limitante de la producción de serotonina a partir de los GEP-NET, puede mejorar eficazmente los síntomas del síndrome carcinoide, como la diarrea. Sobre la base de estos datos, la FDA aprobó el uso de telotristato etilo en combinación con SSA para adultos con diarrea relacionada con el síndrome carcinoide en 2017.

### Quimioterapia citotóxica

El tratamiento de quimioterapia citotóxica, que tradicionalmente se reservaba para los GEP-NET (tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos) de alto grado y poco diferenciados, también es útil en el tratamiento de los GEP-NET avanzados que no responden a otras opciones de tratamiento. La mayoría de las opciones de quimioterapia sistémica se han estudiado en los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET). La estreptozocina, un agente alquilante del ADN fue el primer agente de quimioterapia aprobado para los PNET avanzados. Hoy en día se utiliza típicamente en terapia de combinación con otros agentes, incluyendo 5-fluorouracilo (5-FU) y/o doxorubicina para maximizar la respuesta.

Más recientemente se ha utilizado la combinación de capecitabina (un equivalente oral del 5-FU) y temozolomida (un agente alquilante oral similar a la estreptozocina) en el tratamiento de los PNET. El ECOG 2211 fue un estudio aleatorizado de fase 2 reciente que incluyó a pacientes con PNET de grado bajo-intermedio avanzados, metastásicos o irreseccables, y demostró una mejora en la supervivencia libre de progresión (PFS) y en la supervivencia global (OS) en los pacientes que recibieron temozolomida-capecitabina en comparación con aquellos que recibieron temozolomida sola. Se han probado también regímenes basados en oxaliplatin combinados con capecitabina, 5-FU o gemcitabina, pero generalmente se reservan para pacientes que han progresado en tratamientos anteriores.

Alguna evidencia reciente sugiere que el índice de proliferación Ki-67 no solo proporciona información pronóstica importante, sino que también puede ayudar a guiar la selección de la quimioterapia. Por ejemplo, el estudio retrospectivo NORDIC NEC sugirió que los NET bien diferenciados de grado 3 con un índice de

Ki-67 < 55% podrían tratarse mejor con capecitabina y temozolomida, mientras que los tumores con un índice de Ki-67 > 55% deberían tratarse con platino/etopósido, quimioterapia que generalmente se reserva para carcinomas neuroendocrinos poco diferenciados. Sin embargo, es importante destacar que estos datos se basan en ensayos prospectivos limitados y, por lo tanto, es una prioridad urgente realizar más esfuerzos para definir enfoques más personalizados para la terapia.

### Los inhibidores de mTOR

mTOR es una serina-treonina quinasa que desempeña un papel clave en la proliferación, crecimiento y angiogénesis de tumores. Varios ensayos clínicos controlados y aleatorizados han establecido la eficacia del inhibidor de mTOR everolimus en el tratamiento de GEP-NET. RADIANT-1 fue el primer ensayo de este tipo en probar everolimus con análogos de somatostatina o sin ellos en un pequeño número de pacientes con NET avanzados de grado bajo a intermedio en cualquier sitio tumoral. Los resultados mostraron un aumento no significativo pero alentador en la supervivencia sin progresión (PFS) con el tratamiento combinado. Esto inspiró el ensayo RADIANT-2, que demostró una PFS mejorada (de 11,3 a 16,4 meses) con la terapia dual de everolimus con octreótido LAR o sin él en pacientes con NET de grado bajo-intermedio. Luego, RADIANT-3 fue un ensayo controlado con placebo de pacientes con PNET bien diferenciados avanzados que encontró una PFS mejorada (11 versus 4,6 meses) entre los pacientes que recibieron everolimus en comparación con el placebo. El ensayo más reciente, RADIANT-4, confirmó su eficacia en NET gastrointestinales y pulmonares. Además, el everolimus también es útil para regular la carga sintomática en pacientes con algunos NET funcionales, como la hipoglucemia en el caso del insulinoma. La utilidad y eficacia general de everolimus contra NET, independientemente de la ubicación del tumor primario, han sido ampliamente reconocidas, como lo demuestra su aprobación por parte de la FDA. Se están llevando a cabo estudios para evaluar el papel de la combinación de everolimus con otras terapias en el tratamiento de PNET.

### Inhibidores de la tirosina quinasa

Los receptores de tirosina quinasa están involucrados en una vía crítica que se puede modular para regular el crecimiento y la progresión de los tumores. Algunos de los objetivos específicos implicados en las vías de tirosina quinasa relacionadas con la angiogénesis incluyen VEGFR, PDGFR, c-KIT, Flt-3 y RET. Sunitinib es un inhibidor de tirosina quinasa disponible por vía oral, inicialmente aprobado para el cáncer de células

renales y los tumores del estroma gastrointestinal, y es eficaz contra los PNET. En un ensayo clínico internacional de fase III con pacientes con PNET avanzados, aquellos tratados con sunitinib tuvieron una mejoría en la supervivencia libre de progresión (PFS) de 11,4 meses en comparación con los 5,4 meses de los pacientes tratados solo con placebo. Sunitinib es generalmente bien tolerado por los pacientes, pero puede causar diarrea. Actualmente está aprobado solo para el tratamiento de PNET y por lo general se evita en pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular complicada.

Pazopanib es otro inhibidor de tirosina quinasa oral utilizado en el tratamiento de GEP-NET avanzados. Aunque ha mostrado eficacia similar a otros inhibidores de tirosina quinasa en múltiples estudios, aún no se han realizado ensayos clínicos de fase III que definan su papel en el manejo de NET. En general, se ha demostrado que su uso es bien tolerado, con las reacciones más comunes (náuseas y fatiga).

Cabozantinib, otro inhibidor de tirosina quinasa oral, ha sido investigado como tratamiento para GEP-NET. Se toleran generalmente bien con un perfil de efectos secundarios similar a los otros mencionados. Un ensayo clínico de fase II mostró que mejoró la supervivencia libre de progresión en PNET y NET del intestino delgado. Esto ha llevado a un ensayo de fase III planeado para pacientes con enfermedad avanzada que han progresado con everolimus, aunque en este momento no está aprobado para su uso en GEP-NET.

### Radionúclidos de receptores de péptidos

La terapia con radionúclidos de receptores de péptidos (PRRT, por sus siglas en inglés) es un enfoque emergente de tratamiento para pacientes con NET bien diferenciados, avanzados y no operables. La PRRT implica el uso de radionúclidos, como el <sup>177</sup>Lutecio o el <sup>90</sup>Ytrio, conjugados a un péptido análogo de la somatostatina para tratar estos tumores, ya que la mayoría de los NET expresan cantidades significativas de receptores de somatostatina de alta afinidad (SSTR).

La eficacia de la PRRT se ha demostrado en estudios de fases tempranas y en series institucionales. Por ejemplo, en una serie grande de pacientes tratados con <sup>177</sup>Lu-DOTA-Tyr3-octreotate (Lu-DOTATATE), se observó una tasa de respuesta objetiva del 39%, una supervivencia libre de progresión (PFS) de 29 meses y una supervivencia global (OS) de 63 meses. Además, un metanálisis reciente mostró una tasa de respuesta objetiva acumulada de casi el 30% y una tasa de control de la enfermedad del 80%.

El ensayo NETTER-1 fue el primer ensayo de fase III que comparó <sup>177</sup>Lu-DOTATATE con la terapia de octreótido LAR de alta dosis en pacientes con NET gastroenteropancreáticos (GEP-NET) metastásicos y progresivos del intestino medio. Este estudio demostró

que los pacientes tuvieron una mejor respuesta objetiva (18% frente al 3%), una PFS mejorada (mediana no alcanzada frente a 8,4 meses) y una OS mejorada en el análisis intermedio. Esto condujo a la aprobación formal de <sup>177</sup>Lu-DOTATATE por parte de la FDA en 2018.

En general, la PRRT se tolera bien y mejora la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con el tratamiento con octreótido solo. Los efectos secundarios de la PRRT pueden incluir náuseas, vómitos, fatiga y dolor abdominal, aunque también pueden incluir reacciones más graves como crisis carcinoide (1%), lesiones renales (1,5%), mielosupresión y síndromes mielodisplásicos o leucemia (~2%). A pesar de la linfopenia, no se ha asociado con infecciones oportunistas. Se están realizando esfuerzos para minimizar estos efectos secundarios, como la atenuación de la toxicidad renal con la coinfusión de lisina y arginina antes de la terapia.

Además, se están investigando agentes de radiomarcage alternativos que utilicen emisores alfa o nanopartículas para mejorar la administración y los perfiles de efectos secundarios.

Dada la eficacia de la PRRT, los investigadores están interesados en identificar regímenes de combinación para mejorar las tasas de respuesta individual. Por ejemplo, se han realizado estudios que combinan capecitabina y temozolomida con <sup>177</sup>Lu-DOTATATE, lo que ha mostrado resultados positivos en algunos tipos de tumores. También se ha explorado la combinación de PRRT con inhibidores de la poli-[ADP-ribosa]-polimerasa (PARP) para mejorar los efectos quimiosensibilizadores de la PRRT. En conjunto, estos datos sugieren que hay múltiples combinaciones potenciales con la PRRT que pueden conducir a respuestas mejoradas para los GEP-NET avanzados.

### Inmunoterapia

Si bien los avances recientes en inmunoterapia han revolucionado el tratamiento de algunos tipos de cáncer, como el melanoma y el cáncer de pulmón, su aplicación en el tratamiento de los GEP-NET todavía está evolucionando. Las opciones comunes para los tratamientos basados en la inmunidad incluyen anticuerpos dirigidos contra tumores, virus oncolíticos, terapias celulares, citocinas e inhibidores de puntos de control. Hasta ahora, el interferón (IFN)- $\alpha$  y los inhibidores de puntos de control son las principales modalidades de inmunoterapia que se han investigado en GEP-NET.

El IFN- $\alpha$ 2b se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento de los GEP-NET de grado bajo, en su mayoría como terapia combinada.

Los inhibidores de puntos de control utilizan anticuerpos para dirigirse al receptor de muerte celular programada 1 (PD-1)/PD-L1 o al eje inhibidor del antígeno de linfocitos T citotóxicos (CTLA)-4 presentes

en las células del sistema inmunológico para reducir su umbral de activación y generar una respuesta antitumoral más sólida. Varios anticuerpos PD-1/PD-L1 están disponibles para uso clínico, como pembrolizumab, nivolumab y avelumab, así como ipilimumab para los objetivos de CTLA-4. La PD-L1 se expresa en algunos GEP-NET y se ha asociado con tumores más avanzados, así como con GEP-NET de grado intermedio a alto (G2-G3).

Un estudio de fase Ib, denominado KEYNOTE-028, evaluó el pembrolizumab en 475 pacientes con varios tipos de tumores, incluyendo 23 pacientes con tumores neuroendocrinos, y encontró una tasa de respuesta del 12% en este subconjunto de pacientes. Además, se observaron tasas de respuesta más altas en tumores con una carga mutacional elevada y microambientes ricos en células T, lo que sugiere criterios potenciales para determinar la elegibilidad de estos tratamientos.

Varios otros estudios están en curso para investigar la utilidad de los inhibidores de PD-L1 en los GEP-NET. Los inhibidores de puntos de control representan una emocionante vía de investigación que merece un mayor estudio y desarrollo.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

En el período 1998 a 2021, se trataron 327 pacientes con NET primario del tracto digestivo. De estos, 147 se presentaron con metástasis hepáticas de manera sincrónica (73%) o desarrollaron metástasis hepáticas metacrónicas (23%). Un 35% de los pacientes tenían tumores funcionantes. Setenta y nueve pacientes no fueron considerados para la resección quirúrgica de sus metástasis hepáticas por diversas razones (metástasis irresecables, enfermedad del paciente, índice Ki-67 alto o G3). Sin embargo, el 86% de estos pacientes recibieron algún tipo de tratamiento sistémico o tratamiento locorregional hepático para el control de la enfermedad.

Se realizó cirugía hepática en 68 pacientes (46%). Nueve de ellos fueron resecados dos veces y 3 pacientes se sometieron a resección hepática tres veces. La mayoría eran hombres (54,4%). La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $58 \pm 15$  años (mediana 60 años). El tumor primario se localizó en el intestino delgado (36%), páncreas (28,4%), colon (12,7%), esófago o estómago (4,4%), y en 18,6% se desconocía el sitio primario. En la mayoría de los casos (72%), el tumor primario fue resecado antes de las metástasis hepáticas. La cirugía hepática más comúnmente realizada fue cirugía ahorradora de parénquima en el 60% de los casos (con resección de 1 a 16 lesiones hepáticas). Las

cirugías mayores (> de 3 segmentos) incluyeron: en 8 pacientes, hemihepatectomía izquierda; en 9 hemihepatectomía derecha; 7 pacientes fueron sometidos a hepatectomía derecha extendida y 3 a asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía diferida (ALPPS). A su vez, se realizó ablación por radiofrecuencia concomitantemente en el 16% de los casos. La mortalidad a 30 días fue del 2,9% con una morbilidad global del 32%.

Las tasas de supervivencia a 10 años fueron 52,2% para enfermedad sincrónica y 41,5% para metástasis metacrónicas, sin diferencias entre las curvas de sobrevida (prueba de rango logarítmico:  $p=0,744$ ).

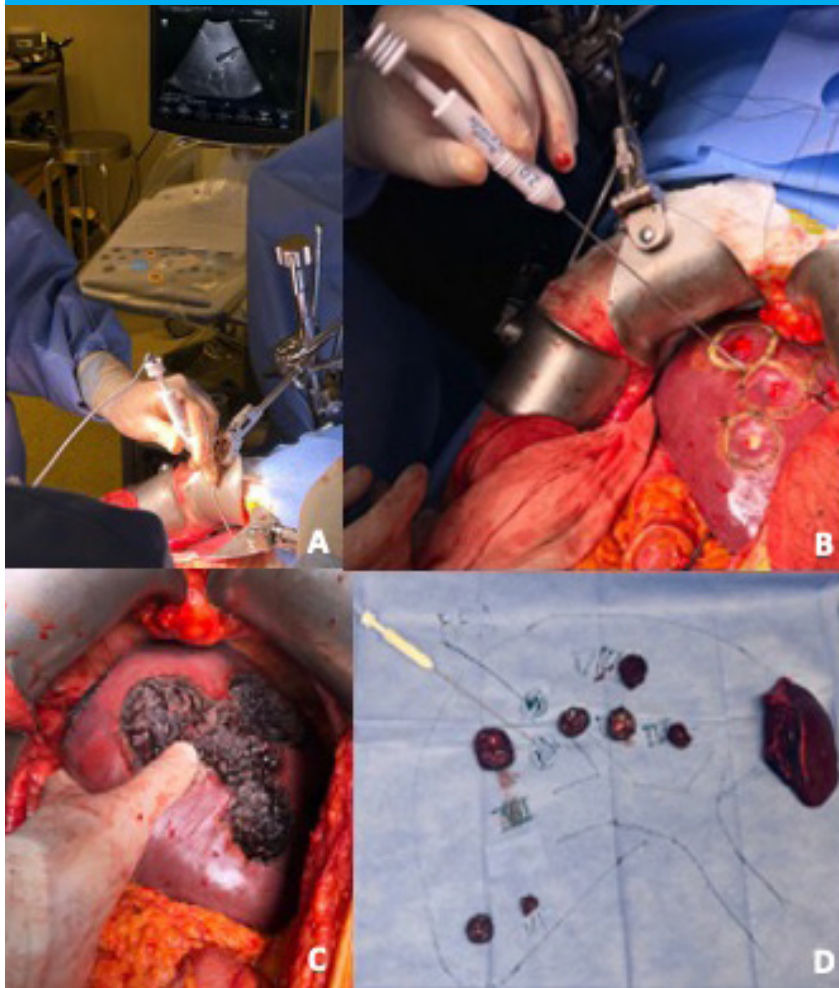
La figura 1 ejemplifica la estrategia de terapia multimodal en metástasis hepáticas de NET.

### Direcciones futuras y tratamientos emergentes

El repertorio de agentes disponibles para tratar los GEP-NET continúa expandiéndose, y las futuras investigaciones y tratamientos se centran en varios aspectos:

- **Elucidación de los mecanismos moleculares:** se busca comprender mejor los mecanismos moleculares que causan la formación y progresión de estos tumores. La integración de datos genómicos, del exoma y de cambios epigenéticos podría ser fundamental para comprender y tratar de manera más eficiente los tumores individuales.
- **Medicina personalizada:** se trabaja en la identificación de biomarcadores y en la individualización de la terapia para lograr respuestas óptimas en cada paciente. Esto implica considerar las características moleculares específicas de cada tumor para seleccionar el tratamiento más adecuado.
- **Desarrollo de terapias novedosas:** se investigan nuevas terapias, incluyendo aquellas dirigidas a blancos moleculares específicos. Esto incluye el estudio de agentes como inhibidores de PI3 quinasa, la quinasa tirosina de Bruton, quinasas dependientes de ciclina y el sistema ubiquitina-proteasoma.
- **Radioterapia:** se investigan radioterapias innovadoras, como el uso de agentes radiactivos alfa-emisores, que pueden ser eficaces en casos en los que las terapias convencionales han fallado.
- **Calidad de vida relacionada con la salud:** a medida que la supervivencia y el tiempo de progresión libre de enfermedad mejoran, se presta más atención a la calidad de vida de los pacientes. Es importante abordar los síntomas asociados a los tumores y a los efectos secundarios del tratamiento, y considerar los riesgos y beneficios de cada terapia para cada paciente.

■ FIGURA 1



Paciente de 51 años, que fue diagnosticado con enfermedad sincrónica en otra institución, operado por tumor neuroendocrino (G2) de íleon terminal, 3 ganglios positivos de 7 resecaados. Enfermedad metastásica bilateral y múltiple en hígado, tratado durante un año con octreotride. Discutido en ateneo multidisciplinario en el Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). Rescate quirúrgico hepático (resección múltiple con cirugía ahorradora de parénquima hepático y radiofrecuencia guiada bajo ecografía para dos lesiones profundas en segmento IVa y b (B)). C. Cirugía ahorradora de parénquima hepático múltiple. D. Esquema para estudio patológico de las múltiples lesiones hepáticas resecaadas y ablacionadas con radiofrecuencia.

## Bibliografía

- Alonso-Gordoa T, Capdevila J, Grande E. GEP-NETs update: biotherapy for neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(1):R31-R46.
- Boerlin V, van der Hoek J, Beglinger C, et al. New insights on SOM230, a universal somatostatin receptor ligand. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(8 Suppl):14-16.
- Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [177Lu-DOTA<sup>0</sup>,Tyr<sup>3</sup>]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617-24.
- Broder LE, Carter SK. Pancreatic islet cell carcinoma. II. Results of therapy with streptozotocin in 52 patients. *Ann Intern Med.* 1973;79(1):108-18.
- Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2014;371(3):224-33.
- Cives M, Ghayouri M, Morse B, et al. Analysis of potential response predictors to capecitabine/temozolomide in metastatic pancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2016;23(9):759-67.
- Cunha LL, Marcello MA, Rocha-Santos V, et al. Immunotherapy against endocrine malignancies: immune checkpoint inhibitors lead the way. *Endocr Relat Cancer.* 2017;24(12):T261-T81.
- Gadelha MR, Bronstein MD, Brue T, et al. Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomized, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):875-84.
- García-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, et al. ENETS consensus guidelines for high-grade gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and neuroendocrine carcinomas. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):186-94.
- Grillo F, Florio T, Ferrau F, et al. Emerging multitarget tyrosine kinase inhibitors in the treatment of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(9):R453-R66.
- Kim SJ, Pak K, Koo PJ, et al. The efficacy of (177)Lu-labeled peptide receptor radionuclide therapy in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(13):1964-70.
- Kölby L, Persson G, Franzén S, et al. Randomized clinical trial of the effect of interferon alpha on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumors. *Br J Surg.* 2003;90(6):687-93.
- Kunz PL, Catalano PJ, Nimeiri H, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl):4004.
- Kvols LK, Oberg KE, O'Dorisio TM, et al. Pasireotide (SOM230) shows efficacy and tolerability in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors refractory or resistant to octreotide LAR: results from a phase II study. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(5):657-66.
- Le Tourneau C, Raymond E, Faivre S. Sunitinib: a novel tyrosine kinase inhibitor. A brief review of its therapeutic potential in the treatment of renal carcinoma and gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Ther Clin Risk Manag.* 2007;3(2):341-8.

- Merola E, Panzuto F, Delle Fave G. Antiproliferative effect of somatostatin analogs in advanced gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(28):46624-34.
- Milione M, Maisonneuve P, Spada F, et al. The clinicopathologic heterogeneity of Grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: morphological differentiation and proliferation identify different prognostic categories. *Neuroendocrinology*. 2017;104(1):85-93.
- Moertel CG, Hanley JA, Johnson LA. Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1980;303(21):1189-94.
- Mohamed A, Strosberg JR. Medical management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current strategies and future advances. *J Nucl Med*. 2019;60:721-7.
- Ott PA, Bang YJ, Piha-Paul SA, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028. *J Clin Oncol*. 2019;37(4):318-27.
- Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumors associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378(9808):2005-12.
- Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID study group. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4656-63.
- Sorbye H, Welin S, Langer SW, et al. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal neuroendocrine carcinoma (WHO G3): the NORDIC NEC study. *Ann Oncol*. 2013;24(1):152-60.
- Spada F, Antonuzzo L, Marconcini R, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy in advanced neuroendocrine tumors: clinical outcomes and preliminary correlation with biological factors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(6):806-14.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376(2):125-35.
- Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumors of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387(10022):968-77.
- Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26(26):4311-8.
- Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364(6):514-23.

## Tratamiento sistémico de metástasis no colorrectal - no neuroendocrino

Martín de Santibañes y José María Lastiri

*Demolí todos los puentes detrás de mí, para no tener otra opción que seguir adelante.*  
Fridtjof Nansen

Las metástasis hepáticas no colorrectales no neuroendocrinas (NCNNLM) han experimentado avances significativos en la terapia sistémica desde 2010. Estos resultados se lograron gracias a un mejor control de la enfermedad debido a los nuevos tratamientos quimioterapéuticos. Además, un mejor conocimiento en biología del cáncer y el perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas con un resultado oncológico superior han permitido optimizar la supervivencia de los pacientes.

La selección de los pacientes sigue siendo el principal predictor de la recurrencia y la supervivencia global, pero se necesitan más estudios para identificar los verdaderos predictores de resultado después de una cirugía hepática para NCNNLM. No solo para evaluar el beneficio en la supervivencia, sino también la calidad de vida y el costo-beneficio de esta. Lo que sabemos es que el uso de quimioterapia citotóxica y agentes biológicos influye fuertemente en esta población de pacientes, permitiendo convertir a los inoperables en operables. Existe una clara correlación entre la tasa de reseccabilidad en pacientes considerados inoperables en la presentación y la tasa de respuesta al esquema terapéutico.

Por una cuestión de prevalencia nos abocaremos a las NCNNLM más frecuentes del tracto digestivo (tumores del estroma gastrointestinal y cáncer gástrico). Las metástasis hepáticas de cáncer de esófago muestran un pronóstico sombrío con un tiempo medio de supervivencia global de 7-20 meses, mientras que los tumores primarios de tipo intestinal como el cáncer duodenal, ampular e intestinal pequeño mostraron un pronóstico relativamente mejor con tiempos medios de supervivencia de 23-58 meses.

### Tumores del estroma gastrointestinal

El tumor del estroma gastrointestinal (GIST) representa del 1 al 3% de los neoplasmas gastrointestinales y es el tumor mesenquimal más frecuente del tracto gastrointestinal. La reactividad inmunohistoquímica para la tirosina-proteína quinasa (KIT) (CD117) se encuentra en más del 90% de los casos de GIST, asociada a mutaciones en los genes KIT o, en algunos casos, en el gen del receptor al factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFR $\alpha$ ). Esto conduce a la activación constitutiva de KIT. Antes de la introducción de los inhibidores de KIT, la resección quirúrgica era el tratamiento principal para los GIST metastásicos. Sin

embargo, la cirugía no siempre era curativa y las resecciones R0 no siempre se lograban. Se informó una tasa de supervivencia a 5 años del 30%, con una supervivencia media de 36 a 47 meses después de la resección hepática. El descubrimiento del mesilato de imatinib (Gleevec®), un inhibidor de la tirosina quinasa de KIT y PDGFR $\alpha$ , ha cambiado drásticamente el resultado de los pacientes con GIST metastásico. Se han informado tasas de respuesta de hasta el 80%, con un tiempo de supervivencia mediana que ha aumentado a 5 años.

Sin embargo, la respuesta completa es infrecuente y al menos la mitad de los pacientes desarrollan resistencia al imatinib como resultado de mutaciones secundarias en KIT o PDGFR $\alpha$  aproximadamente 2 años después. La recurrencia incluso después de una supervivencia libre de enfermedades (DFS) más largo (> 5 años) también se ha informado. Los sitios de metástasis más comunes son el peritoneo, el hígado o ambos. Una verdadera recurrencia local, en el sitio de cirugía previa, es inusual. El imatinib es el único tratamiento de primera línea recomendado en caso de GIST recurrente o metastásico. La cirugía no está indicada en caso de enfermedad metastásica, pero puede discutirse y proponerse a los pacientes en casos seleccionados para retrasar la recurrencia. Los pacientes tratados con resección incluso después del tratamiento médico pueden lograr un intervalo libre de enfermedad más largo antes de que se desarrolle resistencia secundaria. El imatinib se puede administrar a los pacientes hasta la cirugía y se reanuda cuando el paciente puede comenzar a tomarlo por vía oral. Sin embargo, el sunitinib se suspende de 5 a 7 días antes de la cirugía y generalmente se reanuda solo 2 semanas después de la cirugía. En un estudio de Nunobe y cols. sobre resección hepática para tumores GIST metastásicos, se informó una tasa de supervivencia a 5 años del 34% y una supervivencia mediana de 36 meses desde el momento de la resección hepática.

Esta cifra es comparable a las series referidas anteriormente. En general, la morbimortalidad fue baja para la resección hepática (LR), con tasas de complicaciones graves y mortalidad del 10,3% y 2,5%, respectivamente. Según análisis univariado y multivariado, los pacientes que recibieron solo terapia con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) posoperatorios tuvieron los resultados más favorables, mientras que la enfermedad extrahepática en el momento de la resección hepática predice una peor supervivencia. En particular, el uso de los TKI después de la cirugía en pacientes no tratados previamente demostró una mejor supervivencia global. Además, se observó un intervalo libre de enfermedad

más corto en pacientes con una larga exposición a TKI antes de la cirugía. Esto está en línea con el enfoque de Haller cols.: tratamiento de la recurrencia de GIST con TKI y dejar la cirugía solo para pacientes que muestran resistencia temprana al tratamiento sistémico. La determinación del momento óptimo para la cirugía es, por lo tanto, un evento crítico. El papel de la cirugía dentro de los 6 meses del inicio de la terapia con TKI fue enfatizado por Cavnar y cols. a fin de reducir el riesgo de resistencia a TKI por mutaciones adquiridas. Con todas las limitaciones de las pequeñas series que a menudo mezclan GIST y sarcomas, podemos proporcionar evidencia para respaldar la cirugía hepática junto con la terapia sistémica con el objetivo de mejorar la supervivencia global de los pacientes con metástasis de GIST con morbilidad y mortalidad aceptables.

### Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) es una de las neoplasias malignas más diagnosticadas en el mundo, ocupando el quinto lugar. Sin embargo, la mortalidad por este cáncer sigue siendo alta, principalmente debido a su diagnóstico frecuentemente en etapas avanzadas y al hecho de que más del 50% de los pacientes tienen más de 75 años. En el momento del diagnóstico, muchos pacientes ya presentan enfermedad metastásica o diseminada. A pesar de la cirugía, la supervivencia a 5 años en pacientes con CG no supera el 50%.

Hasta ahora, el tratamiento estándar para pacientes con enfermedad metastásica ha sido la quimioterapia sistémica con agentes biológicos o sin ellos. La supervivencia global y la calidad de vida han mejorado significativamente con estos tratamientos, alcanzando una supervivencia de 12 meses mediante el empleo de diferentes combinaciones de fármacos como

fluoropirimidinas, platino y taxanos o antraciclinas.

Las metástasis hepáticas pueden presentarse tanto en el momento del diagnóstico como durante el tratamiento, y representan un punto clave en el pronóstico de estos pacientes sometidos a quimioterapia de primera línea. Se considera que el CG con metástasis hepáticas es una enfermedad muy agresiva y, en este contexto, el papel de la cirugía, incluso para metástasis potencialmente resecables, no ha sido considerado un enfoque estándar. Sin embargo, algunos estudios sugieren que la hepatectomía proporciona un beneficio en la supervivencia a 1, 3 y 5 años en comparación con no realizar cirugía.

La selección cuidadosa de los pacientes es crucial, al igual que la presencia de metástasis ganglionares: los pacientes con N0 y N1 son los que tienen un pronóstico aparentemente superior en comparación con aquellos con N2 y N3. A diferencia de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal, donde la resección radical ya no se considera un predictor de la supervivencia global, en el caso de la resección hepática para las metástasis gástricas se ha observado una fuerte relación entre el número de metástasis y la supervivencia. Los resultados alentadores provienen de estudios que muestran tasas de supervivencia a 5 años después de la resección hepática de hasta el 39%, especialmente en casos de metástasis hepáticas metacrónicas con intervalos de tiempo libres de enfermedad relativamente largos. Además se ha observado que, en caso de metástasis solitarias y márgenes tumorales adecuados, existe una mejora pronóstica. A pesar de las afirmaciones actuales, la resección hepática en pacientes muy seleccionados debería considerarse como una opción de tratamiento potencial, especialmente en casos de metástasis únicas y metacrónicas, que tienden a tener un mejor resultado que las resecciones sincrónicas.

### Bibliografía

- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomized, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;393:1948-57.
- Cavnar MJ, Seier K, Curtin C, et al. Outcome of 1000 Patients with Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) Treated by Surgery in the Pre- and Post-imatinib Eras. *Ann Surg*. 2021;273:128-38.
- Cui JK, Liu M, Shang XK. Hepatectomy for Liver Metastasis of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Surg Innov*. 2019;26:692-7.
- DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, et al. Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg*. 2001;234:540-7; discussion 547-8.
- Haller F, Detken S, Schulten HJ, et al. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:526-32.
- Joensuu H. Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Ann Oncol*. 2006;17:x280-6.
- Libia A, Podda M, Di Martino M, Pata F, Pellino G, Di Saverio S, NON.LI.MET. Collaborative Study Group. Current status of liver surgery for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: the NON.LI.MET. Italian Society for Endoscopic Surgery and New Technologies (SICE) and Association of Italian Surgeons in Europe (ACIE) collaborative international survey. *Updates Surg*. 2024;76(1):43-55. doi: 10.1007/s13304-023-01649-7. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37875725.
- Nunobe S, Sano T, Shimada K, et al. Surgery including liver resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors or gastrointestinal leiomyosarcomas. *Jpn J Clin Oncol*. 2005;35:338-41.
- Oki E, Tokunaga S, Emi Y, et al. Surgical treatment of liver metastasis of gastric cancer: a retrospective multicenter cohort study (KSCC1302). *Gastric Cancer*. 2016;19:968-76.
- Scaife CL, Hunt KK, Patel SR, et al. Is there a role for surgery in patients with "unresectable" cKIT+ gastrointestinal stromal tumors treated with imatinib mesylate? *Am J Surg*. 2003;186:665-9.
- Shi YN, Li Y, Wang LP, et al. Gastrointestinal stromal tumor (GIST) with liver metastases: An 18-year experience from the GIST cooperation group in North China. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e8240.
- Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020;396:635-48.
- Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27:v38-49.
- Xia L, Zhang MM, Ji L, et al. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*. 2010;40:936-42.

## Intervencionismo oncológico endovascular

Ricardo García-Mónaco y Oscar Peralta

*Cuando uno cree haber desarrollado una nueva técnica quirúrgica es porque no ha leído lo suficiente.*

Miguel A. Ciardullo

### Introducción

El cáncer colorectal (CCR) y los tumores neuroendocrinos (NET) gastrointestinales son causas relativamente frecuentes de metástasis hepáticas originadas en el tubo digestivo. Lamentablemente, solo el 10-25% de los pacientes con esas metástasis son candidatos a cirugía con intención curativa. La quimioterapia sistémica (QTS), que se indica en metástasis de CCR (mCRC) inoperables, es un tratamiento generalmente paliativo y no exento de toxicidad. En las metástasis hepáticas de NET digestivos, en cambio, la QTS no se indica como tratamiento habitual.

Con el propósito de mejorar los resultados en pacientes inoperables, en las últimas décadas se desarrolló una serie de tratamientos locorreccionales por vía endovascular. Estos han demostrado amplios beneficios cuando se realizan en centros experimentados: muchas veces logran transformar casos inoperables en operables, reduciendo los síntomas tumorales con la consecuente mejora de la calidad de vida y retrasando la progresión de los tumores metastásicos hepáticos.

En este capítulo se describirán los tratamientos locorreccionales endovasculares de las metástasis hepáticas del tubo digestivo, incluyendo la embolización, la quimioembolización, la radioembolización, la embolización portal y la privación venosa hepática, sobre la base de la experiencia propia en los últimos 35 años en el Hospital Italiano de Buenos Aires.

### Generalidades del intervencionismo oncológico endovascular

El intervencionismo oncológico es una subespecialidad de la Radiología Intervencionista con un enfoque integral centrado en el paciente oncológico, que comprende no solo la intervención terapéutica específica, sino también el manejo multimodal en el paradigma interdisciplinario incluyendo la participación del Comité de tumores, el seguimiento clínico-oncológico y la migración terapéutica. Los procedimientos endovasculares se realizan en una sala angiográfica híbrida, específicamente preparada para estos tratamientos, con angiografía digital de campo amplio, radioscopia, ultrasonografía y tomografía computarizada (Cone Beam CT).

Los procedimientos se realizan en forma mínimamente invasiva por punción arterial para los tratamientos intraarteriales o por acceso percutáneo transhepático para el abordaje de la vena porta y/o

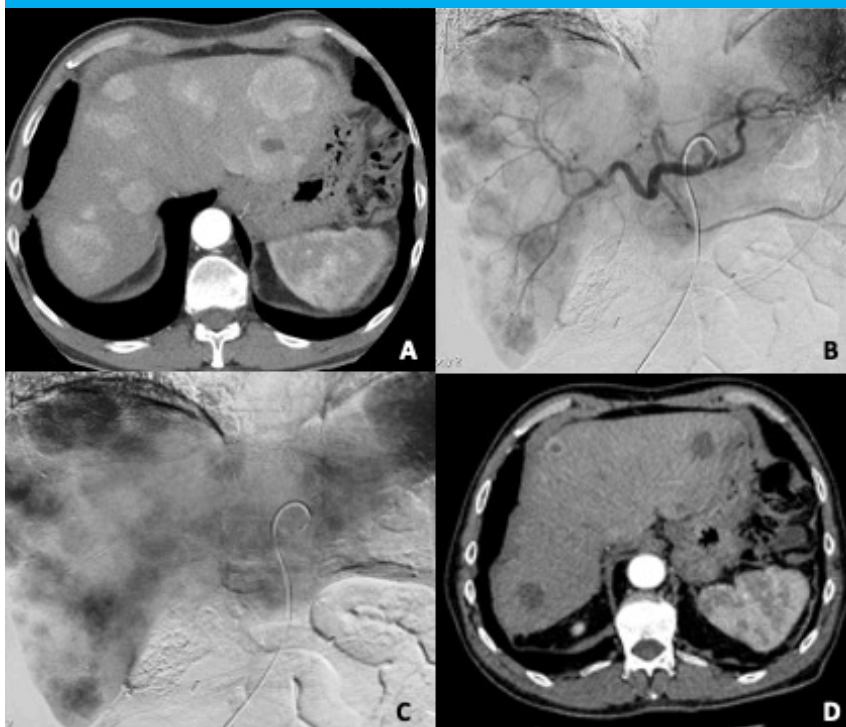
transyugular para las venas suprahepáticas. Los tratamientos intraarteriales se realizan con anestesia local y ligera sedación, mientras que los portales, bajo anestesia general. Los tratamientos intraarteriales se realizan por cateterismo selectivo, y están basados en la doble vascularización hepática: las arterias irrigan los tumores (también la vía biliar), mientras que la vena porta irriga el parénquima hepático sano (no tumoral). De tal manera, se pueden infundir por las arterias elementos tóxicos para los tumores (agentes embólicos, radiación, quimioterapia) con poca afectación del parénquima hepático, ya que este es mantenido por la vascularización portal.

Los tratamientos requieren realizar una angiografía preterapéutica para evaluar la vascularización arterial y/o portal, sus variantes anatómicas, las aferencias tumorales, la existencia de trombos venosos portales o *shunts* arterioportales, varices esofágicas, etc. Hay que tener presente que más del 50% de los pacientes presentan variantes anatómicas de la vascularización con alta variabilidad individual. El conocimiento de esta anatomía funcional hepática es fundamental, ya que no solo permite un tratamiento endovascular apropiado, sino evita potenciales complicaciones, mejorando los resultados y disminuyendo la morbilidad terapéutica.

### Embolización transarterial

La embolización transarterial consiste en la oclusión de los capilares y/o aferentes tumorales con agentes embólicos con el fin de provocar el infarto y por ende la necrosis tumoral. Es una técnica conocida desde hace varias décadas utilizada fundamentalmente para las metástasis hepáticas de NET funcionantes y/o progresados. En los últimos años se ha refinado el material embolizante (actualmente se utilizan microesferas de 100-300 micrones) debiéndose evitar la oclusión de las arterias aferentes para no dañar la vía biliar y para disminuir el dolor posintervención. Se indica en metástasis de NET G1 y G2; su objetivo principal es el control tumoral y sintomático (en particular en tumores sindrómicos). Los pacientes suelen padecer un síndrome posembolización inflamatorio importante (en particular doloroso) por lo que requieren medicación inflamatoria/analgésica y reposo en domicilio durante algunos días. El tratamiento suele repetirse en forma periódica anual o bienal, ante la reaparición de síntomas o la progresión tumoral. Sus resultados son satisfactorios, y las complicaciones, infrecuentes, si el procedimiento está bien indicado y es realizado por operadores experimentados (Fig. 1).

■ FIGURA 1



Embolización transarterial simple en metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. A: TC con contraste en tiempo arterial que muestra metástasis hipervasculares en ambos lóbulos hepáticos. B y C: Angiografía que muestra múltiples metástasis bilobares hipervasculares. D: TC con contraste en tiempo arterial que muestra amplia necrosis en los tumores tratados, determinando una respuesta casi completa según los criterios mRECIST

### Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial agrega a la embolización los beneficios de la quimioterapia. Efectivamente, la aplicación intraarterial local permite mayor concentración de los fármacos en el tumor y la embolización, al ocluir el flujo arterial, permite aún mayor concentración intratumoral y tiene un efecto citotóxico directo por isquemia. Existen dos tipos principales de técnicas de quimioembolización: la llamada convencional, que consiste en que el agente antiblástico está incorporado en micelas dentro de un agente vector contrastado, el lipiodol ultrafluido. De esta forma se realiza una infusión vectorizada que retiene la medicación de quimioterapia dentro del tumor, que luego se completa con embolización (habitualmente con fragmentos de gelatina). La otra técnica es la de microesferas calibradas que permiten la carga de fármacos antiblásticos, actuando como "carrier" de estos y a la vez como agente oclusivo. Una vez infundidas, estas microesferas liberan en forma lenta y sostenida los fármacos de quimioterapia donde fueron aplicadas.

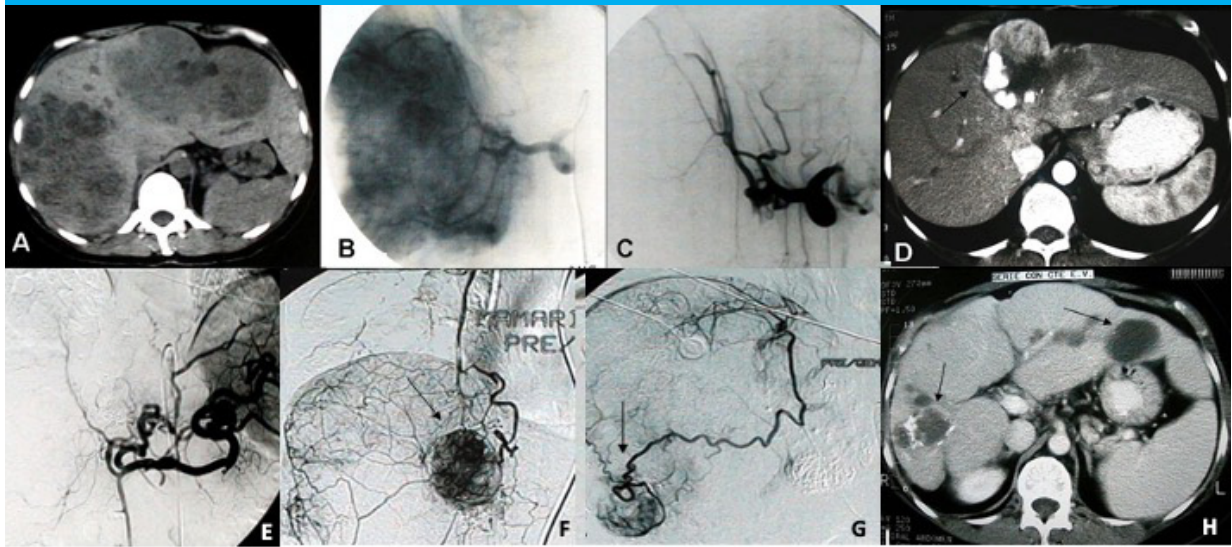
La quimioembolización convencional con la utilización de doxorubicina micelada en lipiodol ultrafluido es nuestro método de elección desde hace más de 30 años para el tratamiento de metástasis hepáticas de NET (Fig. 2). La técnica con microesferas cargadas con doxorubicina ha demostrado una tasa mayor de complicaciones en este tipo de tumores sin ventajas adicionales a la embolización y/o quimioembolización convencional, por lo cual su empleo está actualmente desaconsejado.

La quimioembolización con microesferas cargadas con irinotecán –técnica denominada DEBIRI (acrónimo del inglés: Drug Eluting Beads Irinotecan)– es preferible a la convencional en las mCRC y se indica en segunda línea o en pacientes refractarios a la quimioterapia sistémica (Fig. 3). Esta técnica tiene una farmacocinética favorable, con alta concentración hepática del irinotecán y menores niveles sistémicos comparada con la quimioembolización convencional o QTS.

### Radioembolización

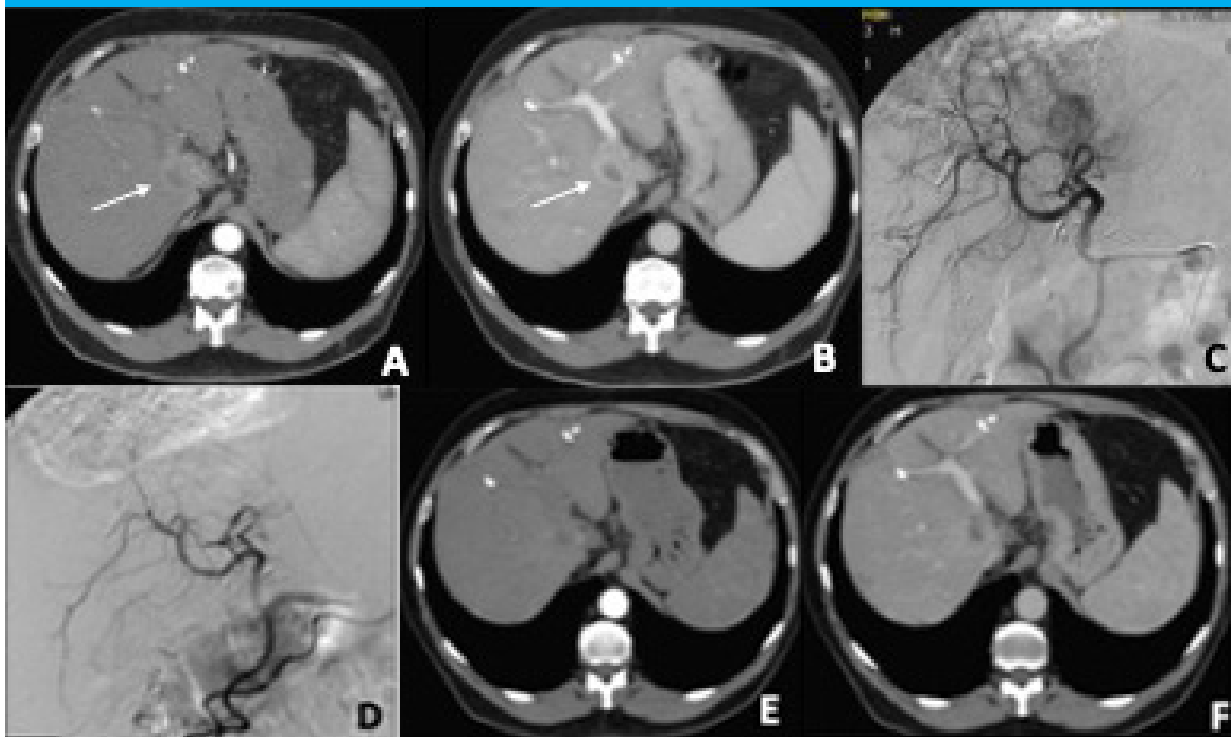
La radioembolización consiste en la infusión intraarterial en el tumor de microesferas radiactivas cargadas con Y90 (emisor de radiación Beta), que altera el ADN de las células irradiadas con la consecuente destrucción tumoral. Este procedimiento, que es en realidad una radioterapia selectiva tumoral y/o hepática por vía transarterial, se utiliza tanto para las mCRC como los NET en nuestro centro desde hace más de 12 años. El procedimiento requiere la realización de un estudio previo complejo con la infusión intraarterial de un macroagregado de albúmina radiactivo para realizar una simulación terapéutica y calcular la dosimetría. Una vez verificada en una tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-CT) y en una centellografía pulmonar que no haya captación extrahepática del radioisótopo infundido (evitar irradiar tejidos no deseados) ni *shunts* vasculares pulmonares significativos (evitar neumonitis actínica), se calcula con una dosimetría

■ FIGURA 2



Quimioembolización convencional en metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos funcionantes. A: TC que muestra metástasis gigantes en ambos lóbulos hepáticos. B: Angiografía hepática del lóbulo derecho que muestra metástasis hipervasculares gigante. C: Angiografía hepática de control después de quimioembolización con desvascularización tumoral, paciente con respuesta sintomática completa. D: TC con contraste 2 años más tarde, ante recidiva sintomática, que muestra excelente respuesta tumoral en ambos lóbulos con residuo tumoral activo en segmento IV. E: Nueva angiografía hepática muestra arteritis sin irrigación del tumor activo. F y G: Angiografía selectiva de la arteria mamaria y diafrágica, respectivamente, muestran irrigación hepática por colaterales con visualización de 2 tumores hipervasculares que fueron tratados por quimioembolización. H: TC con contraste que muestra necrosis en los tumores tratados (respuesta casi completa según los criterios mRECIST; compárese con A y D). Está acompañada de resolución sintomática. El paciente sobrevivió 9 años desde la primera quimioembolización

■ FIGURA 3



Quimioembolización con esferas cargadas de irinotecán (DEBIRI) en mCRC. A y B: TC con contraste en tiempo arterial y portal, respectivamente, que muestra metástasis con tinción periférica en caudado (flecha). C y D: Angiografía hepática previa y posterior a DEBIRI, respectivamente, muestra la metástasis (flecha) y su desvascularización. E y F: TC con contraste que muestra necrosis de la metástasis (respuesta completa según criterios mRECIST; compárese con A y B)

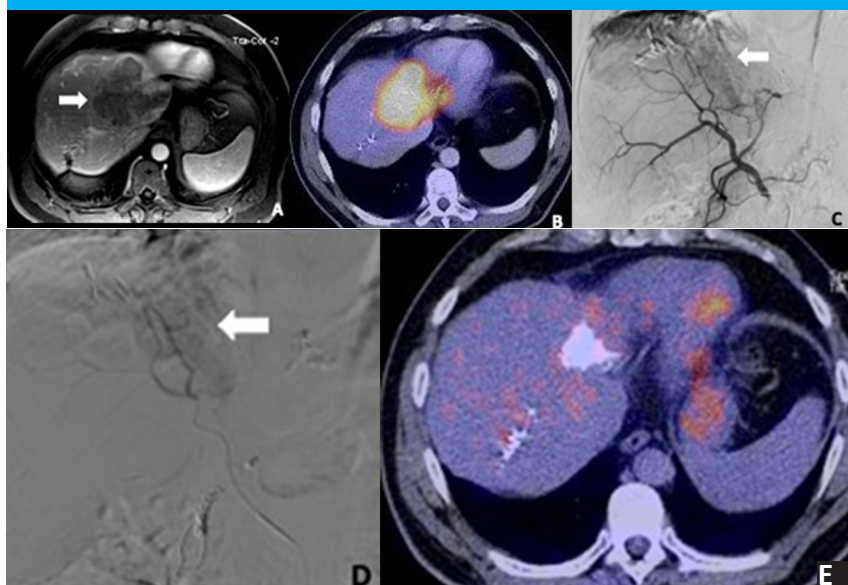
personalizada la actividad de Y90 para infundir en el hígado y territorio tumoral. Este tratamiento tiene varias ventajas con respecto a la quimioembolización: mejor tolerancia, menores efectos adversos, no produce síndrome posembolización y requiere solo una sesión terapéutica a los tumores (la quimioembolización requiere más de una sesión para lograr resultados adecuados), además de mejor la respuesta oncológica cuando se utiliza una dosimetría personalizada adecuada.

En mCRC, la radioembolización se indica fundamentalmente como salvataje después de la progresión

a 2 líneas de QTS en pacientes con RAS mutado o de 3 líneas sin mutación genética (Fig. 4). También puede indicarse en etapas más tempranas, como tratamiento de consolidación o mantenimiento después de 1ª o 2ª línea o aun en 1ª línea en pacientes añosos y/o intolerantes a esquemas de QTS de alta toxicidad.

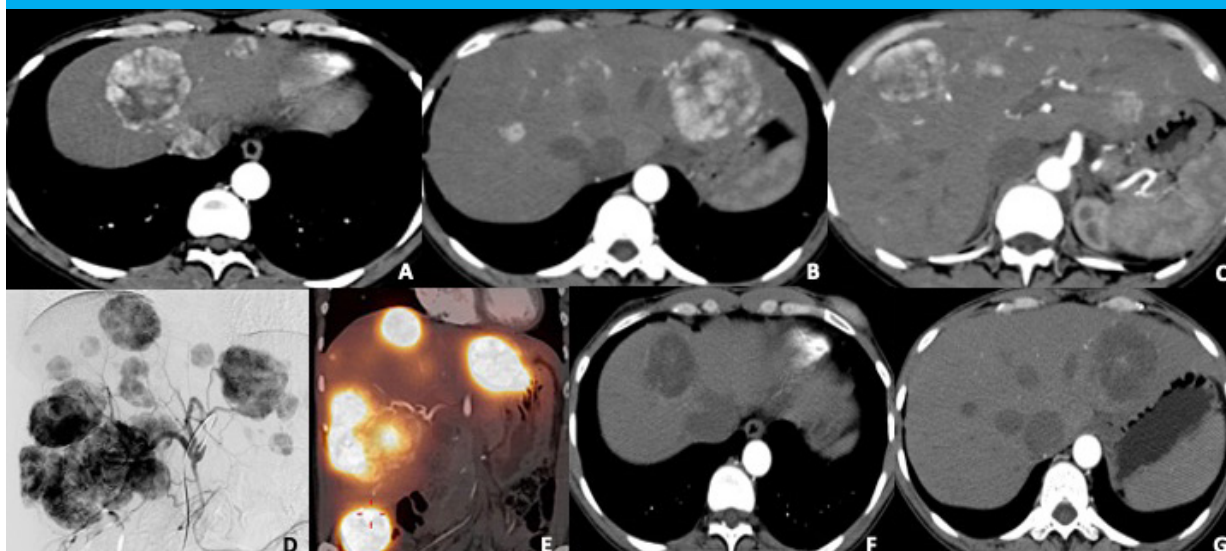
En metástasis hepáticas de NET en G1/G2, la radioembolización se indica como terapéutica de control prolongado teniendo en cuenta su alta eficacia y buena tolerancia en franca competencia con la quimioembolización (Fig. 5).

■ FIGURA 4



Primera radioembolización en Latinoamérica realizada en HIBA (año 2012). Metástasis hepáticas recidivadas de CCR. A: Resonancia magnética (RM) hepática con contraste que muestra tumor gigante (flecha). B: Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-CT) que muestra hipercaptación en el tumor. C: Angiografía hepática que muestra el tumor (flecha). D: Cateterismo selectivo de la arteria aferente al tumor previo a la infusión selectiva de las microesferas con Y90. E: PET-CT a los 3 meses después de radioembolización: no muestra tumor, sino una calcificación granular. No hay captación metabólica, lo que confirma la ausencia de tumor (respuesta completa). Compárese con B

■ FIGURA 5



Radioembolización en paciente con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos. A, B y C: TC con contraste en tiempo arterial muestra metástasis hipervasculares en ambos lóbulos hepáticos. D: Angiografía muestra múltiples metástasis bilobares hipervasculares. E: SPECT-TC que muestra captación del microagregados de seroalbúmina humana (MAA) intratumoral sin captación en territorios extrahepáticos. F y G: TC con contraste en tiempo arterial, 2 meses después de infusión de Y90, que muestra necrosis en los tumores tratados, determinando una respuesta completa según los criterios mRECIST (comparar con A, B, C)

## Embolización portal y deprivación venosa hepática

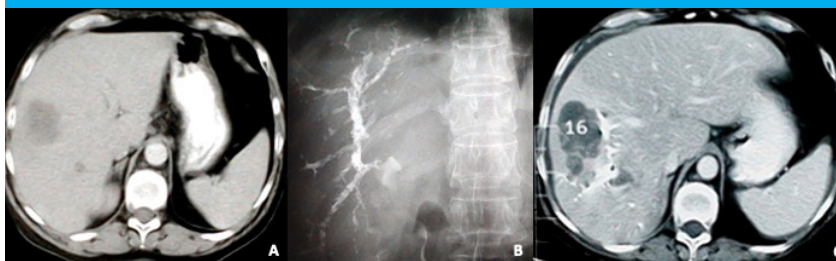
La embolización portal es un procedimiento neoadyuvante que realizamos desde hace más de 20 años, que permite aumentar las indicaciones de la cirugía hepática en pacientes con tumores hepáticos. Es conocido que la resección hepática está contraindicada en pacientes cuyo futuro hígado remanente no sea funcional como para garantizar la función hepática posoperatoria. La embolización portal preoperatoria permite la hipertrofia compensadora del futuro hígado remanente, evitando la insuficiencia hepática posoperatoria (Fig. 6).

La racionalidad del tratamiento se basa en la redistribución del flujo portal habitual —a través de la embolización de ciertas ramas portales— y por ende de los factores hepatotróficos (glucagón, insulina, factor de crecimiento de hepatocitos [HGF], factor de necrosis tumoral [TNF], etc.). El tratamiento consiste en abordar el sistema portal y embolizar cada una de las ramas portales segmentarias que serán extirpadas en la futura cirugía. La embolización se realiza con cianocrilato

diluido con lipiodol, que es un agente embólico adhesivo que produce inflamación peribiliar favoreciendo por lo tanto la secreción de factores hepatotróficos locales. El procedimiento es ambulatorio y aproximadamente a las 6 semanas se obtiene una hipertrofia suficiente en volumen y/o funcional como para realizar la cirugía en forma satisfactoria.

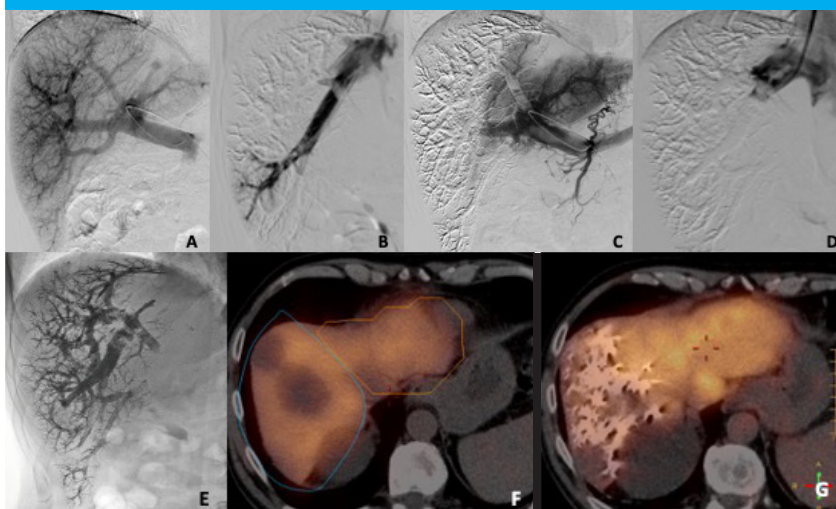
Con el fin de acortar el lapso de tiempo hasta obtener una hipertrofia del hígado remanente, desde hace 7 años aproximadamente comenzamos a realizar una novedosa técnica denominada deprivación venosa hepática. Esta consiste embolizar además de las ramas de la vena porta también las venas suprahepáticas comprometidas en el territorio tumoral en la misma sesión. Este método, si bien técnicamente complejo, promueve hipertrofias compensadoras en un tiempo más rápido y de mucha mejor calidad funcional comparado con la embolización portal clásica. Es actualmente el método intervencionista de elección en nuestra institución cuando se requiere una hepatectomía ampliada en un paciente con futuro hígado remanente pequeño (Fig. 7).

■ FIGURA 6



Primera embolización portal en Latinoamérica (año 1997). A: TC que muestra metástasis en lóbulo derecho e hipertrofia del lóbulo izquierdo. B: Rx simple que muestra cianocrilato dentro de las ramas portales derechas que fueron ocluidas. C: TC de control a los 40 días de la embolización portal derecha que muestra hipertrofia significativa del lóbulo izquierdo

■ FIGURA 7



Deprivación venosa hepática derecha preoperatoria en un paciente con futuro hígado remanente insuficiente con metástasis hepáticas de CCR. A: Portografía directa por cateterismo transhepático. B: Venografía suprahepática derecha por cateterismo transyugular. C: Control angiográfico pos-embolización con cianocrilato de las ramas portales derechas y del segmento IV. Solo las ramas de los segmentos II y III permanecen permeables. D: Oclusión de la vena suprahepática derecha pos-embolización con cianocrilato y *plug* vascular. E: Rx simple que muestra el material embolizante oclusivo dentro de la vena suprahepática derecha y ramas portales derechas. F: SPECT-TC hepática que muestra metástasis en lóbulo derecho y lóbulo izquierdo de pequeño tamaño, con aporte funcional relativo de solo 20%. G: SPECT-TC a las 2 semanas muestra hipertrofia del lóbulo izquierdo con incremento del aporte funcional relativo al 58%. Nótese los elementos embólicos en el lóbulo hepático derecho

## Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

La tabla 1 muestra la experiencia de intervencionismo oncológico endovascular hepático del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Conclusión

Los tratamientos oncológicos endovasculares son de mucha utilidad y frecuentemente se indican en centros con alto volumen de pacientes que reciben pacientes con tumores hepáticos, como sucede en nuestra institución. Es muy importante la selección adecuada de pacientes en el marco del Comité de tumores, así como contar con la moderna tecnología e insumos necesarios al igual que médicos experimentados en estos tratamientos para obtener los mejores resultados.

■ TABLA 1

Experiencia de intervencionismo oncológico endovascular hepático. Hospital Italiano de Buenos Aires

Período	Intervención	Procedimientos	Pacientes
1989-2023	cTACE: Quimioembolización Convencional	2686	1105
2009-2023	DEB-TACE: Quimioembolización con microesferas liberadoras de fármacos	1382	721
2012-2023	TARE: Radioembolización	427	346
1996-2023	Embolización portal	206	203
2019-2023	Deprivación venosa	20	20
1989-2023	IO-EV: Intervencionismo oncológico endovascular	4701	2396

## Bibliografía

- de Santibañes E, García-Mónaco R, Ciardullo M, Pekolj J y cols. Oclusión portal previa a la resección hepática, indicaciones y resultados. Rev Argent Cirug. 2002;83:126-33.
- García-Mónaco R, Kohan A. Transarterial Chemoembolization in Neuroendocrine Liver Metastasis. May 2014 www.InterventionalOncology360.com
- García-Mónaco R. Radioembolization in liver metastasis. En: E. de Santibañes, et al. (eds). Extreme Hepatic Surgery and Other Strategies. Springer International publishing Switzerland 2017. DOI 10.1007/978-3-319-13896-1\_9.
- García-Mónaco R. Radiología Intervencionista. En: Stoopen M, García-Mónaco R (eds.). Avances en Diagnóstico por Imágenes: Hígado 1. Buenos Aires: Editorial Journal; 2006.
- García-Mónaco R. Radiología Intervencionista. En: Stoopen M, García-Mónaco R (eds.), Ayuso C (ed. invitada). Avances en Diagnóstico por Imágenes: Hígado 2. Buenos Aires: Editorial Journal; 2017.
- Guiu B, Quenet F, Escal L, Bibeau F, et al. Extended liver venous deprivation before major hepatectomy induces marked and very rapid increase in future liver remnant function. Eur Radiol. 2017; 27:3343-52.
- Lencioni R, Aliberti C, deBaere T, García-Mónaco R, et al. Transarterial Treatment of Colorectal Cancer Liver Metastases with Irinotecan-Loaded Drug-Eluting Beads: Technical Recommendations. J Vasc Interv Radiol. 2014;25:365-9.
- Liu D, Wescott M, García-Mónaco R, Abraham H, Gandhi R. Down and dirty with dosimetry: A practical understanding and approach to radioembolization. Endovascular Today. 2016;15: 70-5.
- Sívori E, de Santibañes E, García-Mónaco R, Litwak L y cols. Tumores neuroendocrinos del aparato digestivo: adelantos diagnósticos y terapéuticos. Rev Argent Cirug. 2004; 87:58-65.
- Soulen M, White S, Fidelman N, García-Mónaco R, Wileyto E, et al. Randomized Embolization Trial for Neuroendocrine Tumors (RETNET): first safety report. J Vasc Interv Radiol. 2019;30:49-50. [DOI: 10.1016/j.jvir.2018.12.151].

## Tratamiento de las metástasis metacrónicas del cáncer del tubo digestivo

Marcelo Lenz y Emilio Quiñonez

*Si fallas en prepararte, te preparas para fallar.*  
Benjamin Franklin

### Enfermedad metacrónica del cáncer colorrectal

Más del 70% de los pacientes con metástasis metacrónicas de cáncer colorrectal (CCR) tienen un pronóstico de vida de 5 años o menos. Esta cifra resulta preocupante, ya que cada año se diagnostican casi dos millones de nuevos casos de CCR en todo el mundo y entre el 7 y el 23% de los pacientes sometidos a tratamiento curativo desarrollan metástasis metacrónicas. Tras la resección curativa, los pacientes se someten a un seguimiento regular con el objetivo oncológico de detectar tempranamente cualquier recurrencia locorregional o lesiones metacrónicas. La recurrencia locorregional suele estar asociada a factores técnicos, principalmente a márgenes de resección inadecuados. Los pacientes con recurrencia locorregional aislada pueden salvarse mediante resección oncológica. La falta de intervención o un retraso en el diagnóstico pueden conducir a una recurrencia diseminada, que es potencialmente incurable. Existen varias denominaciones para referirse al desarrollo de CCR en órganos distantes en pacientes que han sido sometidos a resección curativa de una enfermedad localizada. Entre estas se encuentran metástasis metacrónica de CCR, recurrencia metastásica de CCR y metástasis tardía/tardía de CCR. Las metástasis metacrónicas se definen como aquellas que se detectan en cualquier momento posterior a la resección del tumor primario. Se ha informado que hasta el 23% de los pacientes con CCR que reciben tratamiento curativo desarrollan metástasis metacrónicas. Lamentablemente, estas se asocian a una menor supervivencia. En vista de la complejidad de este campo, es fundamental que los médicos que tratan el CCR estén familiarizados con las consideraciones clínicas de las metástasis metacrónicas de CCR.

### Fisiopatología

La teoría más aceptada para explicar la progresión metastásica es la hipótesis de la transición epitelial-mesenquimatoso y de la transición mesenquimatoso-epitelial. Esta hipótesis describe las vías dinámicas por las cuales las células epiteliales tumorales adquieren capacidad invasiva y migratoria, y luego recuperan las características epiteliales en el sitio metastásico. Se cree que la metástasis metacrónica del CCR se produce a través de una vía similar pero, en el momento del diagnóstico inicial, la carga metastásica es tan baja que no se puede detectar. La enfermedad residual mínima y

la enfermedad micrometastásica se refieren a la persistencia oculta de células neoplásicas después de un tratamiento con intención curativa. Estas células o grupos de células existen por debajo del poder de resolución de las modalidades de imágenes modernas. Hasta la llegada del análisis del ADN tumoral circulante (ADNtc), no tenían una firma biológica única que facilitara la detección fiable en el CCR.

### Marcadores de pronóstico

Los marcadores de pronóstico para la metástasis metacrónica del CCR se pueden clasificar en:

- Marcadores histopatológicos relacionados con tumores: estos marcadores se basan en las características del tumor, como el grado de diferenciación, la invasión vascular y la presencia de márgenes de resección positivos.
- Marcadores tumorales genéticos y moleculares: estos marcadores analizan las alteraciones genéticas y moleculares del tumor, como las mutaciones en KRAS, BRAF y PIK3CA.
- Marcadores del microambiente tumoral: estos marcadores evalúan el entorno del tumor, como la densidad de células inflamatorias y la expresión de factores angiogénicos.
- Marcadores circulantes: estos marcadores se miden en la sangre del paciente y pueden incluir el ADN tumoral circulante (ADNtc), las células tumorales circulantes (CTC) y las microvesículas derivadas del tumor.

Los marcadores histopatológicos son las herramientas de pronóstico más utilizadas que se obtienen durante la estadificación tumoral de rutina. Los pacientes con enfermedades más avanzadas, especialmente aquellos con una profundidad de invasión tumoral mayor (T3-4) y metástasis en los ganglios linfáticos, tienen mayor riesgo de desarrollar metástasis metacrónicas del CCR. Lo mismo ocurre con los pacientes con invasión vascular. El grado de diferenciación tumoral no ha demostrado ser un marcador pronóstico para la metástasis metacrónica del CCR. Los marcadores tumorales genéticos y moleculares proporcionan información sobre la biología única del tumor y representan una clase importante de marcadores de pronóstico para la metástasis metacrónica del CCR. Las mutaciones en los genes KRAS y BRAF son los marcadores tumorales genéticos y moleculares más estudiados en este

contexto. Tales mutaciones se asocian con un mayor riesgo de desarrollar metástasis metacrónicas del CCR y un pronóstico general más desfavorable, al igual que la regulación positiva del factor de crecimiento epidérmico dentro del tumor. Los pacientes con inestabilidad de microsatélites de alta frecuencia parecen desarrollar metástasis de CCR metacrónico con menor frecuencia que aquellos con tumores estables de microsatélites o inestabilidad de microsatélites de baja frecuencia. Está bien establecido que el microambiente tumoral contiene una gran cantidad de marcadores de pronóstico en el CCR. La ausencia de linfocitos infiltrantes de tumores intraepiteliales se asocia con el desarrollo de metástasis metacrónicas del CCR. Es más, una alta densidad de células T en el margen del tumor invasivo se asocia con un bajo riesgo de metástasis metacrónicas del CCR. El ImmunoScore es el biomarcador del microambiente inmunológico tumoral más citado en el CCR. Se calcula utilizando la densidad de poblaciones de células T en el margen invasivo y el tumor central. El ImmunoScore estima de manera fiable el riesgo de recurrencia y es un pronóstico de metástasis metacrónicas del CCR. El aumento de la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2) dentro del microambiente tumoral es una característica pronóstica asociada con el desarrollo de metástasis hepática de CCR metacrónico. La COX-2 contribuye a la neoplasia al inhibir la apoptosis, promover la angiogénesis y regular la actividad de las metaloproteinasas de la matriz. Los marcadores circulantes son marcadores de pronóstico que se miden en la sangre del paciente y representan una herramienta importante para la evaluación del riesgo de metástasis metacrónica del CCR. Los marcadores circulantes más comunes y prometedores en este contexto incluyen el antígeno carcinoembrionario (CEA) sérico elevado, ya sea antes o después de la operación, que es pronóstico para la metástasis metacrónica del CCR; el ADN tumoral circulante (ADNtc), las células tumorales circulantes (CTC) y las microvesículas derivadas del tumor (MVdT). Estos últimos son nuevos biomarcadores circulantes para el pronóstico de la metástasis metacrónica del CCR.

Los nuevos biomarcadores que se están evaluando para el pronóstico de la metástasis metacrónica del CCR incluyen:

- Células tumorales circulantes (CTC): son células tumorales que se desprenden del tumor primario y circulan en el torrente sanguíneo. La presencia de CTC se ha asociado con un mayor riesgo de metástasis y un peor pronóstico.
- ADN tumoral circulante (ADNtc): está constituido por fragmentos de ADN tumoral que se encuentran en la sangre del paciente. La cantidad de ADNtc puede reflejar la carga tumoral y el riesgo de metástasis.
- Medidores de la respuesta inflamatoria sistémica: la respuesta inflamatoria sistémica es una reacción del cuerpo a la presencia de un tumor. Los marcadores de la

respuesta inflamatoria sistémica pueden ayudar a identificar a los pacientes con mayor riesgo de metástasis.

- Vesículas extracelulares derivadas de tumores (VEDT): las VEDT son pequeñas vesículas liberadas por las células tumorales y pueden contener ADN, ARN y proteínas tumorales que pueden utilizarse para el diagnóstico y el pronóstico del cáncer.

Los nuevos biomarcadores circulantes tienen el potencial de mejorar la precisión del pronóstico de la metástasis metacrónica del CCR. Esto podría permitir a los médicos identificar a los pacientes con mayor riesgo de metástasis y proporcionarles un tratamiento más agresivo. Además, podrían utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento y detectar la recurrencia del cáncer. Se están realizando investigaciones a fin de evaluar su utilidad para el pronóstico y el tratamiento de la metástasis metacrónica del CCR. Estos estudios podrían conducir a la incorporación de tales biomarcadores en la práctica clínica en el futuro. La detección posoperatoria de células tumorales circulantes (CTC) no ha demostrado una asociación clara con el desarrollo de metástasis metacrónicas de CCR. De hecho, la mayoría de las investigaciones sugieren que la detección posoperatoria de ADN tumoral circulante (ADNtc) es un indicador más preciso del riesgo de desarrollar metástasis metacrónicas de CCR. Se han propuesto relaciones entre la proteína C reactiva (PCR) y la albúmina, de neutrófilos y linfocitos y de plaquetas con linfocitos como marcadores de la respuesta inflamatoria sistémica en tanto pronósticos de enfermedad metacrónica de las metástasis CCR. Las relaciones elevadas en el preoperatorio de PCR y albúmina, de neutrófilos y linfocitos, se asocian con una sobrevida libre de enfermedad menor, pero hasta la fecha no hay ningún estudio que evalúe este valor en relación con la metástasis metacrónica del CCR sola. La evidencia que respalda la relación plaquetas-linfocitos es, en el mejor de los casos, débil. Las vesículas extracelulares son pequeñas bolsas celulares unidas a una membrana lipídica producida por todos los tipos de células y son liberadas al espacio extracelular. Las vesículas extracelulares contienen pequeñas moléculas que se originan en la célula madre. Se sabe que las vesículas extracelulares derivadas de tumores transportan microARN que contribuyen a formar el nicho pre metastásico. Hay decenas de microARN vesiculares extracelulares que supuestamente predicen la metástasis metacrónica del CCR y están siendo estudiadas para su implementación sistemática.

### **Presentación y diagnóstico**

Luego de finalizar el tratamiento del CCR con intención curativa, los pacientes deben realizar un seguimiento a largo plazo. Este seguimiento generalmente incluye:

- Evaluación clínica: el médico revisa al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de recurrencia del cáncer.
- Monitorización bioquímica: se realizan análisis de sangre para buscar marcadores tumorales en circulación, como el antígeno carcinoembrionario (CEA).
- Imágenes transversales: se realizan pruebas como tomografías computarizadas (TC) o resonancias magnéticas (RM) para detectar cualquier signo de recurrencia del cáncer en otros órganos.
- Colonoscopia de vigilancia: se realiza una colonoscopia cada cierto tiempo, para detectar cualquier lesión nueva o recurrente a nivel colorrectal.

La frecuencia y el tipo de pruebas de seguimiento varían según el médico y el paciente. El objetivo principal de la colonoscopia de vigilancia es detectar recurrencias del cáncer dentro del intestino grueso y diagnosticar nuevas lesiones precancerosas o cancerosas, más aún cuando la evaluación inicial del colon en el preoperatorio no fue completa (hasta el ciego) como puede suceder en aquellas cirugías de urgencias. También puede ayudar a diferenciar entre pacientes con recurrencia diseminada y metástasis metacrónica. La metástasis metacrónica del CCR se presenta entre el 7% y el 23% de los pacientes que reciben tratamiento curativo para este tipo de cáncer. Suele afectar al hígado (hasta el 65%) o a los pulmones (hasta el 43%). Sin embargo, también se han observado metástasis aisladas en el cerebro, las glándulas suprarrenales y los huesos. Aproximadamente la mitad de los pacientes con metástasis metacrónica de CCR tienen metástasis en varios sitios. Existen estudios que sugieren que los cánceres de colon del lado izquierdo tienen mayor probabilidad de recurrencia con metástasis hepáticas aisladas, en comparación con los cánceres del lado derecho. Los cánceres perforados y rectales, por otro lado, tienen mayor probabilidad de recurrencia con metástasis pulmonares aisladas que con metástasis hepáticas. No se ha observado diferencia en el sitio de la metástasis metacrónica entre los cánceres de recto proximal y distal.

Debido a la variación en los sitios de metástasis, no existe una presentación clínica única para la metástasis metacrónica del CCR. La mayoría de los pacientes con este tipo de metástasis no presentan síntomas, y la sensibilidad de un examen físico para detectar la recurrencia es solo del 26%. La mayoría de las metástasis metacrónicas del CCR se detectan dentro de los primeros 3 años después de la resección. Sin embargo, hay estudios que sugieren que este patrón está cambiando, y que cada vez se detectan más metástasis metacrónicas de CCR en fases intermedias (entre 2 y 5 años) y tardías (más de 5 años) después de la cirugía. Curiosamente, la mayoría de estas metástasis tardías se encuentran en los pulmones, mientras que las metástasis tempranas suelen encontrarse en el hígado. El CEA en sangre es el marcador bioquímico más utilizado

para detectar la recurrencia del CCR. Se ha demostrado que es eficaz para detectar metástasis hepáticas de CCR metacrónico, con una sensibilidad del 73% y una especificidad del 91% (Tabla 1). Sin embargo, para las metástasis pulmonares de CCR metacrónico, la sensibilidad y la especificidad son del 56% y el 83%, respectivamente. La precisión del CEA como marcador de recurrencia varía debido a los diferentes valores umbrales utilizados para determinar un resultado positivo. Un estudio que analizó a 4285 pacientes con CCR encontró que un umbral optimizado de CEA de 2,2 ng/mL mejoraba la sensibilidad y especificidad para detectar metástasis colorrectales al 64% y 90%, respectivamente. El uso del CEA como indicador para realizar pruebas de imagen de vigilancia permite un diagnóstico más temprano de la recurrencia, lo que aumenta las posibilidades de cirugía curativa. Esta estrategia de vigilancia es más rentable que realizar pruebas de imagen sin tener en cuenta los valores de CEA (véase Tabla 1).

Recientemente, el ADNtc ha despertado un gran interés como posible biomarcador de recurrencia de enfermedades. Su precisión diagnóstica durante el seguimiento posterior al tratamiento es prometedora (véase Tabla 1), pero es importante considerar el alto costo de la prueba. Un resultado positivo de ADNtc puede preceder a la detección de una lesión recurrente por radiología hasta en 8 meses. Esto significa que los médicos y, especialmente los pacientes, deben considerar el impacto psicológico de este período de incertidumbre. Si bien los datos de vigilancia de enfermedades mediante ADNtc son prometedores, aún no se ha demostrado que mejoren los resultados clínicos para los pacientes. La tomografía computarizada (TC) es la principal prueba de imagen que se utiliza para vigilar a los pacientes después de una cirugía con intención curativa del cáncer colorrectal (véase Tabla 1). Es similar a lo que se hace para diagnosticar el tumor primario. En algunos casos se pueden usar otras pruebas de imagen, como ecografías, resonancias magnéticas o tomografías por emisión de positrones, para evaluar lesiones

■ TABLA 1

Diferentes métodos de laboratorio e imágenes utilizadas en el diagnóstico de metástasis de CCR metacrónico

	Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Laboratorio	Antígeno carcinoembrionario	56-73	73-91
	ADN tumoral circulante	53-100	94-100
Imágenes	Tomografía computarizada	64-88	87-97
	Resonancia magnética	85	90-95
	Tomografía de emisión de positrones	61-97	95-97

que no se ven con claridad en la TC. La ecografía hepática con contraste ya no se recomienda como alternativa a la TC abdominal durante el seguimiento. Si la TC no puede descartar la recurrencia tumoral dentro del intestino grueso, se justifica realizar una endoscopia. En la mayoría de los casos de metástasis metacrónica de CCR, la recurrencia se produce dentro de los primeros 3 años después del tratamiento curativo. Por lo tanto, las estrategias de seguimiento para detectar la recurrencia suelen ser más intensas durante ese período. El seguimiento intensivo después del tratamiento no tiene un beneficio significativo en cuanto a la sobrevida global y la sobrevida libre de enfermedad en el grupo general de pacientes curados. Si bien el seguimiento intensivo después del tratamiento puede tener algunos riesgos, principalmente debido a las complicaciones de la colonoscopia, no parece afectar negativamente la calidad de vida de los pacientes. Además, al permitir la detección temprana de la recurrencia y la cirugía de rescate, puede ayudar a reducir los costos del tratamiento general.

### Tratamiento

El tratamiento de las metástasis metacrónicas de CCR es complejo y requiere un enfoque multidisciplinario, donde diferentes especialistas trabajan juntos para determinar el mejor plan. Para pacientes con lesiones únicas y que se puedan resear quirúrgicamente, la cirugía es la primera opción de tratamiento. Los pacientes con tumores primarios menos avanzados tienen más probabilidades de desarrollar metástasis metacrónicas de CCR que se puedan resear con intención curativa. La quimioterapia antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) no ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con lesiones hepáticas o pulmonares reseables. Sin embargo, la quimioterapia después de la cirugía (quimioterapia adyuvante) podría aumentar la sobrevida libre de enfermedad. Para pacientes con metástasis irresecables de CCR, se recomienda la quimioterapia. El objetivo es que el tumor se reduzca lo suficiente como para que pueda ser reseado quirúrgicamente (terapia de conversión). Los pacientes con metástasis irresecables o con un estado general de salud deficiente también pueden beneficiarse con la radioterapia corporal estereotáxica y las terapias ablativas (ablación por radiofrecuencia y la ablación por microondas); otras opciones de tratamiento para este grupo de pacientes son la quimioterapia intraarterial, las microesferas cargadas con irinotecán y la radioembolización. El papel de las terapias intraarteriales locorregionales aún se está investigando. En el caso de metástasis de CCR metacrónico en varios órganos (por ejemplo, hígado y pulmón) se considera la quimioterapia antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante)

seguida de cirugía resectiva de los tumores (resección oncológica) y luego quimioterapia después de la cirugía (quimioterapia adyuvante). Esto es para pacientes con enfermedad pulmonar y hepática limitada. Para pacientes con enfermedad diseminada a varios órganos, se ofrece quimioterapia paliativa con el fin de controlar los síntomas. Sin embargo, en algunos casos, una cirugía no oncológica dirigida a un solo órgano puede ser beneficiosa para aliviar los síntomas.

### Pronóstico

Los pacientes con metástasis hepática de CCR metacrónico reseable tienen una tasa de supervivencia a cinco años de 30 a 50%, mientras que esta cifra es de 40 a 60% para aquellos con metástasis pulmonar de CCR metacrónico. La sobrevida media después de la resección de metástasis hepáticas de CCR metacrónico es de 13 a 18 meses. La sobrevida es menor para pacientes con metástasis de CCR metacrónico en múltiples sitios y para aquellos con enfermedad que no se puede resear quirúrgicamente. El factor más importante que determina la supervivencia después de una metástasis metacrónica de CCR es la cirugía para resear el tumor (resección oncológica). No parece haber diferencia en la sobrevida entre las recurrencias tempranas y tardías, siempre que la enfermedad se pueda resear quirúrgicamente. Se recomienda un seguimiento continuo para los pacientes que se someten a una metastasectomía curativa. Sin embargo, no hay un acuerdo claro sobre la frecuencia, la duración o las pruebas que se deben realizar durante el seguimiento.

## Enfermedad metacrónica de tumores neuroendocrinos (TNE)

### Introducción

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) se derivan del sistema de células neuroendocrinas y pueden tener características benignas o malignas. Las neoplasias neuroendocrinas se dividen en 2 grupos: tumores neuroendocrinos (TNE) y carcinomas neuroendocrinos (CNE). Los tumores neuroendocrinos se definen como NEN bien diferenciados y de baja proliferación, mientras que los CNE se definen como NEN poco diferenciados y de alta proliferación. Los TNE gastrointestinales (GI) anteriormente se denominaban "carcinoides", y el patólogo alemán Oberdorfer los utilizó por primera vez en 1907 como "karzinoide". Sin embargo, este término ha caído en desuso ya que los patólogos a menudo lo aplicaban a tumores con características neuroendocrinas, mientras que los médicos lo usaban para describir tumores que producían síndrome carcinoide. Se cree

que las células neuroendocrinas tienen un origen epitelial o neuroectodérmico. Los TNE gastrointestinales son principalmente de origen epitelial. Se caracterizan histológicamente por una tinción de plata positiva y la expresión de ciertas proteínas, como la sinaptofisina, la enolasa neuronal específica y la cromogranina A (CgA). Muchas células neuroendocrinas contienen gránulos neurosecretorios unidos a una membrana dentro de los cuales se encuentran hormonas y aminas biogénicas como la serotonina, la corticotropina, la histamina, la dopamina, la sustancia P, la neurotensina, las prostaglandinas y la calcitriol. La liberación de estas sustancias a la circulación sistémica causaría una variedad de síndromes secretorios, que pueden presentarse como enrojecimiento, diarrea, broncoespasmo, erupción cutánea o incluso fallo multiorgánico.

### **Epidemiología**

En los Estados Unidos, la incidencia fue de 6,98 por 10 000 personas en 2012, lo que representa un aumento de 6,4 veces desde 1973. La prevalencia fue del 0,048%, frente al 0,006% en 1993. El aumento de la incidencia y prevalencia podría deberse a una detección más temprana con el mayor uso de la endoscopia. Alrededor del 20% de los TNE están asociados con síndromes genéticos hereditarios. Los TNE gastrointestinales se asocian con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) y neurofibromatosis tipo 1 (NF1). La identificación de una mutación de la línea germinal permite el asesoramiento genético y puede ser un pronóstico de la respuesta al tratamiento. Las personas con MEN1 tienen una mayor incidencia de TNE y la falta de tratamiento conduce a una menor esperanza de vida (que generalmente se observa en los TNE pancreáticos y los carcinoides típicos). Al igual que con las NEN no hereditarias, el tratamiento depende de las características del tumor. La mayoría de los tumores < 2 cm se puede observar y seguir de manera segura en aquellos con MEN1, pero aquellos que crecen rápidamente o son de mayor tamaño tienen una tasa de malignidad más alta. La mayoría (65-95%) de las NEN gastroenteropancreáticas muestra metástasis hepática (excluyendo los TNE apendiculares, gástricos y rectales, de los cuales aproximadamente 85-90% son locales). Algunos pacientes pueden tener metástasis tanto en el hígado como en el hueso; la columna (68%) es el sitio más común de metástasis óseas, seguida de la pelvis (24%) y las costillas (12%). La supervivencia media estimada es de 73,3 meses para los pacientes con metástasis hepáticas y óseas de TNE GI. El análisis de las tasas de supervivencia de NEN de la base de datos SEER encontró que la media de supervivencia global (SG) para todos los pacientes con NEN fue de 9,3 años en los Estados Unidos. Se encontró que los tumores bien diferenciados tenían una SG mayor que los tumores moderadamente diferenciados (16,2 frente

a 8,3 años). Los tumores pobremente diferenciados, indiferenciados y anaplásicos solo tuvieron una SG de 10 meses. Los TNE rectales tienen el mejor pronóstico seguidos de los tumores en el intestino delgado, el estómago y el colon. La media de la SG disminuye con la edad, y los pacientes mayores de 70 años tienen una SG menor (28,0 frente a 233 meses). Los pacientes de mayor edad a menudo tenían enfermedad a distancia (34%) o de grado 3 (40,8%). Para los pacientes que presentan TNE metastásicos, la tasa de supervivencia a 5 años es baja (19-38%) en comparación con los TNE localizados (78-93%).

### **Presentación**

Los pacientes con TNE pueden desarrollar síntomas debido a la invasión del tumor primario, metástasis o secreción de sustancias tumorales hormonalmente activas.

### **Síntomas específicos del sitio**

Los síntomas causados por un tumor primario son específicos del sitio. Los TNE gástricos surgen de la proliferación de células enterocromafines del fondo gástrico. Los pacientes con TNE gástricos tipo I tienen anticuerpos anticélulas parietales o antifactor intrínseco y presentan hipergastrinemia compensatoria en respuesta a la hipoclorhidria/aclorhidria. Los TNE gástricos tipo II se presentan con hipergastrinemia y secreción excesiva de ácido gástrico, que son causadas por la secreción autónoma de gastrina a través de un gastrinoma. Los TNE gástricos tanto de tipo I como II pueden presentar síntomas como úlceras gástricas, pólipos gástricos sangrantes o carcinoma gástrico. Los TNE gástricos de tipo III y IV son más agresivos y presentan características similares al adenocarcinoma gástrico. Los TNE del intestino delgado se originan con mayor frecuencia en el íleon distal y se presentan con dolor abdominal paroxístico y obstrucción intestinal intermitente. Los tumores neuroendocrinos en el duodeno también pueden causar hemorragia gastrointestinal, ictericia y/u obstrucción duodenal con náuseas/vómitos. Los tumores neuroendocrinos del colon se diagnostican comúnmente durante la evaluación de dolor abdominal, anorexia o pérdida de peso. Los síntomas típicos de los TNE rectales son cambios en el hábito intestinal y sangrado.

### **Síndrome carcinoide**

El síndrome carcinoide es uno de los muchos síndromes secretorios que pueden ocurrir con tumores hormonalmente activos. Ocurre en aproximadamente

30 a 40% de los pacientes con TNE gastrointestinales bien diferenciados que presentan diversos síntomas que incluyen enrojecimiento facial episódico, diarrea o broncoespasmo. Las complicaciones tardías incluyen fibrosis (enfermedad valvular carcinoide y fibrosis del mesenterio) y deficiencia nutricional (triptófano y niacina). Para los TNE intestinales, los síntomas carcinoideos generalmente surgen en el contexto de metástasis hepáticas cuando las secreciones tumorales no son metabolizadas completamente por el hígado y pueden ingresar en la circulación sistémica en forma activa. La patogénesis de las complicaciones fibróticas no está clara. Se propuso que algunas sustancias vasoactivas como la serotonina estimulan los fibroblastos y la fibrogénesis. La cardiopatía carcinoide afecta principalmente al corazón derecho, especialmente a la válvula tricúspide. La mayoría de los pacientes son asintomáticos en la fase temprana y presentan síntomas de insuficiencia cardíaca derecha (edema periférico, ascitis, malestar abdominal y saciedad temprana). Se cree que la fibrosis mesentérica del intestino delgado y del peritoneo es una reacción desmoplásica a la metástasis en los ganglios linfáticos mesentéricos. Las metástasis peritoneales pueden producir fibrosis local con la consecuente isquemia mesentérica y fibrosis retroperitoneal, presentándose con masa abdominal y obstrucción ureteral. Normalmente, el 99% del triptófano se utiliza para la síntesis de ácido nicotínico y se degrada catabólicamente en serotonina o beta-nicotinamida adenina dinucleótido (NAD), que es una forma activa de niacina. Los tumores neuroendocrinos asociados con síndromes carcinoideos pueden utilizar hasta el 60% del triptófano biodisponible, lo que deriva en deficiencias de triptófano y/o niacina. La deficiencia de triptófano se asocia con disfunción neuropsicológica. La deficiencia de niacina provoca pelagra (dermatitis, diarrea y demencia).

### Crisis carcinoide

La crisis carcinoide es una complicación potencialmente mortal caracterizada por la aparición abrupta de inestabilidad hemodinámica que puede ocurrir con la intervención de un procedimiento, el inicio del tratamiento en personas con una carga tumoral alta o una actividad hormonal tumoral alta, o espontáneamente con un síndrome carcinoide mal controlado. Se plantea la hipótesis de que la crisis carcinoide periprocedimiento está relacionada con el aumento de la secreción hormonal debido a la manipulación del tumor o la anestesia. Sin embargo, un estudio prospectivo reciente demostró que la crisis carcinoide hipotensiva ocurre sin una liberación masiva mensurable de serotonina, histamina, calcitriol o bradisinina, lo que puede indicar que alguna otra sustancia no mensurable puede ser responsable del shock hipotensivo. Además,

el análisis de los índices cardíacos, la presión arterial pulmonar y las presiones venosas centrales en medio de un evento de crisis no encontró evidencia de una causa cardiopulmonar del shock. Más bien, el shock distributivo se debe a la hipovolemia intracardiaca observada y la disminución de la resistencia vascular sistémica. El octreotide, un análogo de la somatostatina (ASS), se ha utilizado con fines profilácticos y terapéuticos para las crisis carcinoideas; el octreotide de acción prolongada se ha utilizado antes, durante y después de una crisis carcinoide, pero se ha demostrado que son igualmente insuficientes para prevenir la crisis carcinoide intraprocedimiento. Sin embargo, se encontró que el uso inmediato de vasopresores acorta la duración de la hipotensión, lo que conduce a una disminución estadísticamente significativa de las complicaciones posoperatorias importantes. Actualmente se recomienda el uso de octreotide periprocedimiento, porque se sospecha que la crisis carcinoide ocurre secundaria a la liberación masiva de hormonas (incluso si el principio activo no se identifica específicamente), pero debe combinarse con reanimación con líquidos y vasopresores a fin de disminuir las complicaciones posoperatorias durante la crisis carcinoide.

### Manejo quirúrgico de las metástasis hepáticas

El sitio metastásico más común para los TNE gastrointestinales es el hígado. De todas las metástasis hepáticas de TNE, el 56% provienen del intestino delgado. La mayoría de las metástasis hepáticas se presentan de forma bilobares, ocupando una mediana del 10 al 19% del volumen total del hígado. Las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos se clasifican en tipo I (metástasis única), tipo II (masa metastásica aislada acompañada de pequeños depósitos) o tipo III (propagación metastásica diseminada). El tipo I debe considerarse para la resección quirúrgica, mientras que los tipos II y III pueden abordarse con diversas modalidades.

### Hepatectomía

Se recomienda la resección hepática como primera opción para metástasis hepáticas resecables G1 o G2 sin enfermedad extrahepática. Los estudios han demostrado que la hepatectomía para los TNE es segura, logra el control de los síntomas y extiende la supervivencia. Un estudio de 38 pacientes con metástasis hepáticas debidas a TNE mostró que los pacientes sometidos a resección hepática tuvieron una mayor supervivencia a 5 años (73 frente a 29%). Los resultados de múltiples estudios han encontrado que las tasas de supervivencia global a 5 y 10 años después de la resección hepática

son del 60% al 70% y del 35% al 42%, respectivamente, y que la operación controla los síntomas en la mayoría de los pacientes. Un gran estudio de una sola institución sobre 939 pacientes con metástasis hepáticas de TNE mostró que la resección hepática se asocia con una sobrevida global más prolongada que la quimioembolización (160 frente a 66 meses). Sin embargo, casi todos los pacientes recurren. La resección no anatómica puede asociarse con una mayor incidencia de recurrencia que la hepatectomía anatómica formal, pero tiene un impacto similar en la sobrevida global.

### Citorreducción quirúrgica

Para las metástasis hepáticas de TNE irresecables se puede considerar la citorreducción quirúrgica. Los pacientes seleccionados pueden obtener beneficios, si se puede citorreducir más del 70% de la carga general de enfermedad. La carga tumoral hepática y la afectación extrahepática deben considerarse cuidadosamente al tomar decisiones sobre la citorreducción hepática.

### Trasplante de hígado

Se ha ofrecido el trasplante de hígado a pacientes seleccionados con metástasis hepáticas de TNE irresecables sin enfermedad extrahepática irresecable. Menos del 1% de los pacientes con metástasis hepáticas por TNE son candidatos al trasplante hepático.

### Resección de tumor primario

La resección del tumor primario también tiene un papel importante en el tratamiento de las metástasis hepáticas de los TNE. Los estudios sugieren que esa resección se asocia con una sobrevida mayor en todas las etapas, incluso cuando no se extirpó la enfermedad metastásica.

### Manejo del síndrome carcinoide

#### Análogos de somatostatina

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento de primera línea del síndrome carcinoide y actúan inhibiendo la secreción de hormonas y sustancias vasoactivas. La somatostatina biológica se degrada rápidamente in vivo (vida media < 4 minutos). Los análogos sintéticos (p. ej., octreotide y lanreotide) son más estables (vida media de 1,7 horas) y tienen formulaciones de depósito que permiten una dosificación conveniente cada 4 semanas.

### Telotristato

El telotristato de etilo (Xermelo™) es un inhibidor del triptófano hidroxilasa 1, que es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de serotonina gastrointestinal. Puede utilizarse para la diarrea resistente al análogo de somatostatina en pacientes con síndrome carcinoide.

### Manejo de la progresión tumoral

#### Análogos de somatostatina

Además de reducir las sustancias bioactivas, los ASS se utilizan en el tratamiento sistémico de primera línea de los TNE para inhibir el crecimiento tumoral. El ensayo PROMID demostró que el octreotide administrado por vía intramuscular en intervalos mensuales inhibe el crecimiento tumoral en pacientes sin tratamiento previo con TNE metastásicos G1 funcionalmente activos e inactivos bien diferenciados del intestino delgado. No hubo ningún beneficio en la sobrevida a largo plazo en los pacientes que recibieron octreotide en comparación con el tratamiento con placebo. El ensayo CLARINET probó una formulación de lanreotide en gel acuoso de liberación prolongada frente a un placebo en pacientes con TNE gastroenteropancreáticos avanzados, no funcionales, G1 o G2 (Ki-67 < 10%). El lanreotide se asoció con una sobrevida libre de progresión significativamente mayor.

#### Terapias dirigidas

Everolimus es un inhibidor de los receptores mTOR de la rapamicina en los mamíferos, un regulador del ciclo celular y el metabolismo. El ensayo RADIANT-4 demostró que everolimus mejoró significativamente la sobrevida libre de progresión con respecto al placebo en TNE pulmonares o gastrointestinales avanzados, bien diferenciados y no funcionales (11,0 frente a 3,9 meses,  $P < 0,00001$ ). Aunque el everolimus tiene algunos riesgos de eventos adversos graves y potencialmente mortales o incapacitantes, la calidad de vida relacionada con la salud es comparable al placebo. La expresión del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento derivado de plaquetas se produce en los TNE, especialmente en los tumores del intestino delgado. El bevacizumab es un inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular; el ensayo BETTER demostró ser seguro y potencialmente eficaz en TNE gastrointestinales progresivos, metastásicos y bien diferenciados. Sunitinib es un inhibidor de la tirosina quinasa con actividad contra factores angiogénicos en los TNE hipervascularizados. En los TNE pancreáticos avanzados y bien diferenciados, se ha

demostrado que mejora la supervivencia libre de progresión (11 frente a 5 meses,  $P < 0,001$ ). Es posible que estos hallazgos no puedan ser aplicados a los TNE no pancreáticos.

### Quimioterapia citotóxica

Los TNE avanzados (locorreccionales o metastásicos) suelen ser incurables. Se utilizan múltiples agentes citotóxicos en el tratamiento de enfermedades avanzadas y los tratamientos tienden a adaptarse según el grado patológico del tumor. Los agentes utilizados incluyen alquilantes (estreptozocina, dacarbazina y temozolomida), antimetabolitos (5-fluorouracilo y capecitabina) y antraciclinas (doxorubicina y epirrubina). Irinotecán/cisplatino (IP) y etopósido/cisplatino (EP) son los regímenes de quimioterapia más comunes para los TNE gastrointestinales avanzados irreseccables. Dado el nivel actual de evidencia sobre la quimioterapia citotóxica, sigue habiendo mucha controversia sobre su uso. También continúa el debate sobre si las toxicidades asociadas a los regímenes existentes justifican su uso generalizado; sin embargo, sigue siendo una opción importante para los pacientes que no tienen alternativas.

### Terapia con radionúclidos receptores de péptidos

La terapia con radionúclidos receptores de péptidos se realiza conjugando un radioisótopo emisor  $\beta$  con un ASS. El ASS radiomarcado puede apuntar selectivamente a los TNE uniéndose a los receptores sobreexpresados y posteriormente internalizarse, irradiando así las células tumorales. La respuesta al tratamiento está relacionada con la expresión tumoral de los receptores. Se han estudiado varios radioconjugados de ASS, incluidos  $^{111}\text{In-DTPA}$ ,  $^{90}\text{Y-DOTATOC}$  y  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ . Se han observado neutropenia, trombocitopenia y linfopenia en el grupo de tratamiento con  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ .

### Interferón- $\alpha$

El interferón- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) generalmente se considera un último recurso para pacientes con TNE avanzados y progresivos. Los efectos adversos comunes del INF- $\alpha$  son fatiga y síntomas similares a los de la gripe. Una mejor tolerabilidad del interferón pegilado (PEG-INF) puede mejorar los efectos adversos. A pesar de esto, la baja eficacia y la toxicidad asociada limitan el uso de INF- $\alpha$ .

### Terapia locorreccionales hepática

La ablación térmica se logra mediante ablación por radiofrecuencia. Se ha informado que otras fuentes de energía, como el láser y la crioablación y microondas, se utilizan en el tratamiento de la metástasis hepática de TNE. Dichas técnicas de ablación local se pueden realizar mediante guía tomográfica o quirúrgicamente por vía convencional o laparoscópica guiadas por ecografía intraoperatoria. La electroporación irreversible (EIR) es una ablación no térmica. Tiene la prometedora ventaja de preservar las estructuras colágenas (vasos y conductos) y reducir el efecto disipador de calor. Sin embargo, la tasa general de complicaciones (como hematoma hepático y abscesos hepáticos) fue del 27,5%. Se necesitan más evaluaciones de EIR en metástasis hepáticas de TNE. Las terapias intraarteriales (TIA) se utilizan para los TNE con múltiples metástasis en el hígado. El objetivo general de las TIA es la embolización selectiva de las ramas de la arteria hepática que irrigan el tumor para inducir necrosis isquémica. Las modalidades de terapia intraarterial incluyen embolización transarterial (TAE) usando un agente embolizante suave, quimioembolización transarterial (TACE) usando agentes embolizantes liberadores de fármacos y las microesferas cargadas con irinotecán y la radioembolización. Varios estudios han demostrado que las metástasis hepáticas de TNE responden bien a la TIA en aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía, sea por la carga tumoral o por el estado clínico del paciente.

### Bibliografía

- Aigner F, Pratschke J, Schmelzle M. Oligometastatic disease in colorectal cancer—How to proceed? *Visc Med.* 2017;33:23-8.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1291-305.
- Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, et al. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis—meta-analysis. *Radiology.* 2005;237:123-31.
- Chan DL, Thompson R, Lam M, et al. External beam radiotherapy in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review. *Clin Oncol.* 2018;30:400-8.
- Cho YB, Chun HK, Yun HR, Lee WS, Yun SH, Lee WY. Clinical and pathologic evaluation of patients with recurrence of colorectal cancer five or more years after curative resection. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1204-10.
- Chuang SC, Su YC, Lu CY, et al. Risk factors for the development of metachronous liver metastasis in colorectal cancer patients after curative resection. *World J Surg.* 2011;35:424-9.
- Chung TP, Hunt SR. Carcinoid and neuroendocrine tumors of the colon and rectum. *Clin Colon Rectal Surg.* 2006;19:45-8.
- Condron ME, Jameson NE, Limbach KE, et al. A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery.* 2019;165:158-65.
- Croome KP, Burns JM, G Que F, Nagorney DM. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine cancer in patients with bone metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:3693-8.
- Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence,

- prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3:1335-42.
- Fakhri M, Sandhu J, Wang C, et al. Evaluation of comparative surveillance strategies of circulating tumor DNA, imaging, and carcinoembryonic antigen levels in patients with resected colorectal cancer. *JAMA Network Open.* 2022; 5:e221093.
  - Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230:309-18.
  - Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases. *Cancer.* 2015;121:1172-86.
  - Frilling A, Modlin IM, Kidd M, et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15:e8-e21.
  - Gaur SK, Friese JL, Sadow CA, et al. Hepatic arterial chemoembolization using drug-eluting beads in gastrointestinal neuroendocrine tumor metastatic to the liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011;34:566-72.
  - Godara A, Siddiqui NS, Byrne MM, Saif MW. The safety of lanreotide for neuroendocrine tumor. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:1-10.
  - Hansdotter P, Scherman P, Nikberg M, et al. Treatment and survival of patients with metachronous colorectal lung metastases. *J Surg Oncol.* 2023; 127: 806-14.
  - Hicks RJ, Kwakkeboom D, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology.* 2017;105:295-309.
  - Huang CW, Tsai HL, Chen YT, et al. The prognostic values of EGFR expression and KRAS mutation in patients with synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer.* 2013;13:599.
  - Kennedy A, Bester L, Salem R, Sharma RA, Parks RW, Ruszniewski P. Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumours (NET): guidelines from the NET-liver-metastases consensus conference. *HPB.* 2015;17:29-37.
  - Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. Effects of microsatellite instability on recurrence patterns and outcomes in colorectal cancers. *Br J Cancer.* 2016;115:25-33.
  - Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis.* 1997;12:329-34.
  - Klöppel G, Perren A, Heitz PU. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1014:13-27.
  - Klöppel G. Neuroendocrine neoplasms: dichotomy, origin and classifications. *Visc Med.* 2017;33:324-30.
  - Kölbl L, Persson G, Franzén S, Ahrén B. Randomized clinical trial of the effect of interferon  $\alpha$  on survival in patients with disseminated midgut carcinoid tumours. *Br J Surg.* 2003;90:687-93.
  - Kotelevets L, Chastre E. Extracellular vesicles in colorectal cancer: from tumor growth and metastasis to biomarkers and nanomedications. *Cancers.* 2023;15:1107.
  - Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. *J Clin Oncol.* 2016;35:14-23. [PubMed] [Google Scholar].
  - Laghi L, Bianchi P, Miranda E, et al. CD3+ cells at the invasive margin of deeply invading (pT3-T4) colorectal cancer and risk of post-surgical metastasis: a longitudinal study. *Lancet Oncol.* 2009;10:877-84.
  - Lewis A, Raoof M, Ituarte PHG, et al. Resection of the primary gastrointestinal neuroendocrine tumor improves survival with or without liver treatment [published online ahead of print May 9, 2018]. *Ann Surg.*
  - Liao CK, Yu YL, Lin YC, et al. Prognostic value of the C-reactive protein to albumin ratio in colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2021;19:139.
  - Mafeld S, Wong JJ, Kibriya N, et al. Percutaneous irreversible electroporation (IRE) of hepatic malignancy: a bi-institutional analysis of safety and outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42:577-83.
  - Man D, Wu J, Shen Z, Zhu X. Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:5629-38.
  - Mantzoros I, Savvala NA, Ioannidis O, et al. Midgut neuroendocrine tumor presenting with acute intestinal ischemia. *World J Gastroenterol.* 2017;23:8090-6.
  - Martin J, Petrillo A, Smyth EC, et al. Colorectal liver metastases: current management and future perspectives. *World J Clin Oncol.* 2020;11:761-808.
  - Massimino K, Harrskog O, Pommier S, Pommier R. Octreotide LAR and bolus octreotide are insufficient for preventing intraoperative complications in carcinoid patients. *J Surg Oncol.* 2013;107:842-6.
  - Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: what is the optimal strategy? *Surgery.* 2016;159:320-33.
  - Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:3129-36.
  - Mazzaglia PJ, Berber E, Milas M, Siperstein AE. Laparoscopic radiofrequency ablation of neuroendocrine liver metastases: a 10-year experience evaluating predictors of survival. *Surgery.* 2007;142:10-19.
  - Mitry E, Walter T, Baudin E, et al. Bevacizumab plus capecitabine in patients with progressive advanced well-differentiated neuroendocrine tumors of the gastro-intestinal (GI-NETs) tract (BETTER trial)—a phase II non-randomised trial. *Eur J Cancer.* 2014;50:3107-15.
  - Murahashi S, Akiyoshi T, Sano T, et al. Serial circulating tumour DNA analysis for locally advanced rectal cancer treated with preoperative therapy: prediction of pathological response and postoperative recurrence. *Br J Cancer.* 2020;123:803-10.
  - Naszai M, Kurjan A, Maughan TS. The prognostic utility of pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte-ratio (NLR) in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Med.* 2021;10:5983-97.
  - Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, et al. International validation of the consensus immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *Lancet.* 2018;391:2128-39.
  - Parikh AR, Van Seventer EE, Siravegna G, et al. Minimal residual disease detection using a plasma-only circulating tumor DNA assay in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2021;27:5586-94.
  - Partelli S, Bartsch DK, Capdevila J, et al. ENETS consensus guidelines for standard of care in neuroendocrine tumours: surgery for small intestinal and pancreatic neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology.* 2017;105:255-65.
  - Patel S, McCall M, Ohinmaa A, Bigam D, Dryden DM. Positron emission tomography/computed tomographic scans compared to computed tomographic scans for detecting colorectal liver metastases: a systematic review. *Ann Surg.* 2011;253:666-71.
  - Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site. *Neuroendocrinology.* 2016;103:172-85.
  - Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:1411-22.
  - Pfanschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:324-38.
  - Primrose JN, Perera R, Gray A, et al. Effect of 3 to 5 years of scheduled CEA and CT follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: the FACS randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311:263-70.
  - Pugh SA, Shinkins B, Fuller A, Mellor J, Mant D, Primrose JN. Site and stage of colorectal cancer influence the likelihood and distribution of disease recurrence and postrecurrence survival: data from the FACS randomized controlled trial. *Ann Surg.* 2016;263:1143-7.
  - Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, et al. Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5:1124-31.
  - Rinke A, Wittenberg M, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors (PROMID): results of long-term survival. *Neuroendocrinology.* 2017;104:26-32.
  - Rodríguez Laval V, Pavel M, Steffen IG, et al. Mesenteric fibrosis in midgut neuroendocrine tumors: functionality and radiological features. *Neuroendocrinology.* 2018;106:139-47.
  - Ryuk JP, Choi GS, Park JS, et al. Predictive factors and the prognosis of recurrence of colorectal cancer within 2 years after curative resection. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86:143-51.
  - Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, et al. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMs). *Surgery.* 2019;165:166-75.
  - Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D, et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol (EJSO).* 2002;28:418-23.
  - Seymour N, Sawh SC. Mega-dose intravenous octreotide for the

- treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth*. 2013;60:492-9.
- Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:693-702.
  - Sham JG, Ejaz A, Gage MM, et al. The impact of extent of liver resection among patients with neuroendocrine liver metastasis: an international multi-institutional study. *J Gastrointest Surg*. 2019;23:484-91.
  - Sheng J, Sun H, Yu FB, Li B, Zhang Y, Zhu YT. The role of cyclooxygenase-2 in colorectal cancer. *Int J Med Sci*. 2020;17:1095-101.
  - Soule E, Bagherpour A, Matteo J. Freezing Fort Knox: mesenteric carcinoid cryoablation. *Gastrointest Tumors*. 2017;4:53-60.
  - Stewart CL, Warner S, Ito K, et al. Cytoablation for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018;55:330-79.
  - Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125-35.
  - Strosberg J. Neuroendocrine tumours of the small intestine. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:755-73.
  - Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2017;46:707-14.
  - Tan E, Gouvas N, Nicholls RJ, Ziprin P, Xynos E, Tekkis PP. Diagnostic precision of carcinoembryonic antigen in the detection of recurrence of colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2009;18:15-24.
  - Tarazona N, Gimeno-Valiente F, Gambardella V, et al. Targeted next-generation sequencing of circulating-tumor DNA for tracking minimal residual disease in localized colon cancer. *Ann Oncol*. 2019;30:1804-12.
  - Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Circulating tumor DNA analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5:1710-7.
  - Tie J, Cohen JD, Wang Y, et al. Serial circulating tumour DNA analysis during multimodality treatment of locally advanced rectal cancer: a prospective biomarker study. *Gut*. 2019;68:663-71.
  - Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8:346ra92.
  - Tierney JF, Chivukula SV, Wang X, et al. Resection of primary tumor may prolong survival in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2019;165:644-51.
  - Tsai MS, Su YH, Ho MC, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:786-94.
  - van der Pool AEM, Lalmahomed ZS, Özbay Y, et al. "Staged" liver resection in synchronous and metachronous colorectal hepatic metastases: differences in clinicopathological features and outcome: liver resection and differences in clinicopathological features and outcome. *Colorectal Dis*. 2010;12:e229-e235.
  - Verberne CJ, Wiggers T, Vermeulen KM, de Jong KP. Detection of recurrences during follow-up after liver surgery for colorectal metastases: both carcinoembryonic antigen (CEA) and imaging are important. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:457-63.
  - Verberne CJ, Zhan Z, van den Heuvel E, et al. Intensified follow-up in colorectal cancer patients using frequent carcino-embryonic antigen (CEA) measurements and CEA-triggered imaging: results of the randomized "CEAwatch" trial. *Eur J Surg Oncol (EJSO)*. 2015;41:1188-96.
  - Wang T, Cui Y, Huang WS, et al. The role of postoperative colonoscopic surveillance after radical surgery for colorectal cancer: a prospective, randomized clinical study. *Gastrointest Endosc*. 2009;69:609-15.
  - Yamaguchi T, Machida N, Morizane C, et al. Multicenter retrospective analysis of systemic chemotherapy for advanced neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *Cancer Sci*. 2014;105:1176-81.
  - Yamauchi T, Watanabe M, Kubota T, et al. Cyclooxygenase-2 expression as a new marker for patients with colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2002;45:98-103.
  - Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-77.
  - Yoo C, Cho H, Song MJ, et al. Efficacy and safety of everolimus and sunitinib in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;79:139-46.

## Manejo de la enfermedad sincrónica: estado del arte actual

Martín de Santibañes, Jeremías Goransky, Rodrigo Sánchez Clariá, Gustavo L. Rossi

*Lo que ayer era inconcebible y hoy difícilmente realizable, mañana a menudo se convertirá en rutina.*  
Thomas Starzl

Durante la evolución natural de la enfermedad metastásica colorrectal se espera que más de la mitad de los pacientes desarrollen metástasis hepáticas colorrectales metacrónicas, mientras que alrededor del 20-30% de los pacientes presentarán metástasis colorrectales sincrónicas (smCRC) al momento de su diagnóstico inicial. Tradicionalmente, se consideraba que los pacientes con smCRC tenían una enfermedad más agresiva y una supervivencia peor que los pacientes con lesiones hepáticas metacrónicas. Sin embargo, algunos datos recientes sugieren que los resultados a largo plazo pueden ser comparables gracias a un enfoque personalizado, utilizando un equipo multidisciplinario que incluye avances en la atención perioperatoria y una mejora en la terapia sistémica.

La resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular del manejo de los pacientes con smCRC. La cirugía puede combinarse con técnicas de ablación percutánea o intraoperatoria según sea necesario. La secuencia óptima de tratamiento (es decir, resección del cáncer colorrectal o de las metástasis hepáticas primero) para pacientes con smCRC sigue sin determinarse debido a la escasez de evidencia de nivel 1 y la falta de definiciones claras para aplicar a pacientes con presentaciones clínicas variadas. En este sentido, las estrategias quirúrgicas han evolucionado en un esfuerzo por equilibrar los resultados oncológicos óptimos mientras se minimiza la morbilidad relacionada con la cirugía (Fig. 1).

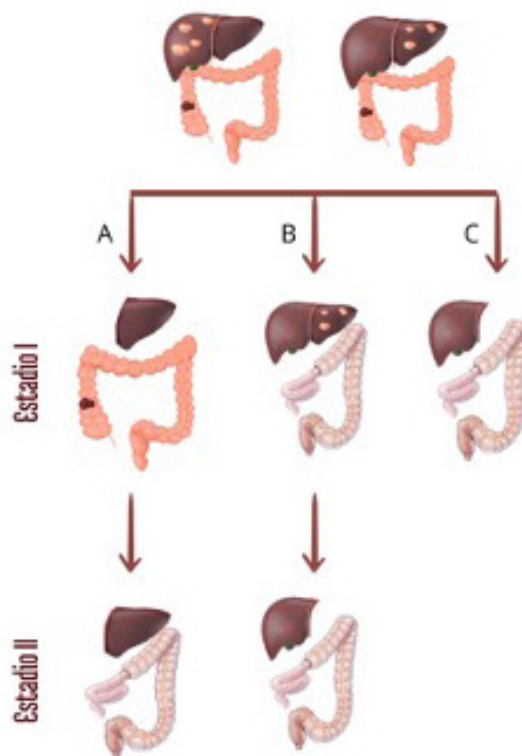
### Estrategias quirúrgicas para pacientes con smCRC

El enfoque tradicional era realizar primero la resección colorrectal para pacientes con smCRC. En este escenario, el procedimiento de la primera etapa implica la resección del tumor primario de cáncer colorrectal con quimioterapia perioperatoria o sin ella, seguido de un segundo procedimiento para la resección de las metástasis hepáticas. Este enfoque se centraba en la eliminación del tumor primario con la prevención de complicaciones del CRC primario. Sin embargo, para pacientes con una alta carga tumoral hepática, este enfoque conlleva un riesgo de progresión de la enfermedad hepática y complicaciones del procedimiento colorrectal que pueden retrasar el procedimiento hepático, lo que a su vez retrasaría el tratamiento de todos los sitios de enfermedad y la terapia con intención curativa. De hecho, las mCRC determinan el pronóstico para muchos pacientes.

En cambio, se ha defendido el enfoque de "hígado primero" también conocido como "estrategia reversa" para pacientes con enfermedad predominantemente hepática. Este enfoque consiste en terapia neoadyuvante (NAT) seguida de la resección de las metástasis hepáticas y la posterior eliminación del CRC primario (Fig. 2).

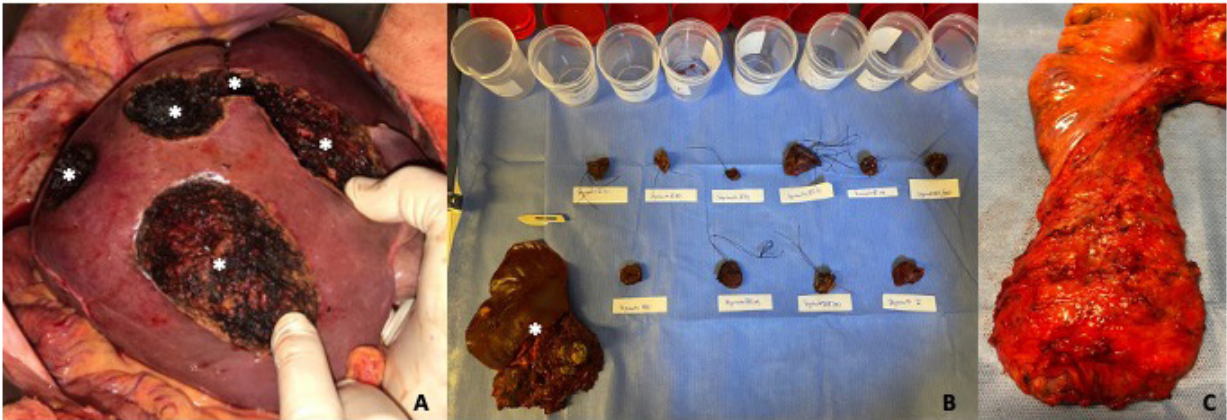
La resección simultánea (RS) de ambos, el cáncer colorrectal primario y las metástasis hepáticas, ha ganado popularidad gracias a mejoras en las técnicas quirúrgicas y la atención perioperatoria. Un enfoque simultáneo permite la eliminación tanto del cáncer colorrectal como de las metástasis hepáticas en una sola etapa, generalmente después de la administración de NAT (Fig. 3). Varios estudios retrospectivos y un reciente ensayo controlado aleatorizado han documentado que la RS es segura y eficaz para el tratamiento de pacientes seleccionados.

■ FIGURA 1



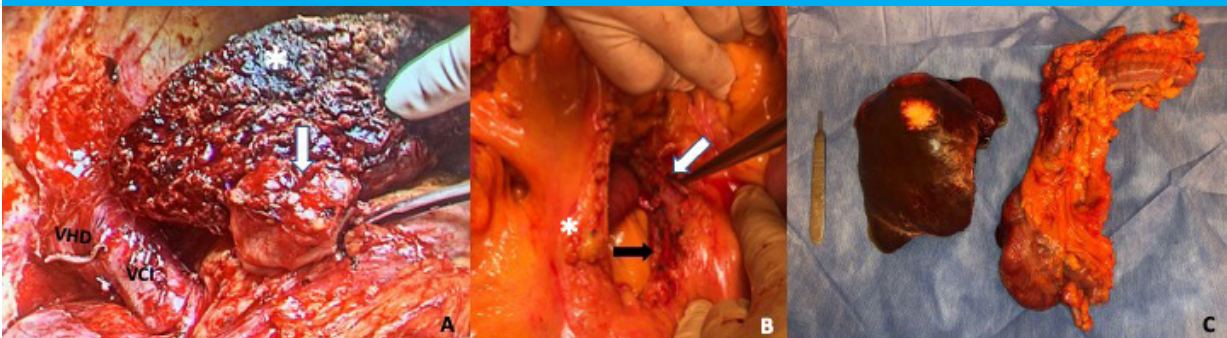
Tipos de abordajes quirúrgicos para pacientes con smCRC. A. Enfoque centrado en el hígado primero (estrategia reversa). B. Abordaje colorrectal primero. C. Resección simultánea

■ FIGURA 2



Paciente 32 años con diagnóstico sincrónico de tumor primario de recto y múltiple enfermedad metastásica hepática bilateral. Realiza 6 ciclos de FOLFOX + bevacizumab. Por elevada carga tumoral hepática se decide "estrategia reversa". A: Hepatectomía izquierda (segmentos 2, 3 y 4), con cirugía ahorradora de parénquima en hígado derecho múltiple (resección de 10 lesiones hepáticas), algunas de ellas marcadas con asterisco. B: Rotulación de cada lesión para análisis histopatológico de rutina en el HIBA; el asterisco blanco marca la pieza de resección del hígado izquierdo (segmentos 2, 3 y 4). C: El paciente realizó terapia neoadyuvante de recto que consistió en radioterapia conformada administrada durante 6 semanas con quimioterapia concomitante. Fue operado del tumor primario 10 semanas después de la cirugía hepática, realizándose una resección ultrabaja de recto con anastomosis primaria e ileostomía de protección

■ FIGURA 3



Resección simultánea de paciente con smCRC sometido a embolización portal derecha y vena hepática derecha preoperatoria, para aumentar remanente hepático futuro de los segmentos 2, 3 y 4. A: *Situs* de hepatectomía derecha ampliada con resección completa del lóbulo caudado. Superficie del borde cortado del remanente hepático hipertrofiado (asterisco), ligadura con sutura mecánica de la vena hepática derecha (VHD), la flecha blanca marca el pedículo vasculobiliar del remanente izquierdo. Se advierte la vena cava inferior (VCI) libre por resección completa de las 3 porciones del lóbulo caudado (Spiegel, proceso caudado y porción para-cava). B: Vaciamiento linfoganglionar de tipo D2; el asterisco marca la raíz del mesenterio; la flecha blanca y la pinza, la vena mesentérica superior, y la flecha negra, la arteria mesentérica superior con las respectivas ligaduras de pedículos vasculares en origen. C: La pieza quirúrgica de hepatectomía derecha y colectomía derecha extendida con vaciamiento D2

### Seguridad del abordaje simultáneo vs. abordaje por etapas

La RS presenta una morbimortalidad global estimada entre el 30 y el 50%, con complicaciones comunes, que incluyen hemorragias, fugas de bilis, infecciones, fugas anastomóticas e infecciones de herida. A pesar de la aparente complejidad del abordaje simultáneo, varios estudios retrospectivos han concluido que los enfoques simultáneo y escalonado presentan morbilidades comparables. Un metanálisis no encontró diferencias significativas en la morbilidad mayor entre ambos grupos, y una revisión más reciente indicó que los pacientes sometidos a RS tenían resultados perioperatorios y oncológicos comparables con los procedimientos escalonados. Un aspecto crítico en la estrategia simultánea es la posibilidad de fuga anastomótica, que

podría influir en los resultados a largo plazo al retrasar el inicio del tratamiento adyuvante. Algunos estudios sugieren un mayor riesgo de fuga anastomótica en pacientes sometidos a RS, posiblemente relacionado con la complejidad de estos procedimientos y la etapa avanzada de la enfermedad. Sin embargo, otros informes no han encontrado diferencias significativas en este riesgo entre enfoques simultáneos y escalonados. Un ensayo clínico aleatorizado (RCT) señaló que la RS no se asoció con resultados posoperatorios adversos y, de hecho, se relaciona con una mejora en la supervivencia a 2 años. La mortalidad general fue baja (1-5%), y las complicaciones graves tendieron a depender más de las comorbilidades del paciente y la extensión de la enfermedad que de la estrategia quirúrgica elegida. La tabla 1 muestra los resultados de morbilidad y mortalidad comparativa entre RS y por etapas de los últimos años.

## Selección de pacientes

Al seleccionar la estrategia de tratamiento más adecuada para pacientes con smCRC, es crucial evaluar las diversas ventajas y desventajas de cada enfoque. El enfoque "colorrectal primero" prioriza la extirpación del tumor primario para prevenir posibles complicaciones derivadas del cáncer primario. Sin embargo, en pacientes con una carga tumoral hepática elevada, este enfoque puede aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad hepática y retardar el procedimiento hepático debido a complicaciones derivadas de la cirugía colorrectal, lo que podría afectar la capacidad de proporcionar una terapia curativa integral.

En contraste, un enfoque hepático primero elimina el riesgo de progresión de la enfermedad hepática, y la incidencia de complicaciones y progresión tumoral relacionada con el tumor primario colorrectal suele ser baja.

Los beneficios de un enfoque simultáneo incluyen un solo anestésico general, una estancia hospitalaria más corta, un tiempo reducido para la terapia sistémica, eliminación del riesgo de progresión de la enfermedad entre etapas quirúrgicas y costos hospitalarios reducidos.

Es crucial evaluar las comorbilidades del paciente al determinar si se debe seguir un enfoque simultáneo o escalonado, ya que los factores de riesgo han estado rutinariamente asociados con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias. Un estudio entre cirujanos de América del Norte examinó la elección de un enfoque simultáneo versus escalonado y señaló que las comorbilidades del paciente fueron el factor más significativo en la toma de decisiones quirúrgicas. Además, la presencia de comorbilidades, especialmente en el contexto de una resección hepática mayor planificada, fue uno de los predictores más fuertes de complicaciones graves.

La evaluación del riesgo de mortalidad perioperatoria y complicaciones en relación con las características del paciente y la complejidad del procedimiento anticipado es esencial. Se han propuesto varias definiciones y clasificaciones para estratificar la complejidad de los procedimientos colorrectales y hepáticos. Ciertos factores como la edad avanzada, la diabetes, la clase según la Sociedad Norteamericana de Anestesiólogos y el estado funcional parcialmente dependiente se han asociado con una mayor incidencia de resección aislada del hígado o colon en comparación con la resección combinada.

■ TABLA 1

Resultados de morbilidad y mortalidad comparativa entre abordaje simultáneo y por etapas

Estudio	Diseño	País	Muestra de pacientes (simultánea vs. etapas)	Morbilidad (simultánea vs. etapas)	Mortalidad (simultánea vs. etapas)
Reddy, et al.	Retrospectivo	USA	135 vs. 475	14,1% vs. 12,5%	1% vs. 0,5%
Martin, et al.	Retrospectivo	USA	70 vs. 160	45% vs. 32%	2% vs. 2%
de Haas, et al.	Retrospectivo	Francia	55 vs. 173	11% vs. 25,4%	0% vs. 0%
Luo, et al.	Retrospectivo	China	129 vs. 276	48,1% vs. 38,5%	1,5% vs. 2%
Van der Pool, et al	Retrospectivo	Países Bajos	8 vs. 29	0% vs. 13,7%	0% vs. 0%
Mayo, et al.	Retrospectivo	Multicéntrico	329 vs. 647	11,8% vs. 11,2%	2,7% vs. 3%
Patrono, et al.	Retrospectivo	Italia	46 vs. 60	11% vs. 12%	2,2% vs. 0%
Fukami, et al.	Retrospectivo	Japón	41 vs. 22	7,3% vs. 9,1%	0% vs. 0%
Silberhumer, et al.	Retrospectivo	USA	145 vs. 53	15% vs. 19%	0% vs. 0%
Alexandrescu, et al.	Retrospectivo	Rumania	234 vs. 66	41% vs. 31,8%	3,8% vs. 3%
Le Souder, et al.	Retrospectivo	Canadá	28 vs. 127	28,5% vs. 15,7%	3,6% vs. 0%
Bogach, et al.	Retrospectivo	Canadá	442 vs. 776	28% vs. 23%	6% vs. 1%
Nitsche, et al	Retrospectivo	Alemania	68 vs. 42	No reportada	2% vs. 3%
Valdimarsson, et al.	Retrospectivo	Suecia	160 vs. 337	52% vs. 36%	0% vs. 0%
Boudjema, et al.	RCT	Francia	39 vs. 46	49% vs. 46%	7,4% vs. 3,2%
Endo, et al.	Retrospectivo	Internacional	290 vs. 352	19,3% vs. 8,2%	3,5% vs. 1,7%
Wu, et al.	Retrospectivo	China	512 vs. 1057	34,1% vs. 30%	0,9% vs. 0,4%

RCT, ensayo clínico aleatorizado.

La extensión de la resección hepática y la complejidad de la resección colorrectal son predictores de complicaciones posoperatorias importantes. Un consenso de EGOSLIM señaló que las resecciones mayores del hígado ( $\geq 3$  segmentos) y/o las resecciones colorrectales complejas deben evitarse debido al riesgo de aumento de la mortalidad y morbilidad posoperatoria. Esto destaca la importancia de la selección cuidadosa de pacientes y la discusión multidisciplinaria antes de proceder con cualquier resección hepática importante y resección colorrectal de alto riesgo.

### Enfoque basado en equipos

La implementación de RS plantea preguntas fundamentales sobre si debe ser llevada a cabo por equipos quirúrgicos especializados en cirugía coloproctológica y hepatobiliar. Cada enfoque presenta múltiples ventajas. Por ejemplo, un enfoque que involucre a dos equipos podría proporcionar la combinación de las experiencias de cada grupo, al tiempo que reduce la fatiga durante intervenciones prolongadas. A su vez proporciona un conocimiento más profundo de los aspectos técnicos y oncológicos tanto del tumor primario como de las metástasis hepáticas, permitiendo la toma rápida de decisiones intraoperatorias basadas en la evolución de la operación y la mejor evidencia disponible. La elección entre la gestión por un solo equipo o múltiples equipos a menudo está influenciada por la práctica institucional, las directrices nacionales y/o las políticas locales de la sociedad o del Equipo de Tumores Multidisciplinario.

Un estudio europeo multicéntrico intentó evaluar el impacto de un equipo frente a dos equipos para pacientes con smCRC sometidos a RS. Aunque la cirugía con dos equipos tuvo un tiempo operatorio más largo, no se observaron diferencias en cuanto a la probabilidad de resección R0 tanto para el cáncer colorrectal como para las metástasis hepáticas, así como en el número de ganglios linfáticos recuperados. La morbilidad general (30,3% un equipo vs. 31,6% dos equipos) y la mortalidad (0,6% en ambos grupos) fueron comparables; tampoco hubo diferencia en la supervivencia global.

### Resultados oncológicos a largo plazo

Realizar una comparación precisa de los resultados a largo plazo asociados con procedimientos simultáneos y escalonados resulta difícil. Algunos datos han demostrado resultados de supervivencia similares en relación con un enfoque simultáneo versus cirugía por etapas.

Solo un pequeño número de estudios prospectivos comparan estos enfoques. CoSMIC fue un estudio prospectivo de cohorte de inicio que incluyó a 125

pacientes. La supervivencia global fue comparable entre ambos grupos. El ensayo METASYNC es el único ensayo aleatorizado publicado que compara resultados entre pacientes que tuvieron un enfoque simultáneo con el enfoque centrado en el intestino. La proporción de pacientes que experimentaron una complicación perioperatoria importante no difería entre los grupos (49% vs. 46%,  $P = 0,70$ ), y la incidencia de una resección R0 fue similar tanto para resecciones del tumor primario como de las metástasis. Después de 2 años, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron mejores entre los pacientes que se sometieron a una RS en comparación con la resección por etapas ( $P = 0,05$ ). Sin embargo, se deben considerar varias limitaciones al interpretar los resultados de este ensayo, ya que incluyó un tamaño muestral relativamente pequeño a pesar de un período de reclutamiento de 10 años, lo que limitó el poder estadístico. Debido al largo período de reclutamiento, las mejoras en quimioterapia, imágenes y técnicas quirúrgicas pueden haber cambiado con el tiempo. Al igual que en otros estudios retrospectivos, hubo una significativa heterogeneidad en la ubicación del CCR primario y la carga tumoral metastásica. No se proporcionó información sobre el tipo y el uso del tratamiento perioperatorio, ni sobre la biología de los tumores primarios.

### Experiencia del Hospital del Italiano de Buenos Aires

El Hospital Italiano de Buenos Aires es un centro pionero desde hace más de 35 años en esta estrategia quirúrgica, con una casuística de 385 pacientes operados mediante RS, y datos que se comparan favorablemente con las series anteriormente descritas. A continuación, se presentan los resultados del abordaje simultáneo en general dividido en 2 períodos. Este análisis es puramente descriptivo debido a las variaciones del manejo multidisciplinario de esta patología con los años.

Período 1982-2006: incluye 185 pacientes. La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días (rango 4-24 días), con un tiempo operatorio medio de 4 h (rango 2-8 h). Se realizaron 42 hepatectomías mayores (24,3%). La tasa de morbilidad global fue de 20,5%. Hubo dos muertes posoperatorias (tasa de mortalidad 1,08%) dentro de los 30 días posteriores a la intervención quirúrgica. La sobrevida general a 3 y 5 años fue del 60,1% y 36,1%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años fue del 37,7% y 26,5%, respectivamente.

Período 2007-2022: incluye 200 pacientes. La mediana de estancia hospitalaria fue de 6 días (rango 3-25 días). Se realizaron 53 hepatectomías mayores (26,5%). La tasa de morbilidad global fue de 34,3%. Hubo 4 muertes posoperatorias (tasa de mortalidad 2%) dentro de los 30 días posteriores a la intervención

quirúrgica. La sobrevida general a 3 y 5 años fue del 65,6% y 39,4%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 y 5 años fue del 41,1% y 28,3%, respectivamente.

### Metástasis sincrónicas y cáncer de recto

La cirugía para el cáncer de recto bajo es más compleja, requiere más tiempo quirúrgico y tiene una mayor recurrencia local y una tasa de complicaciones más alta, especialmente en relación con las tasas de fuga anastomótica, en comparación con la cirugía de colon. En la actualidad, hay datos limitados disponibles para la cirugía simultánea en pacientes con cáncer de recto en estadio IV. Capussotti y cols. describieron por primera vez una serie de 32 pacientes con metástasis hepáticas con origen en recto bajo localmente avanzado sometidos a resección simultánea, demostrando una morbilidad del 36% y una mortalidad del 2,8% (una embolia pulmonar). Los resultados oncológicos de sobrevida global y libre de enfermedad a 5 años fueron del 59,3% y 25%, respectivamente.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

El abordaje del Hospital Italiano para estos casos implica discusión en una reunión del equipo multidisciplinario. Los criterios para recibir radioterapia en recto (CRT) incluyen tumores a 10 cm o menos del margen anal, tumores de recto cT3(c-d)-T4 N0-2 o aquellos con compromiso del esfínter. La CRT neoadyuvante consistió en radioterapia conformada administrada durante 6 semanas con una dosis total de 50,4 Gy en 28 fracciones, con quimioterapia de fluoropirimidina concomitante. La CRT de corta duración consiste en 5 Gy en cinco fracciones. Los criterios para la quimioterapia de conversión incluyeron enfermedad hepática limítrofe o irresecable, independientemente del tumor rectal. La quimioterapia consiste en una combinación de 5-FU, leucovorina (LV) y oxaliplatino. En algunos casos, se agregó irinotecán (como tratamiento de segunda línea) y terapia biológica (en pacientes con enfermedad hepática avanzada). Cetuximab se empleó en tumores tipo KRAS Wild-type o bevacizumab en tumores con mutación KRAS. La quimioterapia adyuvante se administró rutinariamente en todos los casos.

Para el análisis de los resultados incluimos una población de 48 pacientes con tumores rectales medianos y bajos con metástasis hepáticas sincrónicas tratados de manera multidisciplinaria en el Hospital Italiano de Buenos Aires. La mediana de ciclos de quimioterapia neoadyuvante fue de 3 (1-8). La mayoría de los pacientes (15 de 19) recibieron quimioterapia basada en oxaliplatino, mientras que 3 recibieron quimioterapia

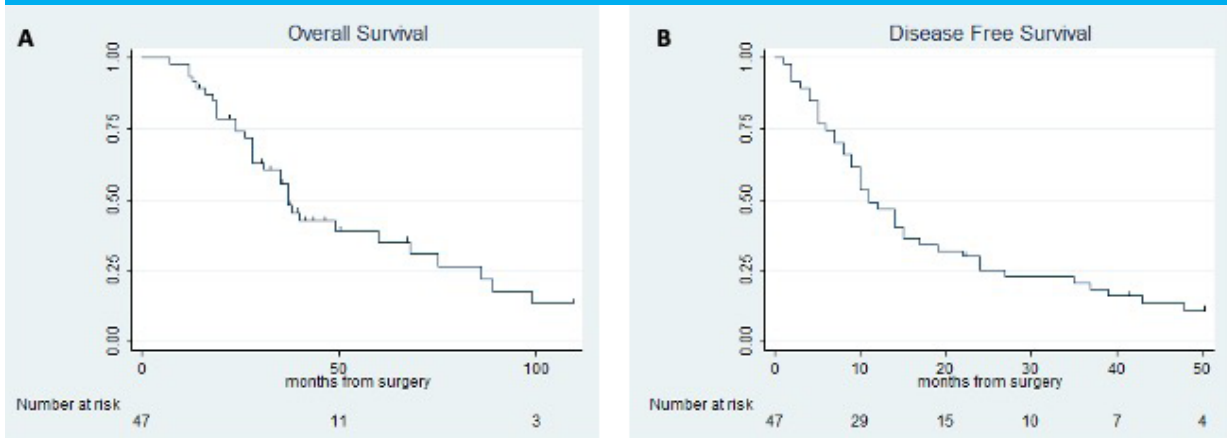
basada en irinotecán. Bevacizumab o cetuximab se administraron como medicamentos adicionales a 8 de los 19 pacientes. De los 20 pacientes que se sometieron a radioterapia preoperatoria, 2 recibieron un curso corto de 2500 Gy, 16 completaron un curso largo de 5040 Gy y 2 completaron un curso largo de 3960 Gy y 4680 Gy. Resultados posoperatorios: la tasa de mortalidad a los 90 días fue del 2% (n=1). Este paciente desarrolló insuficiencia hepática aguda poshepatectomía derecha y falleció 10 días después de una resección simultánea de recto y hepatectomía derecha. Nueve pacientes (18,7%) experimentaron complicaciones graves (grados III y IV). Se confirmó fuga anastomótica en 2 casos (4%) después de resecciones anteriores bajas (sin ostoma derivativo) y ultrabajas (con ostoma derivativo) asociadas con hepatectomías menores y mayores, respectivamente. Catorce pacientes (29,2%) se sometieron a una resección hepática mayor (> de 3 segmentos) y 3 (6,3%) de ellos tenían un tumor rectal de alto riesgo (cT3c-d o T4 o N2). En comparación con los que se sometieron a resecciones hepáticas menores, no hubo una diferencia significativa en la morbimortalidad posoperatoria en el grupo de resección mayor (p=0,005). Toxicidad: 8 (40%) de los 20 pacientes que recibieron quimiorradiación neoadyuvante desarrollaron toxicidad de radioterapia de grado 2 (n=6) y grado 3 (n=2). Todos desarrollaron problemas gastrointestinales y genitourinarios de grado 1 o 2. Dos experimentaron epitelitis de grado 3 y mucositis de grado 3. En cuanto a la toxicidad de la quimioterapia neoadyuvante, 3 (16%) de los 19 pacientes desarrollaron toxicidad de grado 3 (gastrointestinal, neurológica y mucositis).

Supervivencia: el tiempo mediano de seguimiento fue de 43 meses. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años fue del 94%, 55,6% y 35%, respectivamente. La mediana de supervivencia global fue de 60,6 meses. La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 47%, 21% y 11%, respectivamente, con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 27,5 meses (Fig. 4). La recurrencia pélvica ocurrió en 3 pacientes (6,2%) después de 60, 48 y 42 meses de la cirugía simultánea. La recurrencia hepática se observó en 24 pacientes, de los cuales 8 tenían un margen de resección R1 en la muestra hepática.

Factores pronósticos: ninguna de las variables analizadas (nivel de CEA, tamaño y número de metástasis, margen de resección hepática, quimioterapia neoadyuvante, estadio primario, complicaciones posoperatorias) mostró un efecto estadísticamente significativo en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad. En el análisis univariable de factores de riesgo asociados con la morbilidad, la transfusión sanguínea fue el único factor de riesgo con un aumento significativo en la morbilidad (p=0,03).

*Agradecimiento: A Pedro Uad y Martina Reyero por la confección de la figura 1.*

■ FIGURA 4



Supervivencia global (A) y libre de enfermedad (B) de 48 pacientes después de resecciones rectales y hepáticas simultáneas tratados por el equipo multidisciplinario del Hospital Italiano de Buenos Aires

## Bibliografía

- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;239(6):818-25.
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729-41. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>.
- Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: A prospective, open-label, randomized, controlled trial. *Ann Surg.* 2021;273(1):49-56.
- Cassese G, Cherkaoui Z, Navarro F, Pessaux P. Comment on: simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(1):131-3. <https://doi.org/10.21037/hbsn-2021-5>.
- Chan AKC, Mason JM, Baltatzis M, Siriwardena AK, CoSMIC Collaborators. Management of colorectal cancer with synchronous liver metastases: an inception cohort study (CoSMIC). *Ann Surg Oncol.* 2022;29(3):1939-51.
- de Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C, Quintana GO, Bonadeo F, Pekolj J, et al. Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases. *World J Surg.* 2010;34(9):2133-40. doi: 10.1007/s00268-010-0654-6. PMID: 20532766.
- de Santibañes E, Lassalle FB, McCormack L, Pekolj J, Quintana GO, Vaccaro C, Benati M. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg.* 2002;195(2):196-202.
- Fusai G. Combined resections for synchronous colorectal liver metastases: are two teams better than one? *World J Surg.* 2021;45(11):3436-7. <https://doi.org/10.1007/s00268-021-06291-1>.
- Machairas N, de Santibañes M, Dorovinis P, Frampton AE. Simultaneous resection of synchronous colorectal liver metastases: a promising alternative to staged resections. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2021;10(5):720-3. <https://doi.org/10.21037/hbsn-21-210>.
- Machairas N, Di Martino M, Primavesi F, Underwood P, de Santibañes M, Ntanasis-Stathopoulos I, et al. Simultaneous resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases: current state-of-the-art. *J Gastrointest Surg.* 2024;28(4):577-86.
- Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 2006;93(7):872-8. <https://doi.org/10.1002/bjs.5346>.
- Nicolás M, Czerwonko M, Ardiles V, Sánchez Clariá R, Mazza O, de Santibañes E, et al. Laparoscopic vs open liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of surgical margin status and survival. *Langenbecks Arch Surg.* 2022;407(3):1113-9. doi: 10.1007/s00423-021-02396-2. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34988643.
- Ratti F, Serenari M, Zanella M, Fuks D, Rottoli M, Masetti M, et al. Team strategy optimization in combined resections for synchronous colorectal liver metastases. A comparative study with bootstrapping analysis. *World J Surg.* 2021;45(11):3424-35.
- Siriwardena AK, Serrablo A, Fretland ÅA, Wigmore SJ, Ramia-Angel JM, Malik HZ, et al. The multi-societal European consensus on the terminology, diagnosis and management of patients with synchronous colorectal cancer and liver metastases: an E-AHPBA consensus in partnership with ESSO, ESCP, ESGAR, and CIRSE. *HPB (Oxford)* 2023;25(9):985-99.
- Stureson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, Eriksson S, Nilsson JH, Syk I, et al. Liver- first strategy for synchronous colorectal liver metastases - an intention-to-treat analysis. *HPB (Oxford)* 2017;19(1):52-8. <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2016.10.005>.
- Wanis KN, Buac S, Linecker M, Ardiles V, Tun-Abraham ME, Robles-Campos R, et al. Patient Survival After Simultaneous ALPPS and Colorectal Resection. *World J Surg.* 2017;41(4):1119-25. doi: 10.1007/s00268-016-3818-1. PMID: 27837237.
- Wisneski AD, Jin C, Huang CY, Warren R, Hirose K, Nakakura EK, et al. Synchronous versus metachronous colorectal liver metastasis yields similar survival in modern era. *J Surg Res.* 2020;256:476-85. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.06.038>.

## Evaluación y evolución de los márgenes de resección quirúrgica hepática

Gabriel Cervantes y Emilio Quiñonez

*Innovación es la aceptación del fracaso y de la persistencia.*  
Thomas Starzl

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas ha surgido como un pilar terapéutico fundamental en el abordaje de pacientes con cánceres metastásicos de diversas etiologías, brindando la oportunidad de controlar la enfermedad, prolongar la supervivencia e incluso alcanzar la remisión completa. Sin embargo, el éxito de esta intervención está intrínsecamente ligado a una selección meticulosa de los pacientes y a la habilidad de los cirujanos para alcanzar márgenes de resección óptimos, asegurando la erradicación total de las células neoplásicas y minimizando el riesgo de recurrencia local.

Los objetivos primarios posresección hepática incluyen la obtención de márgenes libres (R0) y la preservación de la función hepática remanente. No obstante, para alcanzar resecciones R0, frecuentemente se requieren abordajes técnicamente desafiantes. Se han documentado también resecciones R1, caracterizadas por márgenes macroscópicos claros, pero con evidencia de márgenes microscópicos positivos. Además, los avances en terapias sistémicas han ampliado el espectro de pacientes para un enfoque quirúrgico agresivo, lo que representa un

desafío adicional para los cirujanos hepatobiliares.

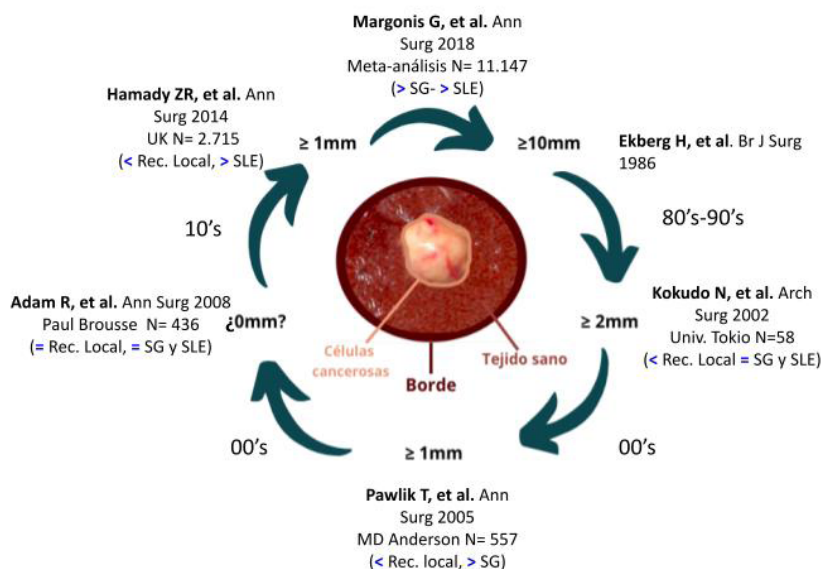
La ejecución de cirugía hepática sin una estrategia de preservación del parénquima conlleva riesgos significativos para la supervivencia del paciente debido a la eventual aparición de insuficiencia hepática posoperatoria.

En la cirugía hepática contemporánea, la utilización de la ecografía intraoperatoria es un pilar fundamental para la estadificación de la enfermedad hepática y la orientación durante la resección.

La ecografía no debe ser relegada en detrimento de otras modalidades de imagen preoperatorias, dado que proporciona una representación tridimensional precisa de las relaciones entre el tumor y las estructuras vasculobiliares intrahepáticas, permitiendo la resección de manera precisa.

En este apartado, abordaremos los conceptos relacionados con los márgenes de resección en la cirugía de metástasis hepáticas, revisando la importancia de los márgenes adecuados en la oncología quirúrgica y examinando las estrategias y técnicas para maximizar la precisión de la resección y minimizar el riesgo de resultados adversos (Fig. 1).

■ FIGURA 1



Evolución de los márgenes de resección

## Metástasis de cáncer colorrectal

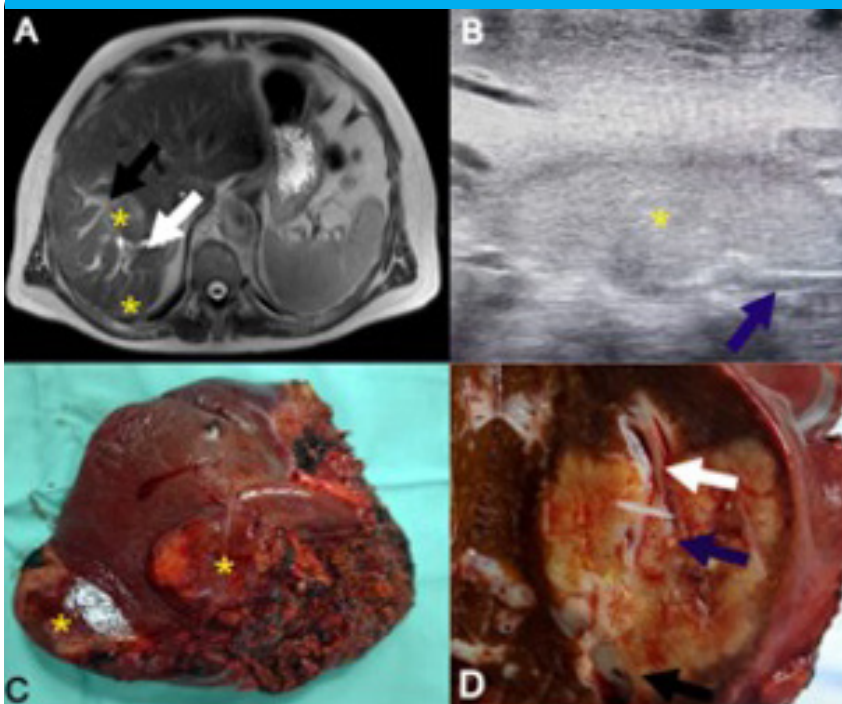
El abordaje quirúrgico de las metástasis hepáticas colorrectales (mCRC) se erige como la principal opción para obtener resultados positivos a largo plazo, con tasas de supervivencia a 5 años que superan el 50% en pacientes cuidadosamente seleccionados. En el pasado, la incapacidad para alcanzar márgenes de resección amplios se consideraba una contraindicación para la intervención quirúrgica, lo que limitaba la realización de resecciones extensas. No obstante, en la actualidad, se ha dedicado un considerable esfuerzo para optimizar la seguridad y eficacia de la cirugía hepática, mediante una filosofía de preservación del parénquima hepático, en consonancia con los avances en técnicas quirúrgicas y la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad metastásica hepática.

La preservación óptima del parénquima hepático no solo conlleva una disminución en la incidencia de disfunción hepática posoperatoria, sino también incrementa la factibilidad de una posterior resección en caso de recurrencia (observada en el 70% de los pacientes). Diversas técnicas han sido desarrolladas para favorecer las resecciones con conservación del parénquima: en primer lugar, se ha destacado la capacidad de separar las lesiones metastásicas de los principales vasos intrahepáticos, siempre y cuando se excluya la infiltración. La resección de los pedículos portaes debe considerarse solo en presencia de infiltración o dilatación del conducto biliar en sentido distal (Fig. 2).

En segundo lugar, se han identificado y empleado los vasos comunicantes entre las venas hepáticas principales para asegurar un flujo de salida adecuado al parénquima hepático. A pesar de que los hallazgos de las imágenes preoperatorias podrían sugerir la permeabilidad de las venas comunicantes, esta se confirma definitivamente mediante el análisis de flujo de color utilizando ecografía intraoperatoria.

En 1985, Ekberg y cols. propusieron un ancho de margen de resección de 1 cm. Sin embargo, en 2005, Pawlik y cols. describieron que no se observaron diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes con un margen de 1-4 mm, 5-9 mm o mayor de 10 mm. Esto indica que un margen inferior a 1 cm no debe considerarse como una contraindicación para la resección. Desde entonces, se ha reconocido que una resección con un margen de al menos 1 mm es el estándar para las metástasis colorrectales. El mecanismo subyacente detrás de un margen de 1 mm radica en que las micrometástasis suelen ocurrir predominantemente dentro de 2-4 mm alrededor del tumor, especialmente dentro de 1 mm. Por lo tanto, un margen superior a 1 mm se clasifica como resección R0, mientras que un margen inferior a 1 mm se clasifica como resección R1. Los pacientes con múltiples sitios de recurrencia local fueron clasificados como resección R1 si al menos un área de resección presentaba un margen menor de 1 mm. Aun así existe la idea de que se debería evitar la resección R1, la adopción de una política quirúrgica agresiva frente a las mCRC ha dado lugar a tasas de resección

■ FIGURA 2



Paciente con metástasis colorrectal (mCRC) localizada en el lóbulo hepático derecho. A: imagen de resonancia magnética mostrando las mCRC (\*) junto con la afectación de la vena suprahepática derecha (flecha negra) y la dilatación de la vía biliar (flecha blanca). B: ecografía intraoperatoria revelando invasión tumoral en la vena porta derecha (flecha azul). C: imagen de la pieza de hepatectomía derecha, D: se evidencia la invasión tumoral en la vía biliar (flecha blanca), la vena porta derecha (flecha azul) y la vena suprahepática derecha (flecha negra)

R1 que oscilan entre el 10 y el 30%. La citorreducción tumoral (cirugía R2) no desempeña ningún papel en el tratamiento de este tipo de metástasis.

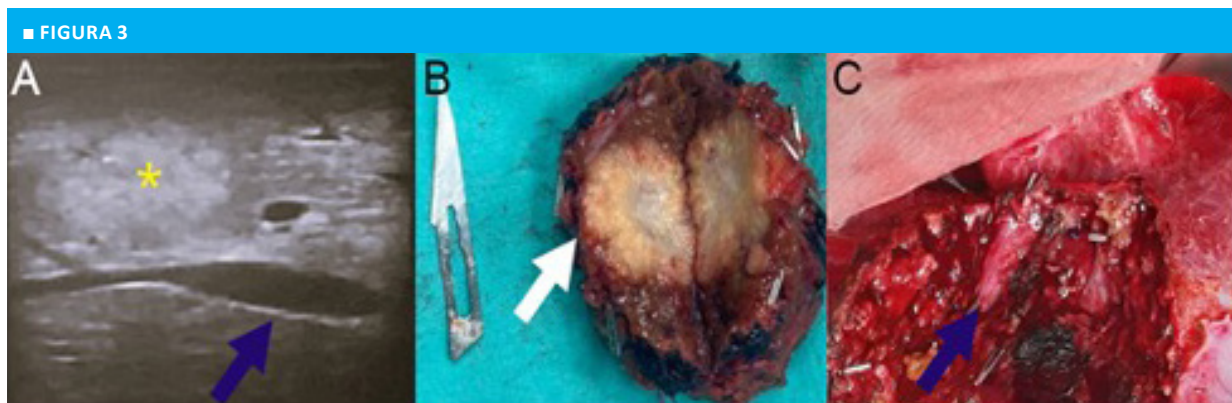
Las resecciones R1 se han categorizado de la siguiente forma:

- **Resección R1 vascular (R1Vasc):** en este tipo de resección, el tumor pudo ser liberado de los pedículos glissonianos de segundo orden o de las venas hepáticas dentro de los últimos 4 cm antes de su confluencia con la vena cava inferior. El tumor queda expuesto exclusivamente en la extensión del vaso (Fig. 3). La técnica de desprendimiento vascular fue descrita por primera vez en 2005 por Torzilli y cols., en la cual, basándose en la ecografía intraoperatoria, se logró preservar los vasos intrahepáticos principales en contacto con los tumores hepáticos. Esto redujo la necesidad de realizar hepatectomías mayores y optimizó la resecabilidad en pacientes con múltiples mCRC bilobares. Este enfoque ha sido cada vez más adoptado y actualmente se realiza de manera rutinaria en aproximadamente el 25% de los pacientes. El margen R1 vascular significó un control local similar al de las resecciones R0, confirmando la hipótesis de que los vasos restringen la propagación del tumor.
- **R1 parenquimatoso (R1Par):** En este tipo de resección, el tumor queda expuesto a lo largo del plano de transección. A pesar del mayor riesgo de recurrencia local, se ha cuestionado el impacto de la cirugía R1 en los resultados a largo plazo. En la literatura, la recurrencia local rara vez ha sido el único sitio metastásico y, cuando ha ocurrido de manera aislada, ha sido resecable en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se observó que los pacientes sometidos a resección R1Par tuvieron una supervivencia dos veces menor en comparación con el grupo R0. Aún no se ha aclarado si la resección R1Par es un factor pronóstico desfavorable o si refleja una biología tumoral agresiva; sin embargo, debe evitarse siempre que sea posible.

Con el desarrollo de técnicas quirúrgicas y regímenes de quimioterapia más eficaces, el estándar de margen de 1 mm también ha sido cuestionado en los últimos años. Se ha observado que márgenes submilimétricos (0,1-0,9 mm) pueden proporcionar una tasa de supervivencia anual de alrededor del 20%, la cual es significativamente superior a los resultados obtenidos mediante quimioterapia paliativa. Esto representa la única oportunidad de obtener una resección radical para lesiones de gran tamaño o con localización desfavorable.

En ciertos casos, el compromiso vascular implica una invasión del vaso por parte de la mCRC, que impide la separación incluso luego de un tratamiento efectivo de quimioterapia. En el caso de que el vaso principal infiltrado sea una vena hepática, esta opción no debe considerarse como irreseccable. Se ha demostrado la factibilidad de la reconstrucción de una vena hepática infiltrada para preservar el parénquima y ampliar el futuro remanente hepático, aunque esto conlleva altas tasas de morbilidad y mortalidad. Este escenario, aunque poco común, sigue siendo un desafío. Un problema crucial es la dificultad para determinar si las metástasis están infiltradas en la pared vascular durante el intraoperatorio. Por lo tanto, en estas situaciones, a menudo se llevan a cabo resecciones y reconstrucciones vasculares complejas o incluso hepatectomías extensas para garantizar una resección R0, lo que deriva en una considerable pérdida de parénquima hepático sano y mayores tasas de morbilidad y mortalidad. Como hemos mencionado, las estrategias de resección vascular R1, que implican el desprendimiento del tumor de los vasos principales sin la resección de la pared vascular, han captado la atención como una alternativa.

El avance continuo de las innovaciones quirúrgicas, como la exclusión vascular hepática total, derivaciones portosistémicas (*shunts*) y la resección hepática *ex vivo*, junto con los nuevos regímenes de quimioterapia, ha permitido la realización de resecciones hepáticas



Lesión mCRC única en segmento VII-VIII. A: ecografía intraoperatoria mCRC (\*) en contacto con vena suprahepática derecha (flecha azul). B: borde de sección de pieza operatoria (flecha blanca) con margen tumoral en contacto con la superficie de corte (R1 vascular). C: vena suprahepática derecha (flecha azul) expuesta luego de la resección

combinadas con las venas hepáticas (VH) y vena cava inferior (VCI). Esto ha ampliado la elegibilidad de los pacientes para la cirugía, respaldado por datos clínicos cada vez más alentadores. Sin embargo, la escasez de artículos publicados sobre este tema y el número limitado de pacientes analizados dificultan la obtención de conclusiones definitivas sobre la eficacia de este procedimiento.

La mayoría de los datos disponibles provienen de informes de casos o series pequeñas que resaltan las innovaciones quirúrgicas, mientras que los resultados a largo plazo y los aspectos oncológicos aún requieren más estudios para esclarecerse. En la revisión realizada por Serradilla y cols., que incluyó el mayor número de pacientes con resección combinada de hígado y VCI para mCRC descrito hasta la fecha, se proporciona evidencia clara del valor de esta técnica quirúrgica. Considerando la complejidad de las técnicas de resección de la vena cava en comparación con una resección hepática estándar, la tasa de mortalidad posoperatoria fue del 4,6%. La supervivencia a 5 años osciló entre el 7 y el 51%. Dado que no existe otra terapia alternativa eficaz para estos pacientes, el resultado es aceptable y comparable con las tasas descritas. En ausencia de estudios prospectivos aleatorizados, que son difíciles de llevar a cabo, la resección de la VCI parece segura y factible en centros con experiencia. El tipo de reconstrucción de la VCI depende del grado de afectación. Por lo general, si se reseca una pared menor a 2 cm, se realiza una sutura directa de la VCI. Cuando la afectación vascular es mayor de 2 cm se suele utilizar un parche (*graft*) autólogo o sintético para evitar la estenosis (Fig. 4).

Finalmente, cuando la infiltración es de al menos la mitad de la circunferencia, se requiere el reemplazo de la VCI. La reconstrucción venosa de los vasos hepáticos es una herramienta más en el arsenal terapéutico de las mCRC, que se suma al enfoque de R1 vascular y la cirugía preservadora de parénquima.

A medida que los avances en la técnica quirúrgica y la quimioterapia preoperatoria han ampliado las indicaciones quirúrgicas para la mCRC, se ha cuestionado el beneficio de una resección R0. La tendencia actual refleja que la biología tumoral de las mCRC tiene un mayor impacto en el pronóstico que el estado del margen quirúrgico.

Los pacientes con diferente comportamiento biológico tienen diferentes patrones de crecimiento y, por lo tanto, una anatomía marginal diferente. El patrón infiltrativo presenta márgenes tumorales mal definidos, mientras que el patrón expansivo, con bordes mejor definidos y desplazamiento de tejidos circundantes. El patrón de crecimiento capsulado se caracteriza por la presencia de una cápsula fibrosa que separa el parénquima hepático de las células tumorales, siendo el subtipo de mejor pronóstico. Teniendo en cuenta los patrones de crecimiento, Viganò y cols. evaluaron el

riesgo de recurrencia local y el margen quirúrgico. En el caso de un margen R1Par, la tasa de recurrencia local fue alta independientemente del patrón de crecimiento (29%). En los grupos R1Vasc y R0, el riesgo de recurrencia local fue mayor en el grupo infiltrativo (R1Vasc: 29% vs. 4%; R0: 11% vs. 4%). Se concluye que el patrón de crecimiento es un predictor independiente de recurrencia local, y se sugiere un margen quirúrgico más amplio de 1 mm, ya que las resecciones R1Vasc y R0 podrían ser insuficientes en mCRC de comportamiento agresivo. Estos resultados concuerdan con los de Hu y cols., quienes describen una mayor aparición de micro-metástasis en la cercanía del margen en tumores con patrón de crecimiento invasivo. Por lo tanto, un margen submilimétrico puede ser aceptable solamente en pacientes con buen comportamiento biológico.

La mayoría de las metástasis hepáticas colorectales (mCRC) se caracterizan por la presencia de mutaciones genéticas específicas que provocan inestabilidad cromosómica y microsatelital. Las mutaciones más comunes incluyen APC, TP53, KRAS, BRAF, PIK3CA y NRAS. La incidencia variable de mutaciones de KRAS en diferentes cohortes de estudio podría explicar por qué muchos investigadores se han manifestado a favor de las resecciones R0, mientras que otros han cuestionado su impacto pronóstico. En un estudio multicéntrico publicado por Rhaïem y cols., se analizó el pronóstico del gen KRAS en 593 pacientes con metástasis hepáticas colorectales. Aquellos con mutación KRAS mostraron una biología tumoral más agresiva, con una supervivencia más corta (40 vs. 60 meses) y una menor supervivencia libre de enfermedad (15 vs. 21 meses) después de la resección hepática.

A su vez, el margen de resección (R0 o R1) no influyó en los resultados oncológicos. En el análisis multivariable, el único predictor de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia general fue la ubicación del tumor primario. En los tumores KRAS de tipo salvaje, la resección R0 se asoció con una supervivencia más prolongada (74 vs. 45 meses) y una mayor supervivencia libre de enfermedad (30 vs. 17 meses), datos que fueron confirmados en el análisis multivariado. Curiosamente, la resección vascular R1 se asoció con una mayor tasa de recurrencia en tumores KRAS de tipo salvaje (14,6%) que en los KRAS mutados (2%). Estos resultados enfatizan la importancia de la biología tumoral y la agresividad del KRAS mutado en mCRC, que supera el impacto pronóstico del ancho del margen quirúrgico.

### Metástasis de tumores neuroendocrinos

Más de un tercio de los pacientes con tumores neuroendocrinos (NET) presentan enfermedad a distancia, siendo el hígado el sitio más común de metástasis.

El tratamiento de los NET debe abordar múltiples modalidades disponibles según el sitio primario, la extensión de la enfermedad y las características del tumor.

Estas opciones de tratamiento incluyen resección y citorreducción hepática, terapias no quirúrgicas dirigidas al hígado y terapias sistémicas. Las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos son expansivas, empujan el parénquima hepático a un lado a medida que crecen y pueden enuclearse, ya que no son invasivas como otros tipos de metástasis.

Con respecto al margen de resección, algunas series sugieren que una resección más completa se asocia con una mejor supervivencia libre de progresión. En una primera instancia del estudio de esta entidad se describió a la resección completa (R0) con una supervivencia más prolongada en comparación con la resección incompleta. Sin embargo, en otros estudios, el estado del margen no mostró una asociación clara con la supervivencia. La Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) recomienda la citorreducción quirúrgica incluso cuando no se puede obtener una resección completa, ya que eliminar la mayor parte de la enfermedad macroscópica puede mejorar los síntomas y prolongar la supervivencia. Esto generó un cambio de enfoque, destacando que el objetivo principal de la resección debe ser controlar, más que eliminar la enfermedad. En lugar de realizar resecciones hepáticas formales importantes, se deben utilizar procedimientos que preserven el parénquima cuando sea posible. Las terapias sistémicas y dirigidas al hígado pueden ser beneficiosas en pacientes que no son candidatos a cirugía.

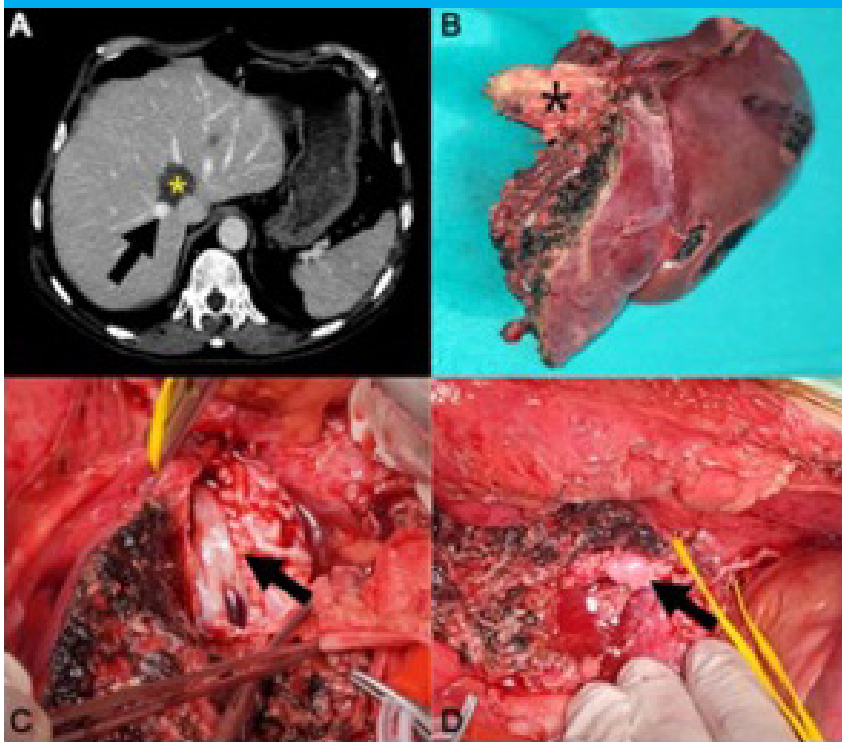
### Metástasis no colorrectales no neuroendocrinas

Aún debe aclararse el número de resecciones hepáticas para metástasis no colorrectales no neuroendocrinas, principalmente por la escasez y la baja calidad de la evidencia informada en la literatura. Alguna evidencia reciente mostró un aumento progresivo en los procedimientos hepáticos realizados para este tipo de metástasis, con resultados posoperatorios alentadores. Sin embargo, aún no está definido qué grupo de pacientes alcanzarían mayor beneficio con la cirugía, y, más aún, no puede determinarse el verdadero papel del margen quirúrgico en estas técnicas.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

Este análisis tuvo como objetivo comparar el margen quirúrgico, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con resecciones oncológicas por metástasis colorrectales, según el tipo de abordaje quirúrgico realizado (abierto vs. laparoscópico) en un período de 10 años. Solo fueron incluidos los pacientes que cumplieron nuestros criterios de inclusión institucional para abordaje mínimamente invasivo (resecabilidad inicial, tamaño del tumor  $\leq 5$  cm, número de metástasis  $\leq 3$ , sin enfermedad bilobar, ausencia de metástasis extrahepáticas). A su vez se realizó una puntuación de propensión (*PS-propensity score*) para ajustar los resultados. De una cohorte inicial de 263 pacientes operados por mCRC, la resección hepática abierta se realizó en 237 pacientes y la resección laparoscópica en 26 pacientes. De las 237 resecciones convencionales, solo 56 presentaron criterios similares a la resección laparoscópica. En el análisis patológico final, el margen de resección fue encontrado positivo (R1) en 5 pacientes con cirugía abierta y 2 pacientes con cirugía laparoscópica. En el análisis crudo y ajustado por PS, la cirugía laparoscópica no aumenta el margen positivo, probabilidades (OR: 0,85; IC del 95%: 0,15-4,7,  $p = 0,852$ , OR ajustado: 1,21, IC 95%: 0,18-8,2,  $p = 0,842$ ). De estos 7 pacientes totales, 4 tenían márgenes vasculares positivos (R1 vascular) y 3 márgenes parenquimatosos positivos. La tasa de supervivencia global a 1 y 3 años para el abordaje abierto fue del 92% y 77%, respectivamente y para el grupo de resección laparoscópica fue del 96% y 75%, respectivamente ( $p = 0,739$ ). El riesgo de muerte fue similar en ambos grupos, incluso después de ajustar por PS (HR 0,72, IC del 95%: 0,28,  $p = 0,506$ ; FC ajustada: 0,42,  $p = 0,169$ ). La supervivencia libre de enfermedad a 1 y 3 años fue similar en los dos grupos (véase Fig. 3, y Fig. 4). El riesgo de recurrencia fue similar en ambos grupos incluso después de ajustar por PS (HR: 0,74, IC 95: 0,40,  $p = 0,344$ , HR ajustada: 0,67, IC: 5,33,  $p = 0,280$ ). Al ajustar las tasas de supervivencia global (OS) y supervivencia libre de enfermedad (DFS) según la presencia o ausencia de enfermedad sincrónica. Se probó el PS de recurrencia, el cual no aumentó ( $p = 0,94$ ;  $p < 0,001$ , respectivamente). La mediana de seguimiento fue de 30 meses (rango IC: 12-46).

■ FIGURA 4



Lesión mCRC (\*) ubicada en confluencia de venas hepáticas y vena cava inferior. A: tomografía computarizada, lesión (\*) que contacta con venas suprahepáticas media, izquierda y derecha (flecha). B: pieza quirúrgica de hepatectomía izquierda. C: debido a la invasión de más de 3 cm de la vena suprahepática derecha (flecha), se realizó resección de la pared de esta. D: exclusión vascular total y reconstrucción de vena con *graft* de vena iliaca (flecha)

## Bibliografía

- Donadon M, Costa G, Torzilli G. State of the art of intraoperative ultrasound in liver surgery: current use for staging and resection guidance. *Ultraschall Med.* 2014;35(6):500-13.
- Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73(9):727-31.
- Howe JR, Cardona K, Fraker DL, et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society. *Pancreas.* 2017;46(6):715-31.
- Hu JL, Wang W, Lan XL, Zeng ZC, Liang YS, Yan YR, et al. CAFs secreted exosomes promote metastasis and chemotherapy resistance by enhancing cell stemness and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer. *Mol Cancer.* 2019;18(1):91.
- Libia A, Podda M, Di Martino M, et al. Current status of liver surgery for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases: the NON.LI.MET. Italian Society for Endoscopic Surgery and New Technologies (SICE) and Association of Italian Surgeons in Europe (ACIE) collaborative international survey. *Updates Surg.* 2024;76(1):43-55.
- Liu W, Cui Y, Wu XG, et al. Tumor attachment to major intrahepatic vascular for colorectal liver metastases. *BMC Surg.* 2023;23(1):169.
- Margonis GA, Buettnner S, Andreatos N, et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg.* 2018;153(7):e180996.
- Nicolás M, Czerwonko M, Ardiles V, Sánchez Clariá R, Mazza O, de Santibañes E, Pekolj J, de Santibañes M. Laparoscopic vs open liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of surgical margin status and survival. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 May;407(3):1113-9. doi: 10.1007/s00423-021-02396-2. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34988643.
- Paulatto L, Dioguardi Burgio M, Sartoris R, et al. Colorectal liver metastases: radiopathological correlation. *Insights Imaging.* 2020;11(1):99.
- Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715-24.
- Rhaïem R, Rached L, Tashkandi A, Bouché O, Kianmanesh R. Implications of RAS Mutations on Oncological Outcomes of Surgical Resection and Thermal Ablation Techniques in the Treatment of Colorectal Liver Metastases. *Cancers (Basel).* 2022;14(3):816.
- Serradilla-Martín M, Oliver-Guillén JR, Ruiz-Quijano P, Palomares-Cano A, de la Plaza-Llamas R, Ramia JM. Surgery of Colorectal Liver Metastases Involving the Inferior Vena Cava: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2023;15(11):2965.
- Torzilli G, McCormack L, Pawlik T. Parenchyma-sparing liver resections. *Int J Surg.* 2020;82S:192-197.
- Torzilli G, Viganò L, Gatti A, et al. Twelve-year experience of "radical but conservative" liver surgery for colorectal metastases: impact on surgical practice and oncologic efficacy. *HPB (Oxford).* 2017;19(9):775-84.
- Torzilli G. Parenchyma-sparing vessel-guided major hepatectomy: nonsense or new paradigm in liver surgery? *Br J Surg.* 2021;108(2):109-11.
- Torzilli G. Placement of vein grafting in liver surgery at the time of the R1 vascular concept and the communicating veins. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2022;11(4):608-10.
- Tran CG, Sherman SK, Chandrasekharan C, Howe JR. Surgical Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2021;30(1):39-55.
- Vargas PA, Dar N, de Souza Martins Fernandes E, Goldaracena N. Surgical approach to achieve R0 resections in primary and metastatic liver tumors: a literature review. *J Gastrointest Oncol.* 2023;14(4):1949-63.
- Viganò L, Terrone A, Costa G, et al. Effect of chemotherapy on tumour-vessel relationship in colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2022;109(5):401-4.
- Xu D, Wang HW, Yan XL, Li J, Wang K, Xing BC. Sub-millimeter surgical margin is acceptable in patients with good tumor biology after liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(9):1551-8.

## Evaluación del remanente hepático futuro para prevenir el fallo poshepatectomía

Victoria Ardiles y Camila Juana

*La perfección es una pulida colección de errores.*  
Mario Benedetti

El hígado desempeña una amplia variedad de funciones fisiológicas entre las que se incluyen la captación, biotransformación, conjugación y excreción de sustancias endógenas y exógenas, la síntesis (proteínas, colesterol, metabolismo del glucógeno) y actividades inmunológicas. Sin embargo, hasta la fecha, no existe una sola herramienta diagnóstica que permita evaluar todas estas funciones de manera integral y que pueda predecir de manera fiable la función del remanente hepático en el posoperatorio.

### Pruebas pasivas de función hepática

Incluye las pruebas de laboratorio que son ampliamente empleadas en la actualidad para la evaluación de la función y de la enfermedad hepática y los puntajes (*scores*) clínicos. Sin embargo, es importante destacar que las pruebas estáticas ofrecen una medición momentánea y una descripción limitada de la función hepática. Brindan una evaluación global del funcionamiento del hígado, considerando su conjunto y se centran, en general, en un único aspecto de la función hepática.

### Análisis bioquímicos

#### Bilirrubina

La concentración de bilirrubina plasmática sirve como un indicador indirecto de la función de captación, conjugación y excreción del hígado. Los niveles elevados de bilirrubina plasmática son marcadores de lesión hepática, pero no permiten evaluar el funcionamiento del hígado. La medición de la bilirrubina directa e indirecta, junto con pruebas de enzimas hepáticas, ayuda a distinguir varias condiciones clínicas. Dado que los niveles de bilirrubina pueden ser afectados por factores no hepáticos como la hemólisis o la obstrucción biliar, no puede reflejar directamente la función hepática en estos escenarios. Sin embargo, a pesar de sus limitaciones, la bilirrubina sigue siendo uno de los mejores parámetros estáticos para evaluar la función, por lo que es ampliamente utilizada para la evaluación clínica rutinaria de la función hepática y en sistemas de *scores* clínicos.

#### Enzimas hepáticas

Las enzimas hepáticas se encuentran en los hepatocitos, y su concentración en suero se mide para estimar la lesión hepática. Estas enzimas pueden reflejar tanto la necrosis hepatocelular (las transaminasas) como la colestasis (fosfatasa alcalina o gamma-glutamil transferasa).

La glutámico-pirúvico transaminasa (GPT/ALT) y la glutámico-oxalacético transaminasa (GOT/AST) son fundamentales para el metabolismo de los aminoácidos. En general, las actividades séricas de las transaminasas aumentan en diversas enfermedades hepáticas, como hepatitis, cirrosis, infecciones, masas ocupantes o abuso de alcohol, pero también pueden encontrarse en otros órganos, como los riñones, el corazón y el músculo esquelético, por lo que no es completamente específico para la lesión hepática. La concentración sérica de las aminotransferasas solo tiene un valor pronóstico limitado y tienen cierta correlación con la extensión de la necrosis hepatocelular. Pero, si bien una liberación continua de estas enzimas puede finalmente llevar a una disminución de la función hepática, estas no son indicadores de función *per se*.

La fosfatasa alcalina (FAL) se utiliza como marcador de colestasis, siendo un déficit en la función excretora del hígado. La gamma-glutamil transferasa (GGT) está presente en la membrana celular y los microsomas; la concentración sérica puede aumentar en la colestasis, el consumo de ciertos fármacos y el abuso crónico de alcohol. Ni la FAL ni la GGT se encuentran exclusivamente en el hígado y en general pueden ser útiles para el seguimiento de enfermedades hepáticas asociadas con colestasis, pero no como indicadores de función hepática.

#### Albúmina y factores de coagulación

Tanto la albúmina, como algunos factores de coagulación y fibrinólisis (factores de coagulación dependientes de la vitamina K, proteína C, proteína S, proteína Z, factores V y XIII, fibrinógeno, antitrombina, plasminógeno e inhibidor de alfa2-plasmina) son exclusivamente sintetizadas por el hígado, por lo que sus concentraciones en plasma son indicadores indirectos de la función hepática sintética y reflejan la masa celular hepática funcional. Además de la albúmina y

los factores de coagulación, se pueden medir otros parámetros de coagulación, como la razón internacional normalizada (RIN), el tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina (TTP). En el caso de disfunción hepática se observa una reducción en la síntesis de albúmina y factores de coagulación, lo que se traduce en un aumento del TP y del RIN.

### Ácido hialurónico

El ácido hialurónico (AH) es producido por las células del tejido conectivo y metabolizado por las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. La concentración de AH en la sangre puede considerarse una prueba funcional de las células endoteliales sinusoidales del hígado y, como tal, de todo el hígado. Incluso, algunos autores han demostrado correlación significativa entre los niveles de AH y la tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos, por lo que podría ser un buen parámetro de función hepática global.

### Scores clínicos

Los *scores* clínicos combinan algunos parámetros bioquímicos con síntomas/signos propios de la insuficiencia hepática. Evalúan la función hepática total y generalmente tienen poca capacidad discriminatoria en los pacientes sin cirrosis y no son útiles para predecir insuficiencia hepática poshepatectomía (IHPH) después de una hepatectomía mayor.

La clasificación de Child-Pugh es un *score* ampliamente utilizado en la clínica que combina los niveles de bilirrubina, albúmina y TP junto con la presencia o ausencia de ascitis y encefalopatía para clasificar la supervivencia de los pacientes, la posibilidad de desarrollar complicaciones de la cirrosis y se usa como guía de las alternativas de tratamiento y extensión de la resección en los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis. Sin embargo, en los pacientes sin cirrosis (que en definitiva son los mayores candidatos a resección), no es útil para determinar la función hepática.

Algo similar sucede con el índice MELD y MELD sodio (*Model for End-Stage Liver Disease*), que incluye para su cálculo a la bilirrubina, creatinina, RIN  $\pm$  sodio y que se utiliza para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática crónica. Debido a su precisión para predecir la supervivencia a corto plazo en pacientes con cirrosis, se emplea principalmente en la lista de espera para trasplante hepático y ha mostrado utilidad en otras áreas, como la predicción de la mortalidad después de procedimientos como la colocación de derivación portosistémica intrahepática transyugular, en casos de hepatitis asociada al alcohol y hemorragia gastrointestinal aguda por vórices esofágicas, pero no para predecir función hepática en pacientes sin cirrosis.

La relación aspartato aminotransferasa (AST/GOT) a plaquetas (APRI, por sus siglas en inglés) es un índice fácil de calcular que puede predecir fibrosis y cirrosis. Por lo tanto, se utiliza como una herramienta de detección no invasiva para identificar pacientes que podrían requerir una biopsia hepática o estudios de imágenes adicionales.

El puntaje albúmina-bilirrubina (ALBI) se utiliza para evaluar la función hepática de manera más objetiva. A diferencia del sistema de clasificación de Child-Pugh, el puntaje ALBI tiende a reducir la variabilidad entre observadores que ocurre con la clasificación de ascitis y encefalopatía. Permite, además, una estimación pronóstica más precisa, especialmente entre aquellos con una mejor función hepática, porque subdivide a Child-Pugh A en los grados ALBI 1 y 2. Además, ALBI se destaca como un fuerte predictor de la IHPH y la mortalidad en pacientes con carcinoma hepatocelular. Varios estudios han intentado encontrar o crear un sistema de puntuación predictivo para IHPH, morbilidad y mortalidad posresección hepática. Por ejemplo, Schroeder y cols. encontraron que los sistemas de puntuación ASA y Child-Turcotte-Pugh pudieron predecir morbilidad a corto plazo, mientras que tanto MELD como Charlson no mostraron capacidad predictiva significativa. Dasari y cols. desarrollaron y validaron un sistema de puntuación que asigna puntos a los siguientes factores: extensión de la cirugía, creatinina, bilirrubina y RIN. Concluyeron que su sistema de puntuación podría predecir la IHPH, pero no estudiaron otras causas de morbilidad o mortalidad. Este sistema de puntuación superó a la capacidad de predicción del MELD. Por otro lado, Starlinger y cols. estudiaron el puntaje combinado APRI/ALBI para predecir la morbilidad después de la resección hepática, concluyendo que era un fuerte predictor, y que su capacidad de predicción era mejor que el puntaje MELD.

Los sistemas de puntuación clínica solo proveen información indirecta de la función hepática siendo útiles para determinar la gravedad de la enfermedad, la supervivencia a corto plazo y la selección de pacientes para diversos tratamientos en pacientes con cirrosis. Sin embargo, pierden importancia en pacientes sin cirrosis y no hay un sistema ampliamente aceptado que pueda predecir IHPH, la morbilidad y mortalidad posresección hepática. Aunque existen investigaciones prometedoras sobre el tema, hasta el momento no se ha implementado globalmente ninguno de estos modelos en la práctica clínica con este objetivo.

### Volumetría hepática

Generalmente, en los países occidentales, las características del hígado (como su aspecto en los estudios por imágenes, los análisis de laboratorio, presencia de signos de hipertensión portal, antecedentes

de quimioterapia, etc.) y la volumetría del remanente hepático futuro (RHF) determinan la máxima cantidad de parénquima que se puede resear. Esto se basa en trabajos que han demostrado una correlación entre el volumen del RHF medido por tomografía y la evolución después de una resección hepática mayor.

Clásicamente hay 3 formas de expresar volumétricamente el RHF:

1. Calculando el volumen del RHF y el volumen hepático total (VHT) mediante tomografía o resonancia y expresándose como proporción o porcentaje.  $RHF/VHT$  o  $RHF/VHT*100$
2. Calculando el volumen del RHF mediante tomografía o resonancia y calculando el volumen hepático total (llamado VHT estandarizado) mediante una fórmula basada en la superficie corporal total publicada por Vauthey y cols. y expresándose como proporción o porcentaje:  $RHF/VHTe$  o  $RHF/VHTe*100$
3. Calculando el volumen del RHF (por tomografía o resonancia) y dividiéndolo por peso corporal total (PCT):  $RHF/PCT$

Se considera que, en hígados sanos, el volumen del RHF debe ser superior al 20-25% o el  $RHF/PCT > 0,5$ ; en hígados con esteatosis, quimioterapia, etc., superior al 30% y en hígados con cirrosis  $> 40%$  o  $RHF/PCT > 0,8$ .

Esta medición del volumen del RHF también se utiliza para calcular la velocidad de crecimiento de este, después de un procedimiento de inducción de la hipertrofia (embolización portal, privación venosa o ALPPS y sus variantes). Este índice, conocido como KGR (*kinetic growth rate*), se ha relacionado con la capacidad de regeneración del remanente hepático y propuesto por algunos autores como un criterio más para utilizar a fin de decidir continuar con la hepatectomía mayor. A menor velocidad de crecimiento menor capacidad de regeneración hepática y peores resultados posresección.

Varios trabajos han demostrado una correlación lineal entre el volumen y estudios de función hepática con verde de indocianina. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, la relación existente entre volumen y función hepática se observa en el contexto de hígados sanos. Cuando el paciente presenta una hepatopatía de base, fue expuesto a varios ciclos de tratamiento quimioterápico o se le realizó algún procedimiento de hipertrofia del RHF, esta relación se pierde. Y actualmente, la gran mayoría de los pacientes sometidos a una hepatectomía mayor se encuentran en esta última situación. Por supuesto que un volumen menor del 20% tiene un riesgo muy alto de IHPH en cualquier situación, pero un porcentaje mayor (por ejemplo del 30%) puede ser seguro en algunos casos, pero muy riesgoso en otros, es decir, establecer el mínimo necesario para cada paciente individual es un desafío que la volumetría en forma aislada no puede resolver.

### **Pruebas dinámicas cuantitativas**

Las pruebas bioquímicas, los sistemas de puntuación (*scores*) clínicos y la volumetría proporcionan información limitada sobre la funcionalidad del hígado, especialmente en pacientes sin cirrosis. Si bien se han desarrollado diversas pruebas dinámicas cuantitativas que evalúan la función hepática, dado que se basan en diferentes vías metabólicas, es difícil comparar su eficacia en la evaluación del riesgo de resección hepática mayor.

### **Prueba de clearance (aclaramiento) de verde de indocianina**

La prueba verde de indocianina (ICG) se desarrolló en la década de 1950 para estimar el gasto cardíaco en el campo de la medicina cardiovascular y, dado su metabolismo, encontró su aplicación clínica para medir la función hepática. Si bien esta prueba se utiliza en forma rutinaria en muchos centros en Asia, su aplicación no ha sido ampliamente adoptada en otros centros del mundo.

En esta prueba, el ICG se administra por vía intravenosa en una dosis de 0,5 mg/kg. El colorante se une a la albúmina y se distribuye homogéneamente en la sangre dentro de los 2 a 3 minutos, es absorbido selectivamente en el primer paso por los hepatocitos y excretado sin cambios en la bilis. No se metaboliza ni se absorbe, y por lo tanto no entra en la circulación enterohepática. Después de la administración, el nivel en sangre disminuye de forma exponencial durante los primeros 20 minutos, tiempo en el que aproximadamente el 97% del colorante es excretado. La tasa de *clearance* de ICG de la sangre se puede determinar mediante muestreo en suero o mediante densitometría por pulso utilizando un sensor óptico colocado en el dedo. La tasa de retención de ICG a los 15 minutos después de la inyección (ICG-R15) es un parámetro simple y fácil de evaluar que refleja la función hepática real.

Makuuchi desarrolló unos criterios ampliamente utilizados en países asiáticos basados en los niveles de bilirrubina, presencia de ascitis y los resultados de la prueba ICG-R15 para determinar la extensión máxima de resección que puede tolerar un paciente en particular. La utilidad clínica de estos criterios ha sido informada por varios centros. Sin embargo, el valor de ICG-R15 no solo depende de la función hepática: puede verse afectado por variaciones en el flujo hepático y la presencia de *shunts* intrahepáticos. Además, evalúa la función hepática global no considerando diferencias en la distribución de la función dentro del hígado y siendo poco útil en los casos de evaluación del RHF posinducción del crecimiento. Algunos autores, tratando de resolver estos problemas, han propuesto, mediante cálculos matemáticos complejos, relacionar la tasa de

aclaramiento de ICG (ICG-K) con el volumen del RHF y el volumen hepático total.

Sin embargo, la principal desventaja de estas pruebas es que siguen midiendo la función hepática global sin poder discriminar la función del RHF. Si se asume que la distribución de la funcionalidad hepática es homogénea en todo el parénquima, se puede, mediante la combinación con la volumetría, inferir la funcionalidad de un segmento en particular. No obstante, en el contexto del procedimiento para inducir hipertrofia del RHF, no se puede realizar esta asunción debido a que el parénquima que va a ser resecaado tiene alteración del flujo por oclusión portal ± venosa suprahepática y se pierda aún más la relación del aporte de volumen entre los diferentes segmentos.

### Prueba Limax

El principio de la prueba respiratoria de  $^{13}\text{C}$ -methacetin (LiMAX) se basa en la actividad del sistema de citocromo P450 1A2 (CYP1A2), un sistema enzimático que se expresa exclusivamente en el hígado y que se encuentra reducido en pacientes con enfermedad hepática crónica grave, independientemente de la colestasis, y no se ve afectado por medicamentos o variaciones genéticas. El  $^{13}\text{C}$ -methacetin, que es metabolizado exclusivamente por el sistema CYP1A2, se metaboliza instantáneamente a paracetamol y, finalmente, a  $^{13}\text{CO}_2$ , que luego se excreta a través de los pulmones. Esto provoca alteraciones en la proporción normal de  $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$  el aire espirado, el cual se recolecta con una máscara facial especialmente diseñada y se analiza mediante un dispositivo basado en espectroscopia infrarroja modificado.

Si bien la prueba de LiMAX es una prueba no invasiva y fácil de realizar, requiere aparatología específica y no está disponible en la Argentina. Al igual que con la prueba de verde de indocianina, evalúa la función hepática total pudiendo combinarse con la volumetría del RHF para calcular su función. Si bien este método no tiene en cuenta las diferencias regionales en la función hepática, los trabajos iniciales han demostrado buena correlación entre los valores de LiMAX de RHF preoperatorios con los valores de LiMAX medidos en el primer día posoperatorio, siendo además predictores de insuficiencia hepática posoperatoria y mortalidad relacionada con la IHPH. Una dificultad en la aplicación de la prueba LiMAX es que los resultados pueden verse afectados por varios factores, como la hemodiálisis, el tabaquismo, la nutrición y modificaciones en el flujo visceral. Además, en el hepatocarcinoma, los CYP1A2 suelen estar disminuidos, lo que hace que la utilidad de la prueba en este tipo de pacientes sea limitada.

## Centellografía hepática

### Centellografía con $^{99\text{mTc}}$ -GSA

El hígado es el único sitio de captación del GSA, un análogo de las asiloglicoproteínas que, marcado con tecnecio  $^{99\text{m}}$  ( $^{99\text{mTc}}$ -GSA, lo convierte en un agente ideal para la evaluación de la función hepática mediante centellografía. Este trazador se une a los receptores específicos de asiloglicoproteínas en la superficie sinusal del hepatocito, los cuales se encuentran disminuidos en la enfermedad hepática crónica. La captación de  $^{99\text{mTc}}$ -GSA no se ve afectada por niveles séricos elevados de bilirrubina, lo que hace que la centellografía con  $^{99\text{mTc}}$ -GSA sea aplicable incluso en pacientes colestásicos.

Esta prueba ha demostrado tener una buena correlación con el *clearance* verde de indocianina y los parámetros convencionales de funcionalidad hepática. Asimismo, varios trabajos han mostrado el valor predictivo que tiene para la evolución posoperatoria en hepatectomía mayor. A pesar de los años de experiencia en el sudeste asiático, este agente no se comercializa en países de Occidente.

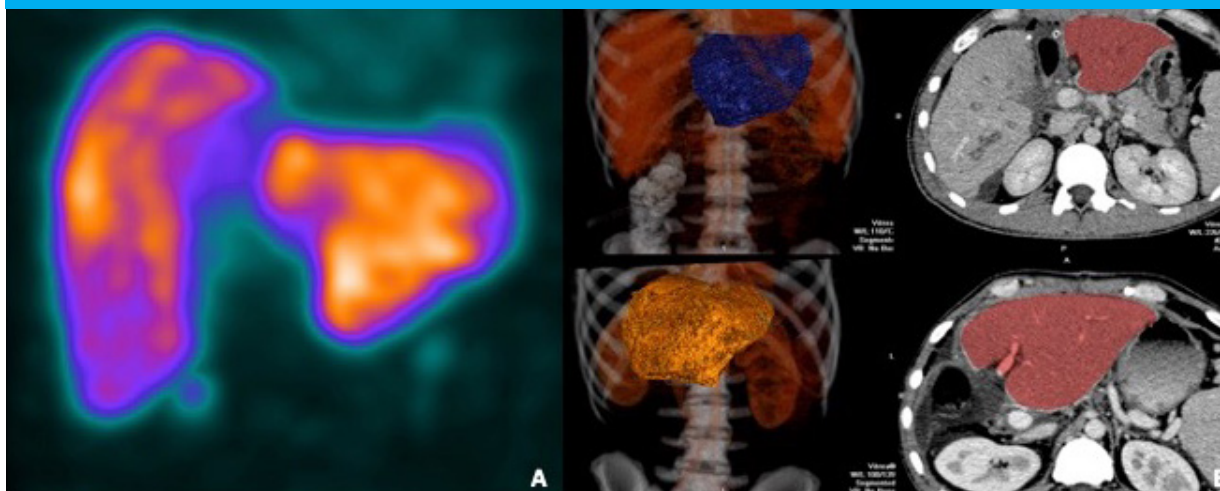
### Centellografía con $^{99\text{mTc}}$ -mebrofenina

La centellografía hepática utilizando análogos del ácido iminodiacético marcado con tecnecio 99 (HBS: *hepatobiliary scintigraphy*) como el  $^{99\text{mTc}}$ -mebrofenin, se encuentra disponible en Occidente y puede utilizarse para medir la función hepática total y de un volumen en particular. Incluso se ha demostrado que la captación hepática del  $^{99\text{mTc}}$ -mebrofenin se correlaciona con el *clearance* de verde de indocianina. Como este trazador utiliza los mismos receptores que la bilirrubina, los resultados pueden verse alterados en pacientes con colestasis.

Este método consiste en la inyección intravenosa del radiotrazador y, mediante una cámara gamma con tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), se realiza una adquisición dinámica en dos planos, anterior y posterior, generando las curvas de actividad del tiempo. Se determinan 3 regiones de interés (ROI), en el hígado, el corazón y grandes vasos (indicando la actividad vascular) y el tercero indicando la actividad corporal total. Se generan tres curvas, una para cada ROI para cada plano (anterior y posterior y una de promedio geométrico), una de las cuales marca la captación del hígado del radiotrazador y las otras dos se utilizan para realizar correcciones (Figs. 1 y 2).

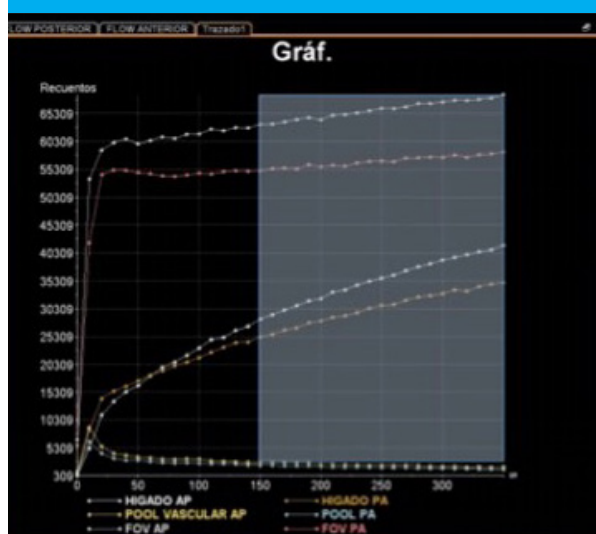
Las mediciones se realizan entre los 150 y 350 segundos después de la inyección, durante la fase de distribución homogénea del agente en la sangre y antes

■ FIGURA 1



Centellografía hepática. El cálculo de la función hepática se realiza combinando la información de la proyección anterior (A). Distribución tridimensional de la función mediante estudio con SPECT fusionado con la tomografía (B)

■ FIGURA 2



Curvas de actividad en el tiempo para cada una de las regiones de interés (ROI) en ambos planos, anterior y posterior

de la fase de excreción hepática. Subsecuentemente, se realiza una adquisición rápida de SPECT centrada en el pico de la curva de actividad hepática, con el objetivo de calcular la distribución tridimensional de la función dentro del hígado. Separadamente, se dibujan manualmente los volúmenes de interés (VOI) alrededor del RHF y el hígado que se va a resear utilizando una TC fusionada con SPECT.

Con estas mediciones se calculan 3 parámetros:

1. Porcentaje de cuentas en el RHF (RHF\_C): medición estática que representa la proporción de la función hepática total que es producida por el RHF. Este índice se calcula dividiendo el total de cuentas (radioactividad) dentro del RHF por el total de cuentas dentro del volumen total del hígado expresada en porcentaje.

2. Función del RHF (RHF\_F): índice creado por un grupo holandés y que representa la proporción del radio-trazador que es extraído de la sangre por el RHF por cada minuto entre los 150 y 350 segundos posinyección y corregido por metro cuadrado de la superficie corporal total. Para obtener el RHF\_F, en primer lugar, se calcula la función hepática total (TL\_F) utilizando las curvas de tiempo-actividad (se calcula la velocidad de captación) y se multiplica por el RHF\_C. Se expresa en  $\%/min/m^2$ .

3. HIBA-index: desarrollado por el grupo del Hospital Italiano de Buenos Aires, es una medida dinámica que representa la proporción del radio-trazador acumulado en el RHF durante la fase de 150-350 segundos posinyección y se calcula multiplicando la captación hepática total (TL\_U) por el RHF\_C. El TL\_U se calcula utilizando el área bajo la curva de la curva de tiempo-actividad del hígado total, eliminando la interferencia del *pool* vascular y corregido por la actividad corporal.

Una de las ventajas de este estudio es que permite delinear el volumen del RHF y, por lo tanto, medir su función, existiendo una fuerte correlación entre la captación del RHF preoperatoria y la captación real 1 día después de la resección hepática. La medición preoperatoria de la función del RHF con la HBS ha demostrado ser más valiosa que la volumetría por tomografía para evaluar el riesgo de IHPH y mortalidad relacionada después de una hepatectomía mayor.

El grupo de la Universidad de Ámsterdam fue pionero en el desarrollo de la HBS. Al inicio solo realizaban la cintigrafía utilizando adquisiciones en los planos anterior y posterior, pero más recientemente han introducido el SPECT permitiendo realizar una medición de la distribución de la función hepática en los volúmenes delineados que la hacen más precisa.

En pacientes a los cuales se les planifica una hepatectomía, el grupo de Ámsterdam ha propuesto que se puede realizar una resección segura cuando la función del RHF (RHF\_F) es mayor de 2,5%/min/m<sup>2</sup>, siendo el riesgo de desarrollar IHPH del 3%. En los pacientes con una RHF\_F por debajo de 2,5%/min/m<sup>2</sup>, el riesgo de desarrollar IHPH asciende a 56%. Un estudio posterior de de Graaf y cols. evaluó una población con cirugía hepática mayor (más de 3 segmentos), en la cual la medición de la función del RHF es crítica para determinar la resecabilidad. Para esta población se seleccionó un punto de corte para el RHF de 2,7%/min/m<sup>2</sup>, valor que fue posteriormente adoptado para considerar como suficiente la función del RHF.

### Resonancia magnética

Además del propósito diagnóstico, la resonancia magnética con contraste hepatoespecífico (ácido gadoxético, Gd-EOB-DTPA) también puede utilizarse para medir función hepática global y segmentaria mediante el análisis de la captación y excreción del contraste. Aproximadamente el 50% del contraste circulante es captado por el hígado a los 15-20 minutos de su administración y la intensidad del contraste en el parénquima estaría relacionada con el nivel de función hepática.

Varios estudios en animales muestran una correlación entre la RM con contraste hepatoespecífico y la función hepática en modelos animales. Más recientemente se publicaron estudios en seres humanos confirmando estos hallazgos. Si bien hay diferentes protocolos propuestos, aún se encuentra en etapa de investigación y se deben resolver algunas dificultades técnicas relacionadas con la cantidad de contraste, el procesamiento de las imágenes, etcétera.

Esta modalidad permite evaluar la función hepática global pero también del RHF o un sector en particular. Además, cuenta con la ventaja de que proporciona en un solo estudio información sobre la anatomía, estructuras vasculares, caracterización de la lesión, evaluación del parénquima subyacente (p. ej., protocolos para cuantificación de esteatosis) y distribución de la función. Si bien actualmente la medición de la función hepática por resonancia solo se realiza en el contexto de protocolos de investigación, es probable que sea la prueba de función hepática más prometedora, ya que permitiría realizar una evaluación diagnóstica, volumétrica y funcional en un solo estudio.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

Desde el inicio de nuestra experiencia con el ALPPS hemos utilizado el SPECT\_HBS para evaluar la función hepática como parte de un esfuerzo para mejorar la seguridad de este procedimiento. A medida que fuimos ganando experiencia observamos que el RHF\_C no contiene información acerca de cómo trabaja el hígado realmente, por lo que más recientemente hemos desarrollado un nuevo índice de medición de función, al que llamamos HIBA-index. Este índice representa el porcentaje de la función hepática que es llevada a cabo por el RHF (y no un porcentaje de la captación hepática sin tener en cuenta la funcionalidad global del hígado como el RHF\_C). El HIBA-index en ALPPS tiene una gran *performance* diagnóstica. El análisis de la curva ROC arroja un área bajo la curva de 0,98, no habiendo pacientes con HIBA-index  $\geq 15\%$  que hayan desarrollado IHPH, y 4 de los 5 pacientes (80%) con HIBA-index  $< 15\%$  desarrollaron IHPH clínicamente significativa, e incluso uno falleció por esta causa.

Posteriormente a nuestra experiencia inicial en ALPPS, comenzamos a utilizar el HIBA-index en la evaluación funcional de todos los pacientes antes de una hepatectomía mayor y en el contexto de trasplante hepático con donante vivo relacionado. De un total de 104 pacientes evaluados, se operaron 75. El resto fueron derivados solo para la realización del estudio, no pudieron ser operados por hallazgos adicionales o se encuentran en plan de cirugía.

En tres casos, el HIBA-index se realizó como parte de la evaluación del donante para estimar tanto el hígado remanente como el hígado para ser donado. En un caso se descartó el donante por los hallazgos del estudio funcional.

En los restantes 72 pacientes el del HIBA-index fue utilizado ya sea como evaluación inicial como para monitorizar el crecimiento y aumento de función luego de inducción del RHF. En todos los casos los pacientes se terminaron operando con un HIBA-index mayor de 15. Es interesante que, en 2 ocasiones, el volumen del RHF fue insuficiente (en un paciente cirrótico y en una paciente con varios ciclos de quimioterapia preoperatoria) pero el HIBA\_index fue mayor de 15. Ambos pacientes fueron resecados sin complicaciones. Dos pacientes tuvieron criterios de IHPH en el contexto de fallo multiorgánico, el primero tuvo una perforación duodenal en el posoperatorio y el segundo un shock hipovolémico por sangrado. Ningún paciente presentó IHPH no asociado a complicación mayor.

En nuestra experiencia, el centellograma hepático con medición del HIBA-index es un estudio fácil de realizar, de bajo costo, que tiene una alta sensibilidad y especificidad para predecir IHPH y que se ha convertido en una herramienta fundamental en la evaluación del paciente antes de una resección hepática mayor.

## Conclusión

El desarrollo de la cirugía hepática y de las técnicas de inducción del RHF ha producido un aumento de las tasas de resecabilidad, pero también expone a los pacientes a un mayor riesgo de IHPH, especialmente en aquellos con hígados comprometidos. Si bien en los países occidentales la volumetría se ha utilizado ampliamente como sinónimo de función, en los

últimos años quedó en evidencia que no siempre existe una correlación lineal entre ambas. En este contexto, el estudio de la función hepática en el preoperatorio es de fundamental importancia, ya sea para determinar la resecabilidad como para planificar la cirugía o las estrategias de aumento del RHF o de conservación de parénquima.

La prueba ideal debería ser precisa y exacta en predecir IHPH, fácil de realizar, costo-eficiente y reproducible para permitir comparaciones entre centros. La función hepática es compleja y no existe un solo estudio aislado que permita evaluarla en su totalidad, por lo que en la práctica se utiliza una combinación de los estudios disponibles. La incorporación de estudios dinámicos de la función, como la HBS, ha sido de gran utilidad para mejorar la selección de los pacientes y reducir el riesgo de IHPH.

## Bibliografía

- Dasari BVM, Hodson J, Roberts KJ, Sutcliffe RP, Marudanayagam R, Mirza DF, et al. Developing and validating a pre-operative risk score to predict post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)*. 2019;21(5):539-46. doi: 10.1016/j.hpb.2018.09.011. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30361111.
- de Graaf W, van Lienden KP, Dinan S, Roelofs JJ, Busch OR, Gouma DJ, Bennink RJ, van Gulik TM. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(2):369-78. doi: 10.1007/s11605-009-1085-2. PMID: 19937195; PMCID: PMC2809979.
- de Graaf W, van Lienden KP, van Gulik TM, Bennink RJ. (99m)Tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for the assessment of hepatic function and liver functional volume before partial hepatectomy. *J Nucl Med*. 2010;51(2):229-36. doi: 10.2967/jnumed.109.069724. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20080899.
- de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg*. 2012;36(1):125-8. doi: 10.1007/s00268-011-1331-0. PMID: 22045448.
- Jara M, Reese T, Malinowski M, Valle E, Seehofer D, Puhl G, et al. Reductions in post-hepatectomy liver failure and related mortality after implementation of the LiMAx algorithm in preoperative work-up: a single-centre analysis of 1170 hepatectomies of one or more segments. *HPB (Oxford)*. 2015;17(7):651-8. doi: 10.1111/hpb.12424. PMID: 26058324; PMCID: PMC4474514.
- Kobayashi Y, Kiya Y, Nishioka Y, Hashimoto M, Shindoh J. Indocyanine green clearance of remnant liver (ICG-Krem) predicts postoperative subclinical hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastasis: theoretical validation for safe expansion of Makuuchi's criteria. *HPB (Oxford)*. 2020;22(2):258-64. doi: 10.1016/j.hpb.2019.06.013. Epub 2019 Jul 17. PMID: 31326264.
- Kobayashi Y, Kiya Y, Sugawara T, Nishioka Y, Hashimoto M, Shindoh J. Expanded Makuuchi's criteria using estimated indocyanine green clearance rate of future liver remnant as a safety limit for maximum extent of liver resection. *HPB (Oxford)*. 2019;21(8):990-7. doi: 10.1016/j.hpb.2018.12.001. Epub 2019 Jan 31. PMID: 30711244.
- Oldhafer KJ, Stavrou GA, van Gulik TM; Core Group. ALPPS--Where Do We Stand, Where Do We Go?: Eight Recommendations From the First International Expert Meeting. *Ann Surg*. 2016;263(5):839-41. doi: 10.1097/SLA.0000000000001633. PMID: 26756771.
- Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, Truant S, Pruvot FR, Troisi RI, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery*. 2017;162(4):775-83. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.022. Epub 2017 Jul 18. PMID: 28732555.
- Primavesi F, Maglione M, Cipriani F, Denecke T, Oberkofler CE, Starlinger P et al. E-AHPBA-ESSO-ESSR Innsbruck consensus guidelines for preoperative liver function assessment before hepatectomy. *Br J Surg*. 2023;110(10):1331-47. doi: 10.1093/bjs/znad233. PMID: 37572099; PMCID: PMC10480040.
- Rassam F, Zhang T, Cieslak KP, Lavini C, Stoker J, Bennink RJ, et al. Comparison between dynamic gadoxetate-enhanced MRI and 99mTc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy with SPECT for quantitative assessment of liver function. *Eur Radiol*. 2019;29(9):5063-72. doi: 10.1007/s00330-019-06029-7. Epub 2019 Feb 22. PMID: 30796575; PMCID: PMC6682576.
- Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol*. 2008;25(2):104-9. doi: 10.1055/s-2008-1076681. PMID: 21326551; PMCID: PMC3036478.
- Santol J, Ammann M, Reese T, Kern AE, Laferl V, Oldhafer F, et al. Comparison of the LiMAx test vs. the APRI+ALBI score for clinical utility in preoperative risk assessment in patients undergoing liver surgery - A European multicenter study. *Eur J Surg Oncol*. 2024;50(4):108048. doi: 10.1016/j.ejso.2024.108048. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38471374.
- Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg*. 2006;243(3):373-9. doi: 10.1097/01.sla.0000201483.95911.08. PMID: 16495703; PMCID: PMC1448949.
- Serenari M, Collaud C, Álvarez FA, de Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, et al. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Ann Surg*. 2018;267(6):1141-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000002150. PMID: 28121683.
- Starlinger P, Ubl DS, Hackl H, Starlinger J, Nagorney DM, Smoot RL, et al. Combined APRI/ALBI score to predict mortality after hepatic resection. *BJS Open*. 2021;5(1):zraa043. doi: 10.1093/bjsopen/zraa043. PMID: 33609383; PMCID: PMC7893465.

## Estrategias para aumentar el remanente hepático futuro

Francisco Calderón Novoa, Victoria Ardiles, Juan Pekolj, Fernando Álvarez, Eduardo de Santibañes, Martín de Santibañes

*En cada acto médico debe estar presente el respeto por el paciente y los conceptos éticos y morales; entonces la ciencia y la conciencia estarán siempre del mismo lado, del lado de la humanidad.*  
René Favalaro

La capacidad regenerativa del hígado ha sido documentada a inicios del siglo XX. Numerosos experimentos en animales demuestran la gran capacidad del hígado para regenerarse después de grandes resecciones. A pesar de que la primera hepatectomía derecha con ligadura del pedículo se atribuye a Wendell, realizada exitosamente en una señora con un carcinoma hepatocelular, las limitaciones en la transmisión de información así como la anestesia y técnica quirúrgica llevaron a que las próximas publicaciones acerca de hepatectomías mayores las hicieran, en la década de los 50, Honjo, Lortat-Jacob, Quattlebaum y Pack. Luego de varias décadas de progreso, incluido el avance en el manejo anestésico, la antisepsis y el control hemostático, la cirugía hepática para la resección de tumores se empezó a popularizar en el mundo en la década de 1970.

A pesar de esto, uno de los mayores desafíos del cirujano hepatobiliar ha sido lograr estimar cuál es el volumen hepático mínimo necesario, también conocido como el remanente hepático futuro (RHF). En los casos en los que este es insuficiente, tanto el paciente como el cirujano se enfrentan a una temida complicación: la insuficiencia hepática poshepatectomía (IHPH). Esta se ha definido y graduado de varias formas: según valores objetivos de laboratorio ("50-50" criteria), o en su forma más utilizada en la actualidad, acorde con su presentación clínica y su impacto en el curso clínico de los pacientes, como es la escala del grupo internacional para el estudio de la cirugía hepática (ISGLS PHLF scale). Esta última gradúa la IHPH en tres niveles, "A", "B" y "C", según el nivel de intervención necesaria para manejar la complicación y presenta un espectro variable de presentación: desde una leve ictericia con ascitis persistente hasta un fallo hepático fulminante con fallo multiorgánico asociado y muerte. En el grado "A", la IHPH no requiere intervenciones del equipo tratante y no suele alterar la estadía hospitalaria o la morbimortalidad de los pacientes. En el grado "B", el impacto clínico es mayor, con necesidad de terapias no invasivas tales como la reposición de factores de coagulación o plasma fresco y congelado u otros hemoderivados, y con eventual necesidad de monitorización en unidad cerrada. El grado "C" corresponde a un fallo hepático grave, en el cual el estado del paciente es crítico y requiere múltiples terapias invasivas tales como la ventilación mecánica,

la necesidad de inotrópicos, hemodiálisis, resección hepática o incluso un trasplante hepático de salvataje. Los pacientes que fallecen debido a una IHPH se clasifican como grado "C". La IHPH ha sido una de las grandes limitantes en los inicios de la cirugía hepática, como también las dificultades técnicas asociadas a grandes resecciones, y el sangrado intraoperatorio y posoperatorio.

Con el desarrollo tecnológico y la experiencia quirúrgica, la cirugía hepática se fue convirtiendo en una práctica más ubicua y segura. Los índices de mortalidad se redujeron significativamente. La publicación de resultados favorables suscitó un mayor entusiasmo al ver a la cirugía hepática como una alternativa viable para el tratamiento de diversos tipos de patologías benignas y malignas. Varios resultados alentadores con respecto a metástasis hepáticas de cáncer colorrectal mostraban una gran mejora de la supervivencia en pacientes operados comparados con aquellos que solamente recibían tratamiento quimioterápico. Ese entusiasmo llevó a muchos cirujanos a intentar cirugías más ambiciosas, con un mayor porcentaje de hígado resecado. Indefectiblemente, surgieron varias incógnitas con respecto al RHF: ¿Existe un mínimo RHF necesario para evitar la IHPH? ¿Es el mismo valor para todos los pacientes? ¿Qué parámetros usar para calcularlo? Numerosos informes demostraron que un RHF del 20% del volumen total de hígado sano debería ser suficiente para evitar la IHPH. Sin embargo, rara vez los pacientes que son sometidos a una cirugía hepática por tumores malignos gozan de un hígado sano. El advenimiento de la terapia adyuvante y neoadyuvante para el cáncer colorrectal con fluoropirimidinas y agentes biológicos, así como las condiciones preexistentes que predisponen a hepatocarcinoma o colangiocarcinoma (esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, hepatitis B, cirrosis), limitan la capacidad regenerativa del hígado. En estos pacientes el RHF debe ser mayor, por encima del 30% en aquellos pacientes con daño por quimioterapia, e incluso > 40% en pacientes cirróticos. Es aquí donde el cirujano hepatobiliar se encuentra frente a una disyuntiva: ¿Cómo ofrecerle un tratamiento radical y potencialmente curativo a un paciente, sin exponerlo a un riesgo extremo de fallo posquirúrgico? ¿Existe alguna forma de optimizar el RHF previo a la cirugía para reducir el riesgo de IHPH?

## Embolización portal

Un informe muy interesante de la década del 80 fue uno de los primeros en esta área. Se documentaba la atrofia del hígado derecho e hipertrofia del hígado izquierdo en pacientes con colangiocarcinomas a nivel del hilio hepático que presentaban una trombosis completa o parcial de la rama derecha de la vena porta. Al comparar estos pacientes con una cohorte similar de pacientes sin trombosis portal, se observaban cambios significativos en el tamaño y morfología del hígado, secundario a la atrofia derecha e hipertrofia de los lóbulos contralaterales. Esta experiencia sumada al conocimiento de la capacidad del hígado de regeneración llevó al desarrollo de técnicas que intentaban replicar esta situación, con el fin de aumentar el RHF de forma prequirúrgica.

La embolización portal es un procedimiento invasivo el cual tiene como fin la oclusión definitiva unilateral de la vena porta. En este se accede al sistema venoso portal por medio de una punción, para luego realizar una portografía. Al identificar los ramos venosos que nutren el área para reseca, se procede a embolizarlos con diversos materiales, con especial cuidado de preservar las ramas que nutren al RHF. Existen tres accesos tradicionales: el abordaje transileocólico, descrito inicialmente por Makuuchi, requiere anestesia general, laparotomía y equipo de radioscopia intraquirúrgica. Debido a esto, fue rápidamente reemplazado por el abordaje percutáneo transhepático. Este puede ser homolateral o contralateral (accediendo a través del RHF). La elección del abordaje depende de diversos factores, como la carga tumoral, la exposición y factibilidad del acceso, la experiencia del operador y el tipo de material que se va a utilizar. En cuanto a los materiales utilizados, hay un abanico de posibilidades: etanol, Gelfoam®, agentes esclerosantes, N-acetil cianoacrilato y micropartículas; las dos últimas son las utilizadas más frecuentemente. Un metanálisis del año 2020 comparó resultados de embolizaciones según el agente utilizado a través de 51 estudios y más de 2800 pacientes. Todos los grupos tenían un éxito técnico mayor del 96%; el mejor de todos fue el cianoacrilato seguido de las micropartículas. Las complicaciones fueron mayores en los pacientes tratados con etanol (principalmente colangitis), y la velocidad de crecimiento fue mayor en los casos en los que se utilizaron cianoacrilato y Gelfoam al comparar con el resto.

Makuuchi y cols. informaron su experiencia inicial utilizando la embolización portal en 1990 con gran éxito: 12 pacientes de 14 sometidos a una embolización portal mostraban atrofia del lóbulo patológico al momento de realizarse una hepatectomía derecha convencional o ampliada por tumores de Klatskin. De

esta manera, se demostraba que era posible y seguro realizar una hipertrofia prequirúrgica del RHF y minimizar el riesgo de IHPH. A partir de ese momento, varios informes lograron "convertir" pacientes inicialmente irresecables en resecables con altas tasas de éxito. Isfordink y cols. llevaron a cabo un metanálisis comparando la embolización portal y la ligadura. El crecimiento relativo en el volumen del RHF fue del 43% en más de 1900 pacientes, con un lapso variable entre 18-145 días. El éxito clínico fue alto, con solamente un 4,3% de los casos no logrando llegar a la resección hepática por un crecimiento inadecuado del RHF.

El gran logro de la embolización portal fue "convertir" pacientes irresecables, no por razones técnicas o de invasión local, sino por la limitante del RHF, en pacientes resecables. De esta manera, se amplió el grupo de pacientes que podían acceder a una cirugía potencialmente curativa. En los pacientes con metástasis colorrectales, la supervivencia a 5 años de aquellos pacientes operados continuó siendo de aproximadamente el 40%. Lo que se modificó fue la cantidad de pacientes que lograron acceder a una cirugía.

Sin embargo, la embolización portal no está libre de complicaciones. Entre estas, se destacan el hemoperitoneo, la fuga biliar, la formación de biloma, y tal vez lo más preocupante, la migración del material de embolización hacia el lado del RHF. Esta última complicación puede precluir al paciente de poder ser candidato quirúrgico. Otra preocupación es un considerable "drop-out" o pérdida de oportunidad por distintos motivos. El más alarmante tal vez fueron los informes de la rápida aparición de metástasis previamente inadvertidas en la tomografía de intervalo después de la embolización portal. Sin embargo, estas series presentan pacientes con embolizaciones que excluyen al segmento IV y que no habían recibido quimioterapia prequirúrgica, poniendo en duda la imputabilidad de la embolización portal en el crecimiento de las metástasis. A su vez, algunos estudios recientes de más de 100 pacientes sometidos a embolizaciones portales completas no muestran crecimiento significativo de metástasis en el RHF. Estos informes dejan en evidencia a aquella población de pacientes con metástasis colorrectales en las cuales está contraindicada la embolización portal: los pacientes con múltiples metástasis bilobares. A su vez, en etapas tempranas de la embolización portal, los resultados eran muy frecuentemente insuficientes, con hasta un 40% de los pacientes que no llegaban a la cirugía debido a una hipertrofia insuficiente. Tanto es así que a esta técnica se le sumó la embolización de ramas para el segmento IV, demostrando una tasa de crecimiento de casi el doble de los segmentos II y III comparados con la embolización portal clásica sin embolización de las ramas al segmento IV.

## Deprivación hepática venosa

Concomitantemente, se desarrolló el concepto de "deprivación hepática venosa" como alternativa para realzar los beneficios de la embolización portal. Este procedimiento consiste en una embolización percutánea tanto de la vena porta como de las venas hepáticas homolaterales. Algunos informes iniciales de Guiu y cols. describen un procedimiento realizado en 7 pacientes, a los que se les realizaba, por un lado, una embolización portal derecha con una mezcla de lipiodol y cianoacrilato y, por el otro, una oclusión de la vena hepática derecha con plugs de tipo Amplatzer®, así como la embolización de colaterales entre venas hepáticas. Este procedimiento demostró que la deprivación hepática venosa era segura (no se presentaron complicaciones, tampoco migración de material de embolización), técnicamente factible (100% de casos exitosos) y sin pérdida de oportunidad, ya que todos los pacientes ingresaron para realizar la cirugía. De estos, uno no se resecó debido a carcinomatosis peritoneal. Del resto, 5 de 6 tuvieron una resección incompleta (R0). Ninguno presentó IHPH. No solamente eso, sino que demostró un crecimiento del 15% del RHF en tan solo 7 días. Tres años después, el mismo grupo publicó resultados comparativos de 29 casos de deprivación hepática venosa comparados con embolización portal estándar. Se identificaron grandes diferencias estadísticamente significativas para tanto volumen como función hepática medida por volumetría y centellograma, respectivamente, a la semana, dos y tres semanas, favoreciendo al grupo de pacientes con deprivación hepática venosa.

Un metanálisis reciente comparó los distintos métodos de hipertrofia del RHF entre sí. Si bien el ALPPS demostró ser el método que logró la mayor hipertrofia de manera más rápida, la deprivación venosa demostró producir velocidades de regeneración mayores que la embolización o la ligadura portal. En términos de tiempos hasta la hepatectomía, la deprivación venosa no demostró diferencias significativas con respecto a la hepatectomía en dos tiempos, ligadura o embolización portal, siendo más lenta que el ALPPS. El ALPPS y la deprivación venosa demostraron índices similares de resecciones completas, siendo superiores a la hepatectomía en dos tiempos y la ligadura o embolización portal. La deprivación venosa mostró un perfil de seguridad (complicaciones y mortalidad a 90 días) similar al de la embolización portal, por debajo de los valores de la ligadura portal, la hepatectomía en dos tiempos y el ALPPS.

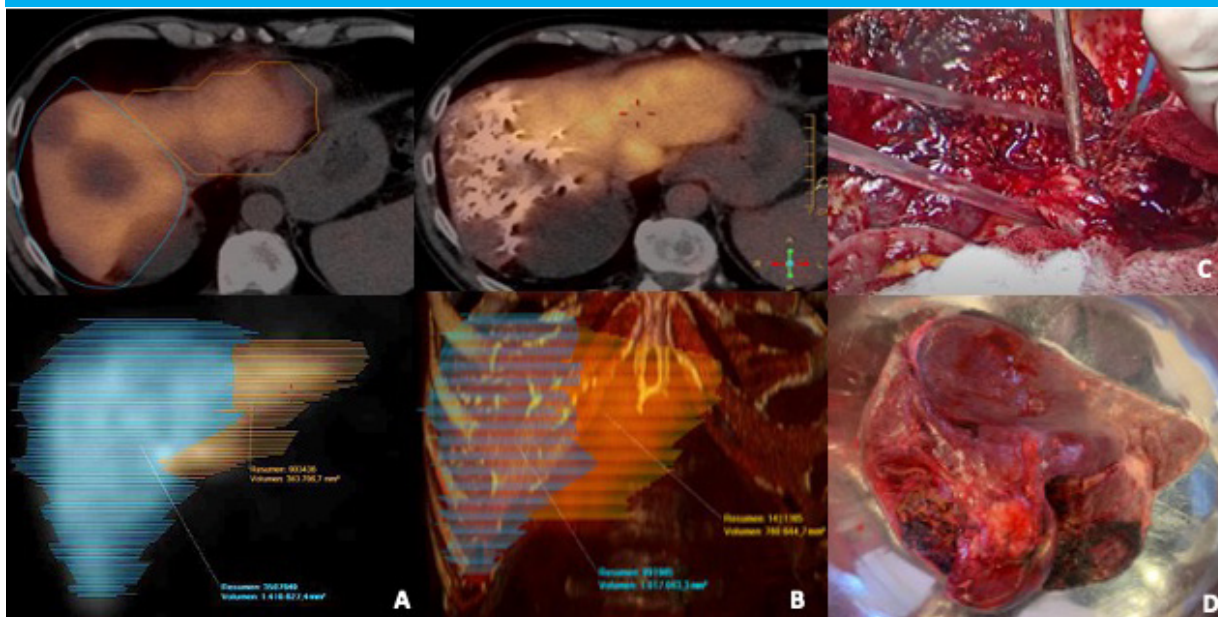
Si bien la evidencia es alentadora con respecto a la deprivación hepática venosa, aún es necesario validar los resultados. El HYPER-LIVO1 (NCT03841305) es un ensayo clínico aleatorizado que busca comparar la embolización portal con la deprivación hepática venosa para la hipertrofia del RHF antes de hepatectomía para metástasis colorrectales. Se inició en el año 2020,

y, por medio del cálculo muestral, se estimaba la necesidad de tener 32 pacientes en cada brazo del estudio. Aún no ha finalizado el enrolamiento de pacientes. De la misma manera, en 2022 se inició el DRAGON 1 (NCT04272931), un estudio mundial multicéntrico para evaluar la seguridad, factibilidad y resultados de la deprivación venosa. Ambos estudios intentan determinar de manera fehaciente la eficacia de la deprivación venosa comparada con la embolización portal, con la esperanza de lograr una hipertrofia efectiva del RHF en una mayor cantidad de pacientes, reduciendo al mínimo la posibilidad de pérdida de oportunidad debido a una hipertrofia insuficiente. La deprivación hepática venosa es una alternativa prometedora, que tiene como principal beneficio un perfil de seguridad más parecido a los procedimientos percutáneos, con valores de regeneración cercanos a aquellos del ALPPS (Fig. 1).

## Hepatectomía en dos tiempos

Con evidencia de mejoras en el perfil de seguridad de las hepatectomías y de resultados positivos en pacientes con metástasis colorrectales gracias al advenimiento de quimioterapia más eficaz, los cirujanos hepatobiliares se enfocaron en las metástasis bilobares: ¿Cómo lograr la resección oncológica completa de los tumores sin comprometer el RHF? A principios del siglo XXI se desarrolló una técnica denominada hepatectomía en dos tiempos. Consiste en abordar la carga tumoral por lóbulos anatomofuncionales: en primera instancia, abordar el lóbulo con mayor carga tumoral, dejando el RHF para que se recupere. Después de esta primera "gran" intervención, cuando el paciente se recupera, se lleva a cabo una segunda intervención de menor calibre, en la cual se extirpa la carga tumoral del RHF ya hipertrofiado. El concepto detrás de la hepatectomía en dos tiempos yace nuevamente en darle tiempo al RHF para recuperarse y evitar una IHPH. En cuanto a los resultados a largo plazo en estos casos, los pacientes operados en dos tiempos mostraron la misma supervivencia a largo plazo que aquellos pacientes operables en un solo tiempo, lo cual prueba que la carga tumoral en sí no necesariamente contraindica una resección, y que transformar pacientes en "resecables" le aumenta su supervivencia en todas las instancias. Sin embargo, una de las debilidades de la hepatectomía en dos tiempos nuevamente tenía que ver con la cantidad de pacientes con oportunidad perdida. El índice de pacientes que completaron ambas etapas quirúrgicas era del 60-80%. Esto significa que hasta un 40% de los pacientes no llegaba a la segunda cirugía. Los motivos eran varios, y entre estos se destacan la insuficiencia hepática y la progresión de la enfermedad en el RHF, que varió entre el 15 y hasta 40%. De manera alternativa, Kiannamesh y cols. desarrollaron una variante de la hepatectomía en dos tiempos que combina el conocimiento con la

■ FIGURA 1



Paciente evaluado para hepatectomía derecha ampliada y resección completa del lóbulo caudado por mCRC. A: Evaluación funcional del remanente hepático futuro izquierdo (segmentos 2, 3 y 4). El estudio muestra el aporte relativo del SPECT de 20% (valor deseable > del 35% de aporte funcional). HIBA- index = 8 (valor deseable >15). Se decide embolización portal derecha, y privación venosa hepática derecha combinada; en el estudio se advierten las múltiples mCRC sobre el hígado derecho. B: Evaluación funcional de segmentos 2, 3 y 4 a las 3 semanas del procedimiento. Se obtiene aporte funcional relativo del 58% con un HIBA-index = 16. C: Transección hepática con maniobra del colgado; se advierte el pedículo hepático derecho embolizado. D: Pieza quirúrgica que incluye segmentos 5, 6, 7, 8 y parte del 4V y lóbulo caudado completo

embolización portal: la realización sistemática de ligadura portal en el primer tiempo, en conjunción con la limpieza del RHF, con el objetivo de generar su hipertrofia. Esto logró acortar el lapso de 4 meses entre las etapas a tan solo 4-8 semanas.

Los resultados de las hepatectomías en dos tiempos dejan algo en claro: la cirugía en dos tiempos es factible, y aquellos pacientes que logran completar ambas etapas tienen la misma expectativa de vida que aquellos que no tenían metástasis bilobares y que eran candidatos a una resección en un tiempo. Existía aún, con la hepatectomía en dos tiempos, una clara deuda para con aquellos pacientes que se perdían entre una etapa y otra debido tanto a la progresión tumoral como a la insuficiencia hepática entre tiempos. Al comparar 1:1 la hepatectomía en un tiempo con la hepatectomía en dos tiempos, Viganò y cols. determinaron que la pérdida de pacientes en la hepatectomía en dos tiempos era posiblemente una pérdida de oportunidad, y no una evaluación de la biología tumoral. La tabla 1 muestra las publicaciones más importantes de hepatectomía en dos tiempos desde sus inicios.

### Partición hepática asociada con ligadura portal para cirugía en dos tiempos (ALPPS) y sus variantes

En el año 2012, Schnitzbauer y cols. publicaron una estrategia para intentar resolver este problema: la realización de una cirugía inicial que incluía la ligadura

de la vena porta del lado más afectado, asociada a una partición hepática *in situ*. Este procedimiento incluye también la "limpieza" del RHF de metástasis residuales, con el objetivo de que estas no se hipertrofiaran junto al RHF (Fig. 2). Tras un período de tiempo más corto que el estándar para las embolizaciones portales, se realizaba el segundo tiempo quirúrgico, el cual constaba de la hepatectomía típicamente del lado con mayor carga tumoral. La inversión en la magnitud del primer procedimiento es uno de los principales cambios con respecto a la hepatectomía en dos tiempos reglada, ya que se dejaba el lóbulo con mayor carga tumoral *in situ*, para abordarlo después que el RHF haya crecido adecuadamente. Este procedimiento pasaría a ser llamado ALPPS (*Associated liver partition and portal vein ligation for two staged hepatectomy*, en inglés) por E. de Santibañes y cols. Los resultados iniciales fueron extremadamente alentadores, con aumento del volumen del RHF de hasta el 80% en tiempos tan cortos como 10 días. La redirección del flujo portal hacia el RHF traía los beneficios que se habían observado previamente con la embolización portal. Si bien los mecanismos detrás de la gran hipertrofia no están del todo dilucidados, se cree que la partición *in situ* estimula la producción de factores de crecimiento que fomentan la hipertrofia del remanente, interrumpiendo a la vez las conexiones entre ambos lóbulos, una de las posibles causales de embolizaciones insuficientes.

El entusiasmo por el ALPPS fue grande, dado que ofrecía una posibilidad concreta de "rescatar"

■ TABLA 1

Series publicadas de hepatectomía en dos tiempos en orden cronológico

Autores	Año	n	Neoadyuvancia (n)	Ambos tiempos (n)	Motivo drop-out	Embolización portal (n)	Seguimiento (meses)	Recurrencia (n)	Supervivencia global (%)		
									1	2	3
Adam	2000	16	N/A	13	Progresión	7	22	4	N/A	N/A	N/A
Jaeck	2004	33	27	25	Progresión	33	19	16	70	54	N/A
Shimada	2004	12	12	12	-	10	N/A	N/A	N/A	N/A	40
Togo	2005	11	N/A	11	-	N/A	N/A	9	90	45	N/A
Tanaka	2007	22	14	20	Progresión	17	N/A	83,3% a 1 año 94,4% a 3 años	77	33	N/A
Chun	2007	30	30	21	Progresión (3) Mal PS(1) Crecimiento insuficiente(1)	12	25	9	N/A	86	N/A
Pamecha	2008	14	14	11	Progresión	5	N/A	8	N/A	N/A	50
Wicherts	2008	59	57	41	Progresión (17) Mal PS (1)	32	30	26% a 3 años 13% a 5 años	N/A	60	42
Homayounfar	2009	24	18	19	Progresión	N/A	17	10	N/A	N/A	N/A
Tsai	2010	45	32	35	Progresión (7) Mal PS (1) Muerte (2)	35	N/A	14	89	58	N/A
Karoui	2010	33	20	25	Progresión	17	28	15	N/A	80	48
Regimbeau	2017	869	554	625	N/A	N/A	40	57% a 3 años 77% a 5 años	N/A	45	23
Chávez	2021	196	177	196	N/A	128	28	118	89	64	44

N/A: no disponible. PS: *performance status*. m: meses.

■ FIGURA 2



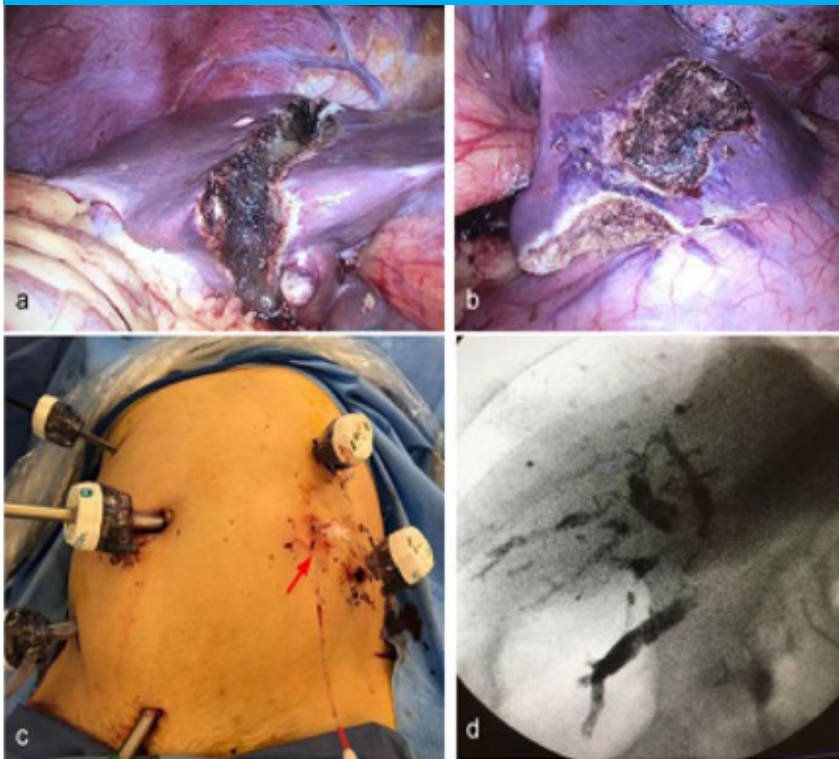
Limpieza agresiva del RHF. Se pueden observar múltiples resecciones en "sacacorcho" para preservación del parénquima del RHF

pacientes que previamente parecían inoperables. Tanto fue así que se formó el registro de ALPPS internacional, con el fin de recopilar datos multicéntricos de este novedoso procedimiento. Sin embargo, los informes iniciales mostraron resultados un tanto desalentadores: había un alto número de mortalidad que oscilaba entre el 12 y 30%. El informe inicial del grupo de trabajo del registro de ALPPS en 2014 mostró los resultados de

más de 200 pacientes tratados con este método. De estos, el 70% aproximadamente eran pacientes con metástasis colorrectales. La tasa de pacientes que lograron completar ambas etapas fue excelente, de aproximadamente el 98%, y la mortalidad global fue del 9%. La tasa de complicaciones graves según Dindo-Clavien (IIIa o más) fue del 26%. El crecimiento promedio del RHF fue del 80% en tan solo 7 días, lo que demuestra la eficacia de este método para lograr la hipertrofia. Sin embargo, a pesar de estos excelentes valores volumétricos, la principal causa de mortalidad para todo el registro de pacientes era la IHPH. Entre las posibles causas se encontraba una discordancia entre la funcionalidad y el volumen del RHF, en la cual el edema celular desempeñaría un papel importante, dejando en claro que la hipertrofia hepática y la función no necesariamente son equivalentes. Varios estudios que utilizaron centellogramas hepáticos con mebrofenina demostraron una discrepancia entre el volumen y la funcionalidad en los pacientes a los cuales se les realiza ALPPS. En este contexto, y con el foco en disminuir las complicaciones entre procedimientos que son un factor determinante para el devenir de los pacientes, se fueron desarrollando distintas variantes del ALPPS.

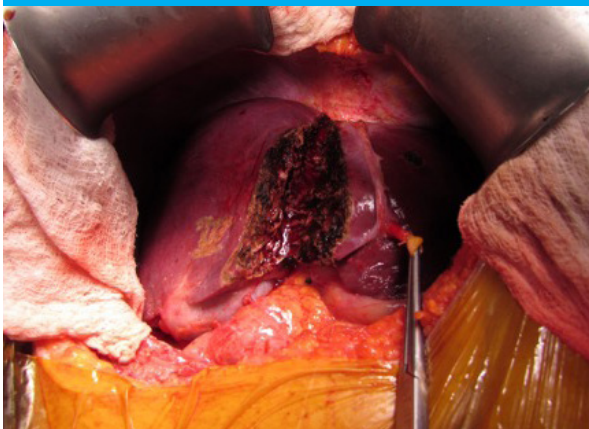
La más difundida de estas variantes es aquella conocida como "mini-ALPPS", acuñada y descrita por de Santibañes y cols. en 2016. Esta consta de una primera etapa con algunos cambios respecto de la técnica

■ FIGURA 3



Mini-ALPPS laparoscópico, primer tiempo. A: Línea de transección, hacia la derecha del ligamento falciforme. B: Se puede observar parte de la limpieza de RHF con resecciones atípicas múltiples. Este procedimiento se realizó de forma laparoscópica. C: Embolización portal a través de la vena mesentérica inferior; se advierte el set D'Agostino colocado de manera percutánea (flecha roja). D: La portografía posembolización muestra buena distribución del material de embolización en los ramos portales derechos.

■ FIGURA 4



Línea de transección en un "mini-ALPPS". Se puede observar la línea de transección 2 cm hacia la derecha del ligamento falciforme. Esta tiene una profundidad de entre 1 y 3 cm en toda su extensión con el fin de preservar estructuras vasculobiliares del segmento IV y reducir el índice de complicaciones

original. En primera instancia, se reemplazó la ligadura portal por una embolización portal percutánea intraoperatoria. De esta manera se logra el mismo impacto, minimizando la manipulación del pedículo hepático y su consecuente inflamación. Así, el hilio hepático se encuentra en condiciones óptimas para el procedimiento definitivo, que se da en promedio entre 10-20 días luego de la cirugía inicial. El mini-ALPPS demostró ser tan eficaz como el ALPPS clásico, con menor tiempo de recuperación y menores índices de complicaciones. La

figura 3 muestra el primer tiempo de un mini-ALPPS laparoscópico, mientras que la figura 4 muestra la línea de transección de ese mismo paciente al momento de la segunda cirugía.

Otra variante es el ALPPS con ablación por microondas. Después de la ligadura portal por vía laparoscópica, la línea de partición hepática se delimita mediante el uso de múltiples ablaciones con microondas. De esta manera se logra la transección y necrosis del parénquima sin necesidad de realizar la partición, disminuyendo en teoría las complicaciones como formaciones de biloma, peritonitis biliar y hemoperitoneo. El ALPPS con radiofrecuencia comparte el mismo principio teórico que el ALPPS con microondas, utilizando un método físico de transección diferente. Otros métodos desarrollados incluyen el ALPPS con torniquete –que administra un torniquete sobre la línea de transección, con el objetivo de bloquear toda vía accesoria al lóbulo que va a ser removido–, y el ALPPS parcial, en el cual la transección es parcial, con una profundidad aproximada de 5-8 cm. Todos estos métodos mostraron ser eficaces para producir hipertrofia y, a la vez, ser menos agresivos que el ALPPS clásico. Sin embargo, ninguno ha logrado la aceptación global.

El ALPPS también ha sido descrito como un procedimiento de "salvataje", luego de una embolización fallida. En estos casos ha logrado hipertrofia exitosa en 7 pacientes, en los cuales la embolización portal había sido insuficiente en la serie de Maulat y cols. y 3 pacientes fallidos en la serie de Tschuor y cols. La tabla 2

■ TABLA 2

Series publicadas de ALPPS en orden cronológico

Autores	Año	Centros	Países	n	CRLM	Neoadyuvancia (n)	Ambos tiempos (n)	Motivo drop out	Mortalidad (%)	Seguimiento (meses)	Recurrencia (n)	Supervivencia global (%)		
												1	3	5
Schnitzbauer	2012	5 centros	Alemania	25	14	12	25	-	3	N/D	2	N/D	N/D	N/D
Knoefel	2013	1 centro	Alemania	7	N/D	N/D	7	-	1	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Torres	2013	9 centros	Brasil	39	32	N/D	37	Muerte	5	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Nadalin	2014	1 centro	Suiza	15	5	5	15	-	4	17	4	67	N/D	N/D
Schadde	2014	Multi-céntrico	Suiza, Alemania, Canadá, Argentina	48	26	28	40	Muerte(7) R1 (1)	7	N/D	54% al año	N/D	N/D	N/D
Schadde	2014	41 centros	ALPPS registry	202	141	128	197	N/D	19	9	N/D	73	N/D	N/D
Hernández-Alejandro	2015	1 centro	Canadá	14	14	14	14	-	0	9	2	N/D	N/D	N/D
Álvarez	2015	1 centro	Argentina	30	19	18	29	Muerte	2	17	12	78	N/D	N/D
Truant	2015	9 centros	Francia, Bélgica	62	50	51	59	Crecimiento insuf (1), trombosis portal (1), muerte (1)	8	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Vivarelli	2015	1 centro	Italia	9	3	-	9	0	1	17	4	89	N/D	N/D
Rosok	2016	3 centros	Noruega, Suecia	36	25	26	36	N/D	1	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
Petrosky	2019	Multi-céntrico	ALPPS registry	510	510	499	492	N/D	N/D	37	343	N/D	52	27
Álvarez	2024	1 centro	Argentina	32	32	31	30	muerte	N/D	26	24	86	45	21

N/D, no disponible; m, meses.

sintetiza los estudios más relevantes acerca de ALPPS desde su aparición en el año 2012.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

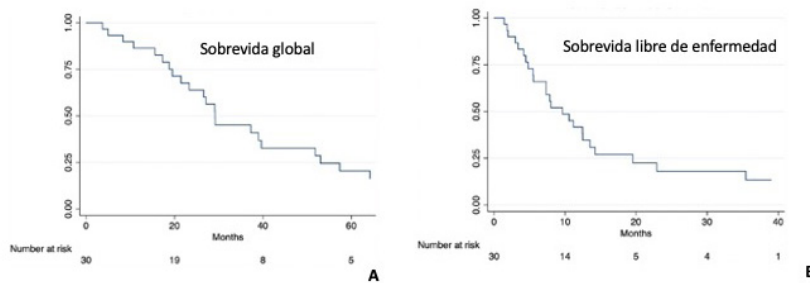
Nuestro centro ha descrito sus resultados con el ALPPS en dos instancias: en el año 2015 y más recientemente en 2024. En el año 2015 se publicó nuestra experiencia inicial, en la cual se incluyeron 30 pacientes, 19 de ellos con mCRC, y 18 de estos habían recibido quimioterapia prequirúrgica. Del total de 30 pacientes, solamente uno no completó ambas etapas, debido a progresión tumoral en el estadio intermedio (factibilidad del 97%). Al evaluar el crecimiento entre etapas, 24 pacientes lograron la hipertrofia deseada en tan solo diez días o menos, con un promedio de hipertrofia del RHF del 89,7% en tan solo 6 días.

En la segunda etapa, un total de 29 pacientes fue sometido a una hepatectomía mayor: 20 trisegmentectomías derechas, 8 hepatectomías derechas y una trisegmentectomía izquierda. En 4 casos se asoció la resección del tumor primario a nivel colorrectal. La morbilidad fue del 53%, y la mortalidad del 6,6% con una supervivencia global y libre de recurrencia a 1 y 2 años de 87% y 67% y 63% y 40%, respectivamente.

En el año 2024 se realizó una actualización de la misma serie, focalizada exclusivamente en pacientes con mCRC tratados con ALPPS. Del total de 45 pacientes sometidos a ALPPS durante el período analizado, 32 pacientes presentaban mCRC irresecables. Este procedimiento representó el 9,2% del total de hepatectomías en el lapso estudiado (2011-2021). Nueve pacientes fueron sometidos a una resección colorrectal del tumor primario de forma concomitante a la primera etapa del ALPPS. Treinta (30) pacientes del total recibieron hepatectomías mayores: 17 trisegmentectomías derechas, 12 hepatectomías derechas y 1 trisegmentectomía izquierda. La factibilidad de ambas etapas fue del 93% (30 pacientes), con un crecimiento del RHF en promedio de 79,4% en solamente 8 días (intercuartilo [IQR] 7-26 días). Se observó una morbilidad de tan solo 37,5% y una mortalidad nula.

El tiempo de seguimiento de la cohorte fue un poco mayor de dos años (26,8 meses), con una mediana de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad de 28 meses y 8 meses, respectivamente. En este tiempo de seguimiento, 28 pacientes fallecieron, y en 25 de estos la causa fue recaída de su enfermedad. Las supervivencias global y libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fueron de 86% y 42%, 45% y 14% y 21% y 14%, respectivamente. Al realizar un análisis univariado y multivariado de

■ FIGURA 5



Gráficos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de la cohorte de 32 pacientes con mCRC sometidos a ALPPS en nuestra Institución, entre 2011 y 2021. A: supervivencia global. B: supervivencia libre de enfermedad. Nótese que –si bien el 50% de los pacientes recayeron antes del año– el 50% de la cohorte permaneció con vida luego hasta los 24 meses inclusive

los factores asociados a un peor pronóstico global y de recurrencia, se identificó la terapia adyuvante como un factor pronóstico positivo contra la recaída tanto en el análisis univariado y multivariado. Aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante tenían hasta tres veces más riesgo de recaída que aquellos que sí la habían recibido previamente (HR 3.10) (Fig. 5).

Los resultados de esta serie conciden con informes previos, con una recurrencia del 60% en los

primeros 12 meses poscirugía. Si bien impresiona como un alto número, la recurrencia de la mCRC no se condice con la supervivencia global, ya que –gracias a tratamientos sistémicos y rehepatectomías– es posible extender de gran manera la supervivencia. Lo mismo se puede apreciar en esta serie, en la cual la mediana de supervivencia fue de 28 meses vs. 8 meses de tiempo libre de enfermedad. La figura 4 muestra las curvas de supervivencia global y libre de enfermedad.

## Bibliografía

- Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey J-N. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery*. 2004;135:404-10.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232:777-85.
- Ali A, Ahle M, Björnsson B, Sandström P. Portal vein embolization with N-butyl cyanoacrylate glue is superior to other materials: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31:5464-78.
- ALPPS Registry. [cited 21 Apr 2024]. Available: <https://www.alpps.net/?q=registry>
- Álvarez FA, Ardiles V, Chara C, de Santibañes M, Sánchez Clariá R, Pekolj J, et al. Adjuvant chemotherapy is associated with better oncological outcomes after ALPPS for colorectal liver metastases. *Updates Surg*. 2024. doi:10.1007/s13304-024-01835-1.
- Álvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg*. 2015;261:723-32.
- Álvarez FA, Castaing D, Figueroa R, Allard MA, Golse N, Pittau G, et al. Natural history of portal vein embolization before liver resection: a 23-year analysis of intention-to-treat results. *Surgery*. 2018;163:1257-63.
- Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg*. 2000;232:665-72.
- Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The "50-50 criteria" on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242:824-8, discussion 828-9.
- Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996;224:509-20; discussion 520-2.
- Chávez MI, Gholami S, Kim BJ, Margonis GA, Ethun CG, Tsai S, et al. Two-Stage Hepatectomy for Bilateral Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:1457-65.
- Chun YS, Vauthey J-N, Ribero D, Donadon M, Mullen JT, Eng C, et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:1498-504; discussion 1504-5.
- Cillo U, Gringeri E, Feltracco P, Bassi D, D'Amico FE, Polacco M, et al. Totally Laparoscopic Microwave Ablation and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: A New Minimally Invasive Two-Stage Hepatectomy. *Ann Surg Oncol*. 2015;22: 2787-8.
- de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2081-9.
- de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S, Roelofs JJTH, Busch ORC, Gouma DJ, et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg*. 2010;14:369-78.
- de Santibañes E, Álvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. *Langenbecks Arch Surg*. 2016;401:557-63.
- de Santibañes E, Clavien P-A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg*. 2012;255:415-7.
- Deshayes E, Piron L, Bouvier A, Lapuyade B, Lermite E, Vervueren L, et al. Study protocol of the HYPER-LIV01 trial: a multicenter phase II, prospective and randomized study comparing simultaneous portal and hepatic vein embolization to portal vein embolization for hypertrophy of the future liver remnant before major hepatectomy for colo-rectal liver metastases. *BMC Cancer*. 2020;20: 574.
- Donadon M, Lanza E, Branciforte B, Muglia R, Lisi C, Pedicini V, et al. Hepatic uptake index in the hepatobiliary phase of gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine penta acetic acid-enhanced magnetic resonance imaging estimates functional liver reserve and predicts post-hepatectomy liver failure. *Surgery*. 2020;168:419-25.
- Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux, Leclere J, Lasser P. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg*. 1999;86:784-8.
- Fan ST, Lai EC, Lo CM, Ng IO, Wong J. Hospital mortality of major hepatectomy for hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis. *Arch Surg*. 1995;130:198-203.
- Fortner JG, Blumgart LH. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg*. 2001;193:210-22.
- Giraudo G, Greget M, Oussoultzoglou E, Rosso E, Bachellier P, Jaeck D. Preoperative contralateral portal vein embolization before major hepatic resection is a safe and efficient procedure: a large single institution experience. *Surgery*. 2008;143:476-82.
- Guiu B, Chevallier P, Denys A, Delhom E, Pierredon-Foulongne M-A, Rouanet P, et al. Simultaneous trans-hepatic portal and hepatic

- vein embolization before major hepatectomy: the liver venous deprivation technique. *Eur Radiol.* 2016;26:4259-67.
- Guiu B, Quenet F, Panaro F, Piron L, Cassinotto C, Herrero A, et al. Liver venous deprivation versus portal vein embolization before major hepatectomy: future liver remnant volumetric and functional changes. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020;9:56476-576.
  - Heinemann A, Wischhusen F, Püschel K, Rogiers X. Standard liver volume in the Caucasian population. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:366-8.
  - Hernández-Alejandro R, Bertens KA, Pineda-Solis K, Croome KP. Can we improve the morbidity and mortality associated with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) procedure in the management of colorectal liver metastases? *Surgery.* 2015;157:194-201.
  - Heymsfield SB, Fulenwider T, Nordlinger B, Barlow R, Sones P, Kutner M. Accurate measurement of liver, kidney, and spleen volume and mass by computerized axial tomography. *Ann Intern Med.* 1979;90:185-7.
  - Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M, Goralczyk A, Meller J, et al. Two-stage hepatectomy (RO) with portal vein ligation--towards curing patients with extended bilobar colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:409-18.
  - Honjo I, Araki C. Total resection of the right lobe of the liver; report of a successful case. *J Int Coll Surg.* 1955;23:23-8.
  - Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology.* 1999;29: 1099-105.
  - Isfordink CJ, Samim M, Braat MNGJA, Almalki AM, Hagendoorn J, Borel Rinkes IHM, et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017;26:257-67.
  - Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2004;240:1037-49; discussion 1049-51.
  - Jarnagin WR. *Blumgart's Surgery of the Liver, Pancreas and Biliary Tract E-Book: Expert Consult - Online.* Elsevier Health Sciences; 2012.
  - Karageorgis A, Lenhard SC, Yerby B, Forsgren MF, Liachenko S, Johansson E, et al. A multi-center preclinical study of gadoxetate DCE-MRI in rats as a biomarker of drug induced inhibition of liver transporter function. *PLoS One.* 2018;13: e0197213.
  - Karoui M, Viganò L, Goyer P, Ferrero A, Luciani A, Aglietta M, et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2010;97:1354-62.
  - Kianmanesh R, Farges O, Abdalla EK, Sauvanet A, Ruszniewski P, Belghiti J. Right portal vein ligation: a new planned two-step all-surgical approach for complete resection of primary gastrointestinal tumors with multiple bilateral liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2003;197:164-70.
  - Kinoshita H, Sakai K, Hirohashi K, Igawa S, Yamasaki O, Kubo S. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 1986;10:803-8.
  - Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009;250:540-8.
  - Kishi Y, Madoff DC, Abdalla EK, Palavecino M, Ribero D, Chun YS, et al. Is embolization of segment 4 portal veins before extended right hepatectomy justified? *Surgery.* 2008;144:744-51.
  - Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte am Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg.* 2013;100:388-94.
  - Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Proliferative activity of intrahepatic colorectal metastases after preoperative hemihepatic portal vein embolization. *Hepatology.* 2001;34:267-72.
  - Korenblik R, Olij B, Aldrighetti LA, Hilal MA, Ahle M, Arslan B, et al. Dragon 1 Protocol Manuscript: Training, Accreditation, Implementation and Safety Evaluation of Portal and Hepatic Vein Embolization (PVE/HVE) to Accelerate Future Liver Remnant (FLR) Hypertrophy. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2022;45:1391-8.
  - Kubota K, Makuuchi M, Kusaka K, Kobayashi T, Miki K, Hasegawa K, et al. Measurement of liver volume and hepatic functional reserve as a guide to decision-making in resectional surgery for hepatic tumors. *Hepatology.* 1997;26:1176-81.
  - Lau H, Man K, Fan ST, Yu WC, Lo CM, Wong J. Evaluation of preoperative hepatic function in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Br J Surg.* 1997;84:1255-9.
  - Leonhardt M, Keiser M, Oswald S, Kühn J, Jia J, Grube M, et al. Hepatic uptake of the magnetic resonance imaging contrast agent Gd-EOB-DTPA: role of human organic anion transporters. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:1024-8.
  - Lortat-Jacob JL, Robert HG. [Well defined technic for right hepatectomy]. *Presse Med.* 1952;60:549-51.
  - Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990;107:521-7.
  - Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Hiroshima Y, Koda K, Yamazaki K, et al. Histologic features after surgery associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy versus those after hepatectomy with portal vein embolization. *Surgery.* 2016;159:1289-98.
  - Maulat C, Philis A, Charriere B, Mokrane F-Z, Guimbaud R, Otal P, et al. Rescue associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy after portal embolization: Our experience and literature review. *World J Clin Oncol.* 2017;8:351-9.
  - Nadalin S, Capobianco I, Li J, Girotti P, Königsrainer I, Königsrainer A. Indications and limits for associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS). Lessons Learned from 15 cases at a single centre. *Z Gastroenterol.* 2014;52:35-42.
  - Nagino M, Kamiya J, Nishio H, Ebata T, Arai T, Nimura Y. Two hundred forty consecutive portal vein embolizations before extended hepatectomy for biliary cancer: surgical outcome and long-term follow-up. *Ann Surg.* 2006;243:364-72.
  - Nagino M, Nimura Y, Kamiya J, Kondo S, Kanai M. Selective percutaneous transhepatic embolization of the portal vein in preparation for extensive liver resection: the ipsilateral approach. *Radiology.* 1996;200:559-63.
  - Olthof PB, Tomassini F, Huespe PE, Truant S, Pruvot F-R, Troisi RI, et al. Hepatobiliary scintigraphy to evaluate liver function in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy: Liver volume overestimates liver function. *Surgery.* 2017;162:775-83.
  - Pack GT, Miller TR, Brasfield RD. Total right hepatic lobectomy for cancer of the gallbladder; report of three cases. *Ann Surg.* 1955;142:6-16.
  - Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. Prospective evaluation of two-stage hepatectomy combined with selective portal vein embolisation and systemic chemotherapy for patients with unresectable bilobar colorectal liver metastases. *Dig Surg.* 2008;25:387-93.
  - Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kirimker OE, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2020;272:793-800.
  - Petrowsky H, Györi G, de Oliveira M, Lesurtel M, Clavien P-A. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg.* 2015;261:e90-2.
  - Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg.* 2004;240:698-708; discussion 708-10.
  - Quattlebaum JK. Massive resection of the liver. *Ann Surg.* 1953;137:787-96.
  - Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery.* 2011;149:713-24.
  - Regimbeau JM, Cosse C, Kaiser G, Hubert C, Laurent C, Lapointe R, et al. Feasibility, safety and efficacy of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases of colorectal cancer: a LiverMetSurvey analysis. *HPB.* 2017;19:396-405.
  - Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donodon M, Loyer EM, Vauthey J-N. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 2007;94:1386-94.
  - Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brusadin R, de la Peña J, Fuster M, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg.* 2014;101:1129-34; discussion 1134.
  - Røsok BI, Björnsson B, Sparrelid E, Hasselgren K, Pomianowska E, Gasslander T, et al. Scandinavian multicenter study on the safety and feasibility of the associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy procedure. *Surgery.* 2016;159: 1279-86.
  - Rous P, Larimore LD. Relation of the portal blood to liver maintenance: a demonstration of liver atrophy conditional on

- compensation. *J Exp Med.* 1920;31:609-32.
- Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernández-Alejandro R, et al. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014;260:829-36; discussion 836-8.
  - Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg.* 2014;38:1510-9.
  - Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg.* 2012;255:405-14.
  - Schuhmann-Giampieri G, Schmitt-Willich H, Press WR, Negishi C, Weinmann HJ, Speck U. Preclinical evaluation of Gd-EOB-DTPA as a contrast agent in MR imaging of the hepatobiliary system. *Radiology.* 1992;183:59-64.
  - Serenari M, Collaud C, Álvarez FA, de Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, et al. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. *Ann Surg.* 2018;267:1141-7.
  - Shimada H, Tanaka K, Masui H, Nagano Y, Matsuo K, Kijima M, et al. Results of surgical treatment for multiple (> or =5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2004;389:114-21.
  - Shindoh J, Tzeng C-WD, Aloia TA, Curley SA, Huang SY, Mahvash A, et al. Safety and efficacy of portal vein embolization before planned major or extended hepatectomy: an institutional experience of 358 patients. *J Gastrointest Surg.* 2014;18:45-51.
  - Shindoh J, Tzeng C-WD, Aloia TA, Curley SA, Zimmiti G, Wei SH, et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013;20:2493-500.
  - Sparrelid E, Jonas E, Tzortzakakis A, Dahlén U, Murquist G, Brismar T, et al. Dynamic Evaluation of Liver Volume and Function in Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2017;21:967-74.
  - Takayasu K, Muramatsu Y, Shima Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M. Hepatic lobar atrophy following obstruction of the ipsilateral portal vein from hilar cholangiocarcinoma. *Radiology.* 1986;160:389-93.
  - Tanaka K, Matsuo K, Murakami T, Kawaguchi D, Hiroshima Y, Koda K, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): short-term outcome, functional changes in the future liver remnant, and tumor growth activity. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:506-12.
  - Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I, Togo S. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2007;33:329-35.
  - Togo S, Nagano Y, Masui H, Tanaka K, Miura Y, Morioka D, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar liver metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.* 2005;52:913-19.
  - Torres OJM, Fernandes E de SM, Oliveira CVC, Lima CX, Waechter FL, Moraes-Junior JMA, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): the Brazilian experience. *Arq Bras Cir Dig.* 2013;26:40-3.
  - Truant S, Scatton O, Dokmak S, Regimbeau J-M, Lucidi V, Laurent A, et al. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): impact of the inter-stages course on morbidity and implications for management. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41:674-82.
  - Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB.* 2010;12: 262-9.
  - Tschuor C, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, et al. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:1230-5.
  - Urata K, et al. Standard liver volume in adults. *Transplant Proc.* 2000;32:2093-4.
  - Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology.* 1995;21:1317-21.
  - Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transpl.* 2002;8:233-40.
  - Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, Bilimoria MM, Fenstermacher MJ, Charnsangavej C, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000;127:512-9.
  - Viganò L, Torzilli G, Cimino M, Imai K, Vibert E, Donadon M, et al. Drop-out between the two liver resections of two-stage hepatectomy. Patient selection or loss of chance? *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:1385-93.
  - Vivarelli M, Vincenzi P, Montalti R, Fava G, Tavio M, Coletta M, et al. ALPPS Procedure for Extended Liver Resections: A Single Centre Experience and a Systematic Review. *PLoS One.* 2015;10: e0144019.
  - Wang Q, Brismar TB, Gilg S, Jonas E, Nilsson H, Tzortzakakis A, et al. Multimodal perioperative assessment of liver function and volume in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a comparison of the indocyanine green retention test, Tc mebrofenin hepatobiliary scintigraphy and gadoxetic acid enhanced MRI. *Br J Radiol.* 2022;95: 20220370.
  - Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan L-A, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008;248:994-1005.
  - Yi F, Zhang W, Feng L. Efficacy and safety of different options for liver regeneration of future liver remnant in patients with liver malignancies: a systematic review and network meta-analysis. *World J Surg Oncol.* 2022;20:399.

## Cirugía ahorradora de parénquima hepático

Martín de Santibañes

*Ahorrar no es solo guardar, sino saber gastar.*  
Anónimo

La cirugía hepática ha experimentado avances significativos para aumentar la reseccabilidad y mantener, al mismo tiempo, la seguridad del paciente. Entre las técnicas más relevantes se destacan la embolización de la vena porta, la hepatectomía en dos tiempos, la partición hepática asociada y la ligadura de la vena porta para la hepatectomía en etapas (ALPPS), así como la privación venosa hepática seguida de una hepatectomía mayor. Aunque estas técnicas están desarrolladas para aumentar el remanente hepático futuro, todas persiguen la amputación de una estructura vascular importante. Incluso si se realiza una cirugía hepática mayor para aumentar la reseccabilidad, la extirpación de grandes porciones del hígado puede reducir la posibilidad de una nueva cirugía en caso de enfermedad recurrente. Según datos estadísticos del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), la recurrencia en hígado después de una hepatectomía inicial por mCRC supera el 50% dentro de los primeros dos años (Fig. 1).

### Definiciones y variantes técnicas

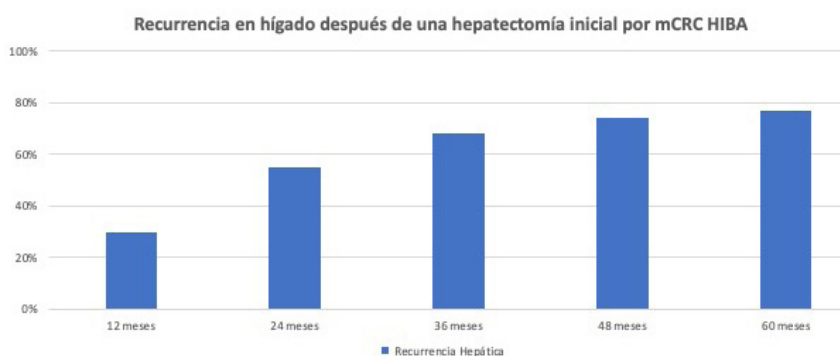
La forma de cirugía que conserva la mayor cantidad de parénquima hepático sano se conoce como cirugía ahorradora de parénquima. Los resultados a corto y largo plazo de la cirugía ahorradora de parénquima hepático han sido bien difundidos para mCRC, pero los mismos aspectos técnicos y resultados perioperatorios pueden aplicarse a otras metástasis hepáticas del tubo digestivo. De manera que esta estrategia quirúrgica se ha convertido en muchos centros en un elemento esencial del tratamiento multimodal de las metástasis hepáticas de múltiples orígenes. El empleo de técnicas mejoradas y la guía ecográfica intraoperatoria

han aumentado significativamente la precisión de la resección, la reseccabilidad y el manejo de los márgenes quirúrgicos. El enfoque "conservador" de esta técnica quirúrgica, que evita la extirpación innecesaria de parénquima hepático sano, se asocia con un menor estrés quirúrgico, una tasa menor de complicaciones posoperatorias graves (por ejemplo, fallo hepático poshepatectomía) y permite resecciones hepáticas repetidas, especialmente en el caso de una recurrencia hepática, escenario frecuente en la patología metastásica (véase Fig. 1).

En general, se considera cirugía ahorradora de parénquima a cualquier tipo de resección hepática que no cumpla con los criterios de resección de hemilóbulo o resecciones extendidas, según la nomenclatura estandarizada de Brisbane 2000. Sin embargo, la resección lateral izquierda (S2 y S3) se considera un enfoque de preservación parenquimatoso debido a la importancia funcional del lóbulo hepático izquierdo. Casi cualquier tipo de resección hepática podría considerarse cirugía ahorradora de parénquima hepático, siempre y cuando exista la intención de realizar un procedimiento sobre otro que comprometa más parénquima hepático (por ejemplo, una hepatectomía posterior derecha puede ser excesiva para una lesión periférica que afecta a ambos S6 y S7, pero se convierte en una estrategia ahorradora de parénquima si se utiliza en lugar de hepatectomía derecha).

Se han propuesto diferentes tipos de resecciones para minimizar la cantidad de parénquima hepático después de una resección (Tabla 1). La elección de una técnica depende de cada paciente y de la ubicación y características del tumor. La cirugía ahorradora de parénquima comprende una gran variedad de procedimientos, que incluyen resecciones en forma de

■ FIGURA 1



Riesgo de recurrencia en hígado después de una hepatectomía inicial por metástasis hepáticas colorrectales (mCRC). Datos de seguimiento de 252 pacientes del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA)

■ TABLA 1

Diferentes procedimientos quirúrgicos con preservación del parénquima hepático

Tipo de resección	Segmento/s reseca
<b>Orientado al segmento</b>	
Monosegmentectomía	Cualquier segmento aislado
Bisegmentectomía	Dos segmentos contiguos
Seccionectomía posterior derecha	S6 y 7
Seccionectomía anterior derecha	S5 y 8
Bisegmentectomía inferior derecha	S5 y 6
Bisegmentectomía superior derecha	S7 y 8
Bisegmentectomía posterior central	S4a y 8
Seccionectomía medial izquierda	S4a y 4b
Hepatectomía central	S4, 5 y 8
Hepatectomía transversal superior	S7, 8, 4a y 2 + VHD y VHM
<b>Segmentos no orientados</b>	
Técnica sacacorchos	Cualquier segmento
Minimesohepatectomía	Parcial S8 y 4a + VHM
Minihpatectomía transversal superior	Parcial S7, 8 + VHD
Hepatectomía con conservación de venas hepáticas	Parcial S7, 8 y 4a ± 1 paracava
Seccionectomía sistemática posterior derecho extendido	S6-7 completo + S5 parcial y/o S8 (en bloque)
Túnel hepático	Parcial S4a, 8 y 1
Hepatectomía inferior	S3, 4b, 5, 6 y 7
Ablación local <sup>1</sup>	Cualquiera

<sup>1</sup>Combinado con otras resecciones quirúrgicas. S: segmento hepático; VHM: vena hepática media; VHD: vena hepática derecha.

cuña simples o múltiples, resecciones anatómicas y no anatómicas de 1 o 2 segmentos, bisegmentectomías formales y algunas resecciones complejas de tumores ubicados en profundidad y que contactan estructuras vasculares principales. Todas estas variantes técnicas, desde las más sencillas hasta las más complejas, están asociadas con diferentes resultados posoperatorios.

### Aspectos anatómicos relevantes

Los bordes anatómicos y la segmentación del hígado fueron descritos inicialmente por Couinaud y posteriormente investigados en profundidad por Takasaki. La primera bifurcación del pedículo de Glisson divide el órgano en hemihígado derecho e izquierdo. La bifurcación secundaria divide el hemihígado derecho en secciones anterior y posterior, y el hemihígado izquierdo en secciones medial y lateral; cada sección tiene ramificaciones adicionales que alimentan a los segmentos conocidos, y cada segmento tiene uno o más pedículos independientes con suministro vascular portal y arterial, así como drenaje biliar. Esto introduce el concepto de la "unidad cónica", la parte anatómica más

pequeña del hígado que se puede reseca, suministrada por una rama terciaria y con la base en la superficie hepática y el ápice hacia el hilio. Cada segmento consiste en 6 a 8 unidades cónicas que pueden ser identificadas de manera independiente mediante un pedículo de alimentación y reseca como subsegmentos anatómicos independientes. Sin embargo, la segmentectomía y subsegmentectomía anatómicas sistemáticas guiadas por ultrasonido y tinción de azul de metileno fueron descritas por primera vez por Makuuchi. Los pedículos de Glisson de los lóbulos, secciones, segmentos y subsegmentos pueden ser rodeados desde el hilio hepático utilizando el enfoque extrafascial. El hígado está compuesto por una capa delgada separada de la cápsula de Glisson, que cubre los tres elementos del pedículo. Al respetar esta capa fibrosa llamada cápsula de Laennec y abordar el hilio según puertas y puntos de referencia específicos, se puede identificar y dividir el pedículo de cada segmento o subsegmento, buscando una resección anatómica real (Fig. 2). Teniendo en cuenta el concepto de la "unidad cónica", la identificación del pedículo que alimenta el área anatómica más estrecha permitiría realizar una resección parenquimatosa que ahorra tejido.

### Ecografía intraoperatoria

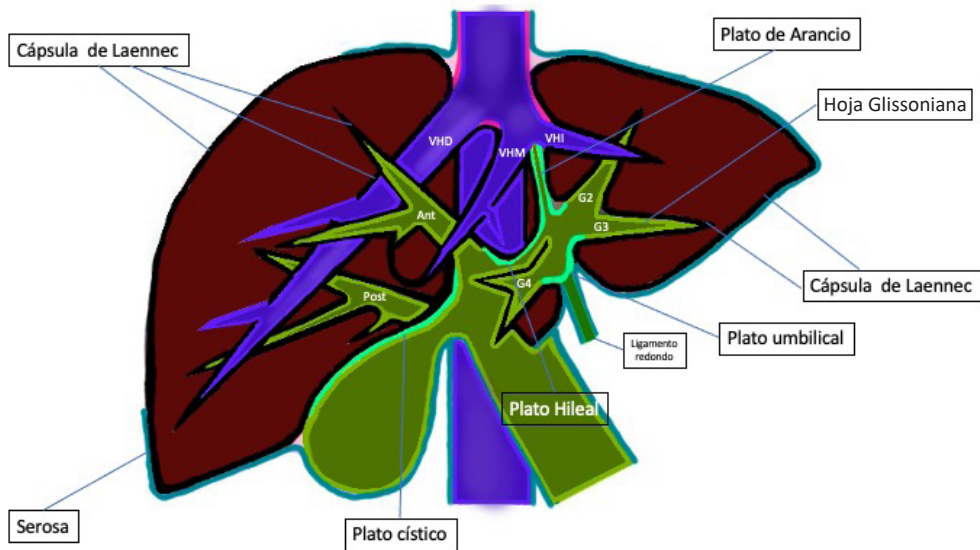
La ecografía intraoperatoria constituye una herramienta esencial en la cirugía conservadora de parénquima. En primer lugar, ayuda a localizar con precisión el tumor y evaluar su relación con las estructuras biliares y vasculares. Esta información resulta crucial para planificar el enfoque quirúrgico y garantizar una resección completa del tumor. Además, puede guiar al cirujano en la determinación del plano de transección, lo cual es fundamental para lograr un margen quirúrgico R0 (remoción completa del tumor) o un margen vascular R1 (resección del tumor con células tumorales presentes en los vasos sanguíneos) (Fig. 3).

El análisis del flujo mediante Doppler permite detectar venas colaterales comunicantes entre las venas hepáticas y evaluar la trayectoria del flujo de entrada después de que las venas hepáticas han sido clameadas (pinzadas). La presencia de colaterales comunicantes asegura un flujo adecuado de salida de sangre desde el parénquima hepático, incluso si se secciona una vena hepática principal. Para comprobar esta situación, se examina el flujo portal en el parénquima mediante ecografía intraoperatoria con Doppler al inicio y después de ocluir la vena hepática en cuestión. Cuando se observa una inversión en el flujo portal, se confirma después de 10 minutos de tiempo de oclusión para permitir la restauración retardada del flujo portal hepatopetal, posiblemente debido a la apertura de derivaciones venosas intrahepáticas (Fig. 4).

En la figura 5 se esquematiza la distribución portal en la práctica clínica. En resumen, después de la ligadura de la vena hepática derecha (VHD), las ramas dorsales (P8d) y ventrales (P8v) de Sg8 se exploran regularmente. Además, cada vez que se identifica una rama lateral del portal de Sg8 (P8l), se explora. También se exploran las ramas portales de los segmentos 5 y 6 (P5 y P6, respectivamente). Los Sg5 y Sg6 suelen ser

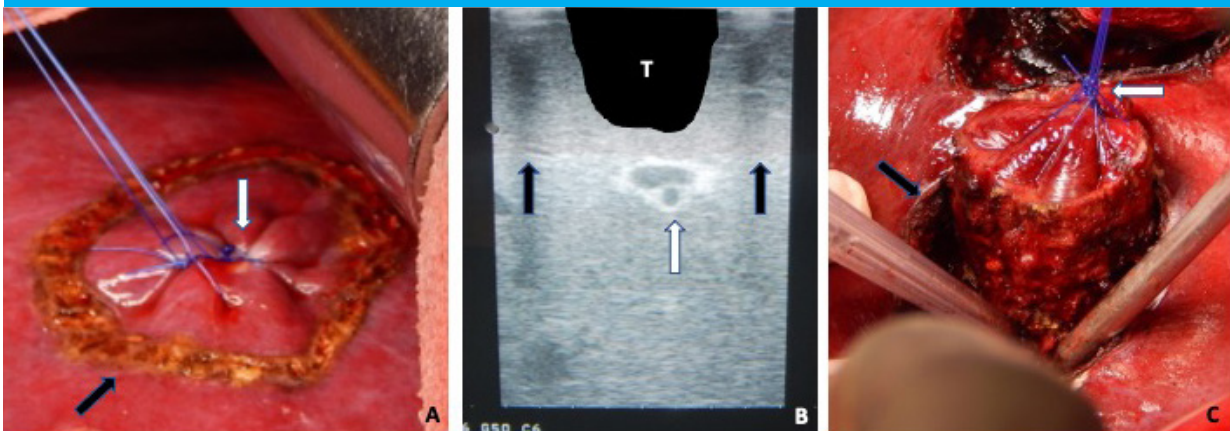
alimentados por varias ramas portales que provienen de las ramas portales anterior y posterior derechas, respectivamente. Cuando es necesario, se debe explorar selectivamente el pedículo de la parte medial (P5m) y lateral (P5l) de Sg5, así como los de la parte inferior (P6i) y superior (P6s) de Sg6. Las ramas más alejadas de la vena hepática media (VHM), es decir, P5l y P6s son las más propensas a la regurgitación sanguínea

■ FIGURA 2



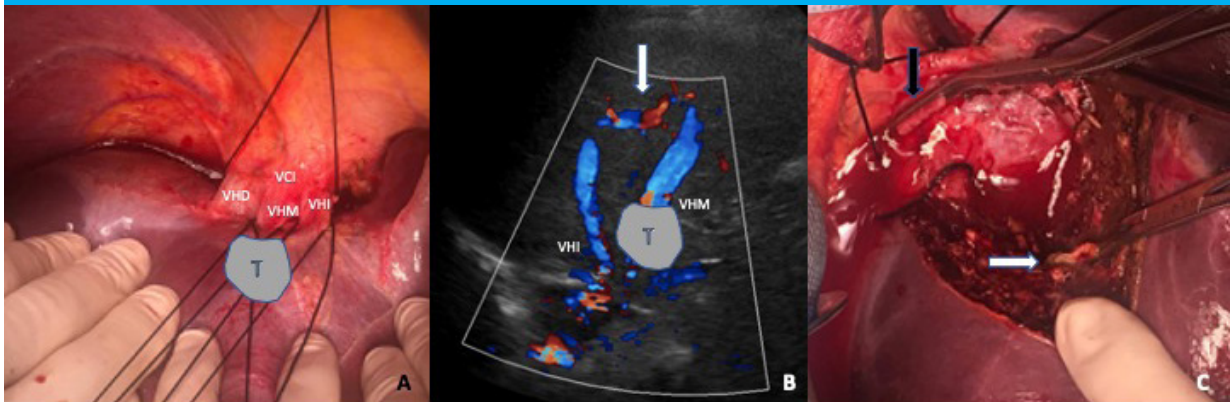
La propuesta de un novedoso esquema anatómico comprensivo de la cirugía del hígado se basa en la cápsula de Laennec. La cápsula de Laennec (línea negra) abarca no solo toda la superficie del parénquima hepático bajo la serosa (línea turquesa), incluyendo el área desnuda, sino también el parénquima intrahepático que rodea los pedículos glissonianos (línea verde) y el sistema de placas (línea verde fosforescente). Entre el parénquima de la fosa cística y la capa subserosa de la vesícula biliar, se interponen la cápsula de Laennec y la placa cística. Existe un espacio (zona gris) entre la cápsula de Laennec y los pedículos de glissonianos (el sistema de placas) que nos permite aislar los pedículos de glissonianos extrahepáticos. Vena cava inferior, VCI. Vena hepática derecha, VHD. Vena hepática media, VHM. Vena hepática izquierda, VHI

■ FIGURA 3



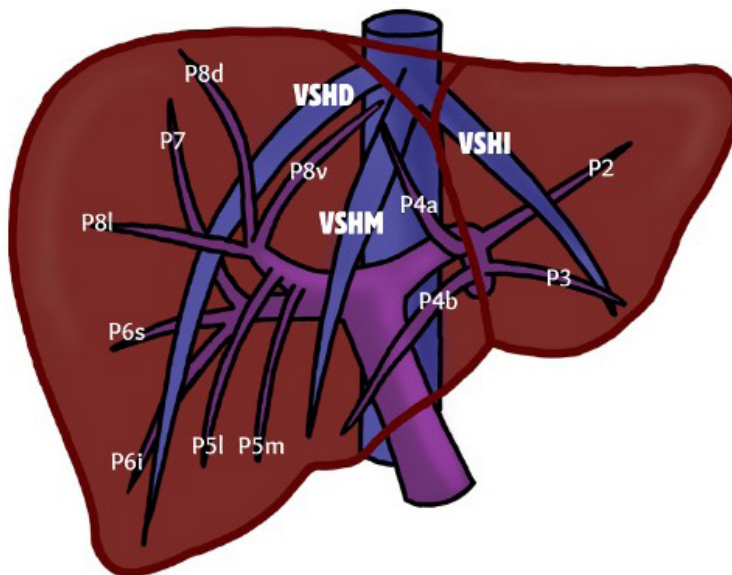
Cirugía ahorradora de parénquima en metástasis hepática, según técnica de "sacacorchos". A: metástasis hepática colorrectal en S5 (flecha blanca); se advierten los puntos de tracción para lograr márgenes adecuados de resección (R0 parenquimatoso); la flecha negra indica los límites de la resección, marcados con electrobisturí. B: ecografía intraoperatoria. T, indica el tumor; las flechas negras indican los límites de resección que se traducen en sombra acústica y se condicen con la marcación del electrobisturí de la figura A, la flecha blanca, marca pedículo vasculobiliar S5. C: mediante aspirador ultrasónico (CUSA), se realiza la resección; la flecha negra marca los límites de transacción y la flecha blanca, la ayuda que brindan los puntos de tracción para la resección hepática con márgenes adecuados

■ FIGURA 4



Metástasis colorrectal con compromiso de vena hepática media. A: Se repara vena cava inferior (VCI) para eventual exclusión vascular total. A su vez se reparan vena hepática media (VHM) y vena hepática izquierda (VHI) de manera selectiva para eventual clampeo selectivo. B: Ecografía intraoperatoria con Doppler mostrando la presencia de una vena comunicante entre vena hepáticas (flecha blanca). T, tumor que compromete la VHM. C: Resección de metástasis con resección selectiva de vena hepática media. La flecha negra muestra origen de VHM y la flecha blanca, el cabo proximal.

■ FIGURA 5



Representación esquemática del hígado, venas hepáticas y ramas portales evaluadas con ecografía intraoperatoria. VSHD, vena hepática derecha; VSHM, vena hepática media; VSHI, vena hepática izquierda; P8d, rama portal dorsal Sg8; P8v, rama portal ventral Sg8; rama portal lateral P8l, Sg8; P5m, rama portal medial Sg5; rama portal lateral P5l, Sg5; P6i, rama portal inferior Sg6; P6s, rama portal superior Sg6; P7, rama portal Sg7; P4a, rama portal superior Sg4; P4b, rama portal inferior Sg4; P2, ramal del portal Sg2; P3 rama portal, Sg3

después del cierre de la VHD. En caso de inversión del flujo se explora la siguiente rama más cercana (P5m o P6i) y se considera la posibilidad de realizar una subsegmentectomía. Después de la ligadura de la VHM se exploran los segmentos anteriores derechos, y también las ramas superiores (P4a) e inferiores (P4b) de Sg4. La resección requerida por el número y dimensión de las lesiones se extiende a los segmentos venooclusivos si se detecta una inversión del flujo portal (véase Fig. 4).

La combinación de estas alternativas técnicas ha abierto la posibilidad de realizar nuevas variantes de resecciones hepáticas complejas, lo que representa una alternativa a una hepatectomía de estándar más elevado.

### Aspectos técnicos

Esta técnica, se basa en algunos pilares técnicos fundamentales. Por un lado, el desprendimiento del tumor de las estructuras vasculares ("divestment") intrahepáticas, siempre y cuando no haya signos evidentes de infiltración en las imágenes preoperatorias e intraoperatorias. Los pedículos portales solo se resecan si hay evidencia de infiltración o se detecta dilatación de la vía biliar proximal. Cuando las venas hepáticas están infiltradas, se pueden resecar tangencialmente y reconstruir mediante una sutura continua directa o mediante un parche de peritoneo parietal, ligamento falciforme o parche de pericardio bovino, excepto en

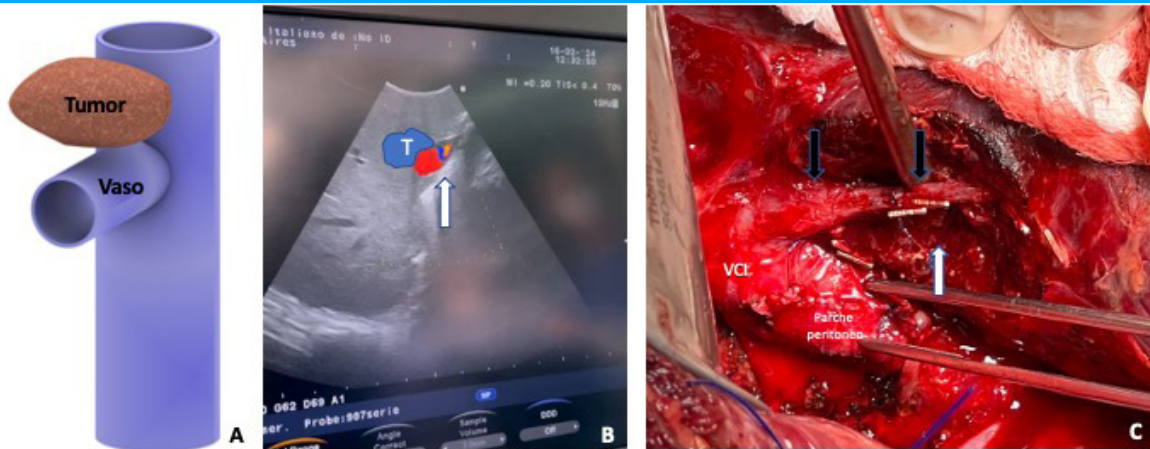
casos de trombosis completa o una lesión que rodea el vaso en más de 2/3 de su circunferencia y la ausencia de venas colaterales comunicantes (Figs. 6, 7, 8).

El campo quirúrgico limpio es esencial para maximizar la visualización de las estructuras vasculobiliares durante este tipo de intervenciones quirúrgicas. El clampeo intermitente del pedículo hepático, también conocido como maniobra de Pringle, es una técnica utilizada para reducir el flujo sanguíneo hacia el hígado y disminuir el sangrado del lecho de transección, permitiendo una mejor visualización de las estructuras intraparenquimatosas. Es importante destacar que la maniobra de Pringle se utiliza de forma intermitente para

evitar la isquemia hepática prolongada, ya que una reducción prolongada del flujo sanguíneo puede causar daño al tejido hepático. La duración y la frecuencia del clampeo dependen de varios factores, como la técnica quirúrgica utilizada, la condición del paciente y la experiencia del cirujano.

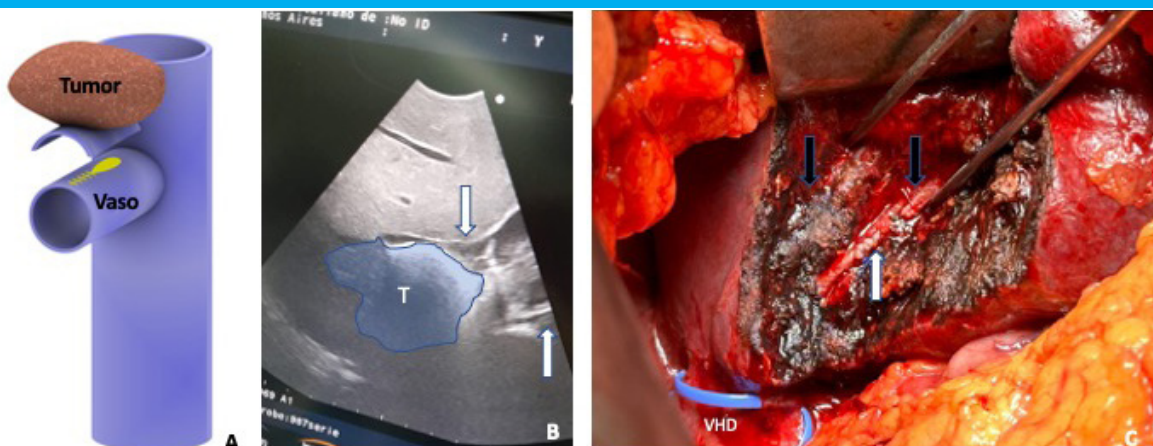
Aunque se han descrito diferentes técnicas novedosas de transección del parénquima hepático, que incluyen el aspirador quirúrgico ultrasónico Cavitron® (CUSA), el hidrojet, el bisturí armónico y el método de aplastamiento y clampeo ("crush-clamping"), probablemente sea la técnica más rápida, económica y ampliamente difundida.

■ FIGURA 6



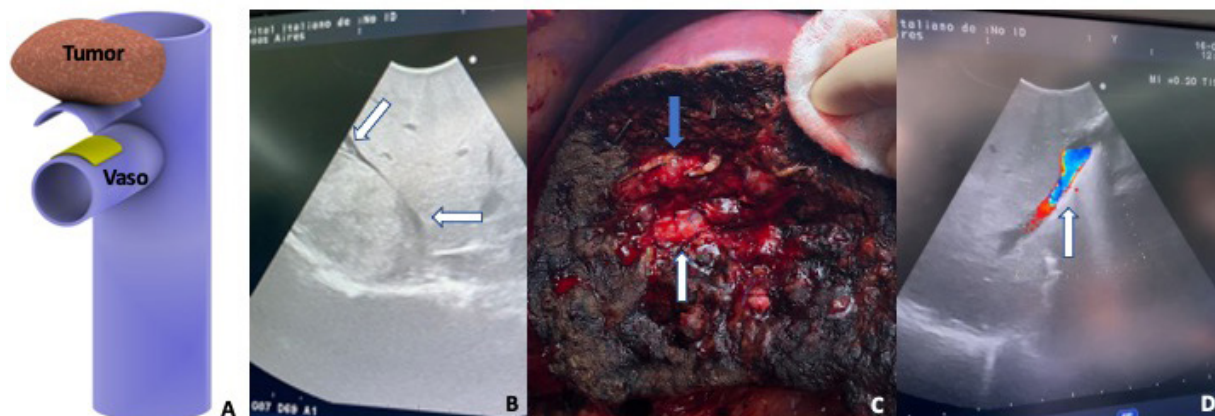
A: Esquema de una lesión en contacto con la vena hepática pero que no la afecta; el vaso se conserva por completo mediante la separación del tumor. B: Ecografía intraoperatoria con Doppler (flecha blanca); se advierte vena hepática derecha en contacto con metástasis (T) comprimiendo porción distal del vaso, sin infiltración. C: Hepatectomía con preservación del parénquima que consiste en resección parcial del segmento 7 y 8 dorsal, con *divestment* progresivo del tumor de la VHD (flechas negras), de proximal a distal, que queda ampliamente expuesto en la superficie de corte (flecha blanca). Se advierte, a su vez, resección parcial de vena cava inferior (VCI) con plástica con peritoneo parietal del paciente (pinza)

■ FIGURA 7



A: Vista esquemática de una vena hepática parcialmente invadida por un tumor (menos de un tercio de su circunferencia), que se conservó gracias a la resección tangencial de la pared y reconstrucción mediante sutura directa (amarillo). B: Exploración ecográfica intraoperatoria de metástasis colorrectal (T) que involucra la vena hepática derecha, la cual presenta dos ramas superior e inferior (flechas blancas). C: Aislamiento para clampeo selectivo de vena hepática derecha (VHD); se realizó resección del tumor con *divestment* vascular y la reconstrucción se realizó mediante sutura continua en rama inferior (flecha blanca). La VHD presenta dos ramas, superior e inferior (flechas negras). La superficie vascular parcialmente reseca y reconstruida está ampliamente expuesta en la superficie de corte

■ FIGURA 8



A: Vista esquemática de la vena hepática preservada gracias a la resección parcial de la pared en el tracto afectado por el tumor (T) (un tercio a dos tercios de su circunferencia) y se reconstruye mediante parche para evitar la estenosis venosa (amarillo). B: La ecografía intraoperatoria muestra la posición compleja de la lesión que involucra la VHD. El pedículo glissoniano posterior (P6-7). C: La VHD ha sido parcheada con pequeño segmento de ligamento falciforme (flecha blanca) por la invasión parcial del tumor, y ha sido preservada y expuesta en la superficie de corte. A su vez se advierte segmento de alimentación del pedículo portal 6/7 donde se realizó *divestment* (flecha negra). D: Doppler de control intraoperatorio con buen flujo de la VHD reconstruida con plástica parcial de ligamento falciforme

A pesar de todas las fortalezas y oportunidades para mejorar la resección hepática mediante la resección guiada por estructuras vasculares, todavía falta demostrar su implementación en la práctica clínica generalizada. Como procedimiento técnicamente sofisticado, este tipo de hepatectomías se basa principalmente en las habilidades del cirujano en lugar de en tecnología sofisticada y costosa; todo lo que se necesita básicamente es una sonda de ultrasonido, una pinza de Kelly y un par de tijeras de Metzenbaum. El costo del procedimiento es comparativamente bajo, pero su aplicabilidad clínica podría ser amplia. De hecho, la hepatectomía guiada por estructuras vasculares también sería potencialmente adecuada en áreas con un sistema de salud que sufre restricciones económicas. Sin embargo, la ausencia total de cualquier equipo altamente tecnológico hace que el interés de la industria de la salud sea bajo y que haya menos atención y menos oportunidades patrocinadas para capacitación y talleres en consecuencia.

Entre todas las estrategias complejas de preservación del parénquima hepático, vale la pena destacar brevemente los siguientes procedimientos:

- Sección posterior derecha extendida sistemática: resección de la sección posterior derecha (S6-7) extendida a parte de S5 y/o S8 con sección de la vena hepática derecha. El flujo de salida de S5 y/o S8 preservados es garantizado mediante ramas de la vena hepática media.
- Minihepatectomía transversal superior: resección anatómica o limitada de S7-8 con sección de la vena hepática derecha. El flujo de salida de S5 y S6 se proporciona mediante una vena hepática derecha inferior, ramas de la vena hepática media o por

conexiones venosas entre las venas hepáticas derecha y media.

- Hepatectomía transversal superior derecha: resección anatómica o limitada de S7-8-4s con sección de las venas hepáticas derecha y media. El flujo de salida de S4i-5-6 se proporciona mediante la vena hepática derecha inferior y/o conexiones venosas solo entre las venas hepáticas derecha, media e izquierda.
- Hepatectomía transversal superior izquierda: resección anatómica o limitada de S2-4s o de S2-4s-8 con sección de la vena hepática izquierda o de las venas hepáticas izquierda y media. El flujo de salida de los segmentos 3-4-5 se proporciona mediante conexiones venosas entre las venas hepáticas izquierda, media y/o derecha.
- Hepatectomía transversal superior total: resección anatómica o limitada de S2-4s-7-8 con sección de las venas hepáticas derecha, media e izquierda en presencia de una vena hepática derecha inferior y conexiones venosas entre los extremos hepáticos de las venas hepáticas, que garantizan el flujo de salida de S3-4i-5-6.
- Minimesohepatectomía: resección limitada o anatómica de S4s-8 con sección de la vena hepática media. El flujo de salida de S5 y S4i se proporciona mediante conexiones venosas entre la vena hepática media y las venas hepáticas derecha e izquierda.
- Túnel hepático: resección limitada o anatómica de S8 asociada con la eliminación completa de S1.
- Túnel hepático extendido al segmento 4s: resección limitada o anatómica de S4s-8 con sección de la vena hepática media y eliminación completa de S1. El flujo de salida de S5 y S4i se proporciona mediante conexiones venosas entre la vena hepática media y las venas hepáticas derecha e izquierda.

## Papel de la cirugía mínimamente invasiva

La resección hepática laparoscópica y robótica ha ganado popularidad debido a sus ventajas demostradas en comparación con la resección hepática abierta. Hay suficiente evidencia que indica que el enfoque mínimamente invasivo no compromete los principios oncológicos en pacientes seleccionados. Tradicionalmente, esta estrategia se ha utilizado para lesiones hepáticas pequeñas y subcapsulares ubicadas en los segmentos periféricos del hígado (S2, 3, 4b y 5). Sin embargo, su papel en cirugía ahorradora de parénquima compleja todavía es motivo de debate debido a la falta de sensación táctil, el temor a hemorragias y la dificultad en la exposición, especialmente en los segmentos posterosuperiores, lo cual requiere habilidades técnicas de alto nivel, dedicación exhaustiva y experiencia prolongada.

No obstante, los avances en el diagnóstico preoperatorio de los pacientes, la imagen intraoperatoria y las tecnologías han permitido realizar cirugías más delicadas y personalizadas. Recientemente, varios equipos quirúrgicos experimentados han presentado evidencia que demuestra que las variantes de preservación parenquimatosa orientadas a segmentos se pueden realizar de manera segura utilizando el abordaje laparoscópico o robótico.

El uso de verde de indocianina puede ser esencial para la identificación de los planos intersegmentarios y los bordes de la resección, eliminando toda el área que contiene el tumor (oscuro bajo la fluorescencia infrarroja cercana) y dejando un parénquima bien vascularizado (verde brillante). En algunos casos, los bordes de la resección anatómica son muy diferentes de la segmentación clásica de "Couinaud" (sobre todo entre segmentos, S5-S6, S5-S8). En estos casos, confiar en la línea isquémica y los puntos de referencia de la vena hepática podría ser engañoso. De esta manera, el verde de indocianina nos ayuda a identificar claramente los bordes de estas resecciones difíciles, eliminando eventualmente todo el tejido hepático alimentado por el pedículo específico. Si estas resecciones se hubieran planificado en función de los puntos de referencia clásicos, se habría realizado una resección más amplia, posiblemente dejando áreas no profundidas.

## Resultados oncológicos

En términos de resultados oncológicos a largo plazo, una de las principales preocupaciones con respecto a la cirugía ahorradora de parénquima hepático ha sido el estado de los márgenes del espécimen y el hecho de dejar atrás parénquima hepático en riesgo donde las metástasis hepáticas podrían sembrarse, con su potencial impacto negativo en la supervivencia del paciente. Hasta ahora, ninguna de estas preocupaciones

ha encontrado un sólido respaldo científico en el campo clínico actual.

Hoy en día, un margen quirúrgico superior a 1 mm se considera como el estándar de tratamiento en la cirugía hepática por metástasis. Además, la evidencia científica reciente sugiere que, en la era de la quimioterapia moderna, incluso pacientes con residuos microscópicos positivos en el margen hepático (R1) pueden beneficiarse de una resección quirúrgica, ya que muchas veces la supervivencia es similar a una resección R0 y, mejor aún, que cuando se la compara con la quimioterapia sola. Además, se ha demostrado que el impacto negativo de los márgenes se restringe principalmente a pacientes con respuesta subóptima a la quimioterapia preoperatoria.

Otro concepto moderno interesante está relacionado con los márgenes vasculares. Los principales vasos intrahepáticos son límites anatómicos que separan el hígado diferenciándolo en lóbulos y segmentos. Estas estructuras vasculares intrahepáticas están envueltas por la cápsula de Laennec, además de la vaina de Glisson o la pared de la vena. De esta manera, la cápsula de Laennec es una barrera más entre el tumor y el vaso intrahepático (véase Fig. 2). Este concepto pone de manifiesto la posibilidad de obtener un margen vascular (R1 vascular) y realizar cirugías orientadas por estructuras vasculares de forma segura (véanse Figs. 6, 7, 8). Aquí es donde la ecografía intraoperatoria desempeña un papel fundamental, ya que facilita la localización del tumor y la evaluación de su relación con estructuras vasculares y biliares (véase Fig. 3). Además, permite obtener con precisión el plano de corte, para lograr un margen quirúrgico R0 o, de ser necesario, un R1 vascular. El análisis de flujo vascular a través de Doppler intraoperatorio permite detectar venas colaterales que comunican a las venas hepáticas principales, permitiendo sacrificarlas en caso de que sea necesario.

Algunos estudios recientes que involucran enfoques modernos han informado que la incidencia de un margen quirúrgico positivo es igual para la resección que preserva parénquima como para la anatómica, ya sea con lesiones hepáticas únicas o múltiples. En cuanto a la recurrencia y la supervivencia, la mayoría de los informes no han encontrado diferencias significativas según el tipo de hepatectomía realizada. La supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la supervivencia global también fueron similares para la resección preservadora y la no preservadora (30% vs. 32%,  $P = 0,599$ ; 49% vs. 39%,  $P = 0,989$ ). Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por un metanálisis de Sui y cols., donde la supervivencia global a 5 años no fue significativamente diferente entre los dos grupos (OR = 1,13; IC del 95%: 0,92-1,39,  $P = 0,24$ ). En la tabla 2 se detallan los resultados oncológicos después de cirugía que preserva parénquima vs. resección anatómica en metástasis de origen colorrectal, incluyendo los resultados del Hospital Italiano de Buenos Aires.

La cirugía ahorradora de parénquima hepático también se puede utilizar en pacientes cuidadosamente seleccionados que presentan metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos del tubo digestivo. Se ha observado que esta técnica tiene tasas de morbilidad y mortalidad similares a las de las resecciones anatómicas. Además, se ha demostrado que la supervivencia global y el seguimiento a largo plazo después de la extirpación del tumor primario (82,8 meses) y de la cirugía hepática (41,2 meses) son significativamente mejores o

similares en comparación con otras terapias establecidas. Este beneficio también se refleja en la supervivencia libre de recurrencia después de la extirpación del tumor primario (49,8 meses) o la cirugía hepática (24,6 meses). Por otra parte, después de la cirugía, la mayoría de los síntomas hormonales que se presentan en tumores funcionales desaparecen.

**Agradecimiento:** A Pedro Uad y Martina Reyero por la gentileza de ayudar en la confección de los esquemas de este capítulo.

■ TABLA 2

Resultados oncológicos después de cirugía ahorradora de parénquima vs. resección anatómica en metástasis de origen colorrectal

Estudio	Tipo de resección	Supervivencia Global Total	Supervivencia sin Recurrencia Hepática	Supervivencia Libre de Enfermedad
HIBA 2023	Ahorradora 247	5 años 59%	5 años 60%	5 años 38%
	Anatómica 128	5 años 60%	5 años 63%	5 años 35%
Matsuki 2016	Ahorradora 40	3 años 73,2%	3 años 38,4%	3 años 22,6%
	Anatómica 23	3 años 76,5%	3 años 45%	3 años 32, 4%
Matsumura 2016	Ahorradora 113	5 años 37%	5 años 21%	5 años 7,6%
	Anatómica 32	5 años 29,4%	5 años 21,3%	5 años 6,8%
Mise 2016	Ahorradora 156	5 años 62%	5 años 68%	5 años 43%
	Anatómica 144	5 años 64%	5 años 65%	5 años 42%
Von Heesen 2012	Ahorradora 61	5 años 48%	5 años 59%	5 años 27%
	Anatómica 73	5 años 37%	5 años 65%	5 años 37%
Lalmahomed 2011	Ahorradora 113	5 años 39%	3 años 67%	5 años 32%
	Anatómica 88	5 años 49%	3 años 63%	5 años 30%
Guzzetti 2008	Ahorradora 106	5 años 29%	43%	Mediana 11 meses
	Anatómica 102	5 años 27%	46%	Mediana 12 meses
Sarpel 2008	Ahorradora 89	Mediana 91 meses	ND	ND
	Anatómica 94	Mediana 67 meses	ND	ND
Finch 2007	Ahorradora 96	5 años 54%	5 años 44%	5 años 24%
	Anatómica 280	5 años 50%	5 años 61%	5 años 35%
Zorzi 2006	Ahorradora 72	5 años 61%	2 años 73,6%	2 años 62,5%
	Anatómica 181	5 años 60%	2 años 73,5%	2 años 59,7%
Stewart 2004	Ahorradora 27	5 años 40%	52%	ND
	Anatómica 110	5 años 34.6%	45%	ND
DeMatteo 2000	Ahorradora 119	5 años 37%	ND	ND
	Anatómica 148	5 años 49%	ND	ND
Kokudo 2000	Ahorradora 78	5 años 40.4%	ND	ND
	Anatómica 96	5 años 45,7%	ND	ND

HIBA: Hospital Italiano de Buenos Aires.

## Bibliografía

- Álvarez FA, Clariá, RS, Oggero S, de Santibañes E. Parenchymal-sparing liver surgery in patients with colorectal carcinoma liver metastases. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8: 407-23.
- Berardi G, Igarashi K, Li CJ, Ozaki T, Mishima K, Nakajima K, et al. Parenchymal Sparing Anatomical Liver Resections with Full Laparoscopic Approach: Description of Technique and Short-term Results. *Ann Surg.* 2021;273(4):785-91. doi: 10.1097/SLA.0000000000003575. PMID: 31460879.
- Couinaud CM. A simplified method for controlled left hepatectomy. *Surgery.* 1985;97:358-61.
- de Santibañes E, Sánchez Clariá R, Palavecino M, Beskow A, Pekolj J. Liver metastasis resection: a simple technique that makes it easier. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(9):1183-7. doi: 10.1007/s11605-007-0227-7. Epub 2007 Jul 11. PMID: 17623257.
- Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, et al. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: Trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg.* 2008; 247:109-17.
- Krausch M, Raffel A, Anlauf M, Schott M, Lehwald N, Krieg A, et al. "Cherry picking", a multiple non-anatomic liver resection technique, as a promising option for diffuse liver metastases in patients with neuroendocrine tumours. *World J Surg.* 2014;38(2):392-401. doi: 10.1007/s00268-013-2267-3. PMID: 24101025.
- Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Ann Surg Oncol.* 2009;16: 379-84. [PMID: 19020941 DOI: 10.1245/s10434-008-0218-2]
- Lalmahomed ZS, Ayez N, van der Pool AE, Verheij J, IJzermans JN, Verhoef C. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: is there a difference in surgical and oncological outcome? *World J Surg.* 2011;35:656-61 [PMID: 21161655 DOI: 10.1007/s00268-010-0890-9].
- Lo Tesoriere R, Forchino F, Fracasso M, Russolillo N, Langella S, Ferrero A. Color Doppler Intraoperative Ultrasonography Evaluation of Hepatic Hemodynamics for Laparoscopic Parenchyma-Sparing Liver Resections. *J Gastrointest Surg.* 2022;26(10):2111-8. doi: 10.1007/s11605-022-05430-w. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35915379.
- Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Ultrasonically guided subsegmentectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1985;161:346-50.
- Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg.* 2016;263:146-52.
- Sugioka A, Kato Y, Tanahashi Y. Systematic extrahepatic Glissonean pedicle isolation for anatomical liver resection based on Laennec's capsule: proposal of a novel comprehensive surgical anatomy of the liver. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2017;24:17-23.
- Sui CJ, Cao L, Li B, Yang JM, Wang SJ, Su X, Zhou YM. Anatomical versus nonanatomical resection of colorectal liver metastases: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2012;27:939-96 [PMID: 22215149 DOI: 10.1007/s00384-011-1403-5].
- Takasaki K, Kobayashi S, Tanaka S, et al. Highly anatomically systematized hepatic resection with Glissonean sheath code transection at the hepatic hilus. *Int Surg.* 1990;75:73-7.
- Takasaki K. Glissonean pedicle transection method for hepatic resection: a new concept of liver segmentation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1998;5:286-91.
- Torzilli G, Garancini M, Donadon M, Cimino M, Procopio F, Montorsi M. Intraoperative ultrasonographic detection of communicating veins between adjacent hepatic veins during hepatectomy for tumours at the hepatocaval confluence. *Br J Surg.* 2010;97:1867-73.
- Torzilli G, McCormack L, Pawlik T. Parenchyma-sparing liver resections. *Int J Surg.* 2020;82S:192-7. doi: 10.1016/j.ijso.2020.04.047. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335245.
- Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Makuuchi M. Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence. *Br J Surg.* 2006;93:1238-46.
- Zorzi D, Mullen JT, Abdalla EK, Pawlik TM, Andres A, Muratore A, et al. Comparison between hepatic wedge resection and anatomic resection for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:86-94. [PMID: 16368496 DOI: 10.1016/j.gassur.2005.07.022].

## Papel de la laparoscopia en el tratamiento de las metástasis hepáticas

Juan Pekolj

*Las especies que sobreviven no son las más fuertes,  
ni las más rápidas, ni las más inteligentes,  
sino aquellas que se adaptan mejor al cambio.*

Charles Darwin

La cirugía hepática laparoscópica goza de todos los beneficios del abordaje mínimamente invasivo, como el menor dolor posoperatorio, los mejores resultados cosméticos, la reinserción laboral y social más rápida y un período de convalecencia menor.

Las progresivas reuniones de consenso de Louisville, Morioka y Southampton han demostrado los beneficios del abordaje laparoscópico y el incremento de su aplicación para el tratamiento de la patología oncológica maligna.

En el caso de la patología maligna, por querer ofrecer estos beneficios al paciente no debemos poner en riesgo la radicalidad de la cirugía y el pronóstico del paciente. Hacer resecciones incompletas, con márgenes inadecuados es un precio muy alto que este pagará. En nuestra propia experiencia hemos demostrado que los márgenes quirúrgicos que se logran con abordaje laparoscópico son equivalentes a los obtenidos en cirugía abierta.

Hoy hablamos más frecuentemente de cirugía hepática mínimamente invasiva al sumar, al abordaje laparoscópico, el abordaje robótico que aún suscita controversias, pero vino para quedarse con ventajas en las resecciones hepáticas mayores y complejas.

Para casos bien seleccionados, las resecciones hepáticas laparoscópicas (RHL) se han convertido en el procedimiento de elección (patrón oro), en el tratamiento de las metástasis de cáncer colorrectal, cuando se realizan en centros de referencia donde se cuenta con los medios y el entrenamiento adecuados.

El análisis cualitativo de diversas series ha mostrado que las RHL son factibles de realizar, seguras y eficaces desde el punto de vista oncológico. Los menores niveles de sangramiento, de transfusiones posoperatorias, de estadía en terapia intensiva y en el hospital son las características sobresalientes cuando se comparan con el abordaje abierto.

Por vía laparoscópica hemos podido repetir las diversas técnicas descritas en el abordaje abierto, excepto la cirugía extrema con grandes resecciones vasculares, y técnicas de perfusión hepática. Resecciones hepáticas típicas y atípicas, anatómicas y no anatómicas, cirugía preservadora de parénquima, resecciones hepáticas extendidas, cirugía en dos tiempos y ALPPS han sido realizadas y publicadas en la bibliografía nacional e internacional (Fig. 1).

Las indicaciones de resección laparoscópica en las metástasis de los diversos orígenes deben seguir las ya establecidas tanto para metástasis de cáncer colorrectal, para las de tumores neuroendocrinos, para las

no colorrectales no neuroendocrinas y no sarcomas, y para las metástasis de sarcomas. Es decir, no adaptar la indicación y radicalidad a la técnica que se va a emplear. El caso más discutible lo constituyen las metástasis múltiples bilaterales con lesiones superficiales y profundas, con localización anterior y posterior. Aquí probablemente se indicarán resecciones extendidas innecesarias con pérdida de parénquima sano. La discusión de los casos en los ateneos multidisciplinares resulta fundamental, a fin de consensuar la toma de decisiones en estos casos complejos.

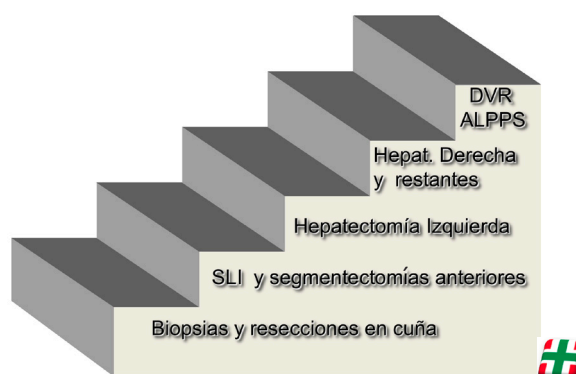
En el protocolo COMET OSLO (trabajo prospectivo aleatorizado Nivel de Evidencia 1) realizado en Noruega se evaluó y comparó cirugía preservadora de parénquima para mCRC abierta vs. laparoscópica. En él se han demostrado resultados oncológicos equivalentes con menor morbilidad posoperatoria, con mejor costo-eficiencia para el abordaje mínimamente invasivo, lo cual convierte a las RHL en un nuevo patrón oro.

Las resecciones hepáticas y colónicas simultáneas se emplean cada vez con más frecuencia. Su factibilidad y seguridad están relacionadas con el tipo de resecciones hepáticas y colónicas necesarias. La asociación de resecciones mayores en ambos órganos se ha acompañado de los peores resultados, como ya ocurrió en el abordaje abierto. El abordaje laparoscópico simultáneo es factible en casos seleccionados y no ha demostrado un curso perioperatorio inferior. Nuevamente, la clave del éxito es la selección del caso clínico.

Debemos comprender que las resecciones hepáticas mínimamente invasivas, ya sean laparoscópicas o robóticas, integran la caja de herramientas con las que

■ FIGURA 1

### Resecciones hepáticas laparoscópicas



Complejidad progresiva de las resecciones hepáticas laparoscópicas

cuenta un cirujano hepato-bilio-pancreático (HPB) y deben estar disponibles en las distintas Unidades HPB; en la discusión multidisciplinaria se definirá cuál es la mejor opción para cada caso.

Para la realización de RHL, las necesidades de instrumental tecnológico se van incrementando con la complejidad de la resección que se va a realizar (Fig. 2).

A modo de resumen podemos decir que, en manos experimentadas y en centros de referencia, las resecciones hepáticas mínimas por metástasis –cuando se comparan con la cirugía abierta– tienen excelentes resultados a corto y largo plazo, independientemente de la complejidad del caso.

### Aspectos técnicos

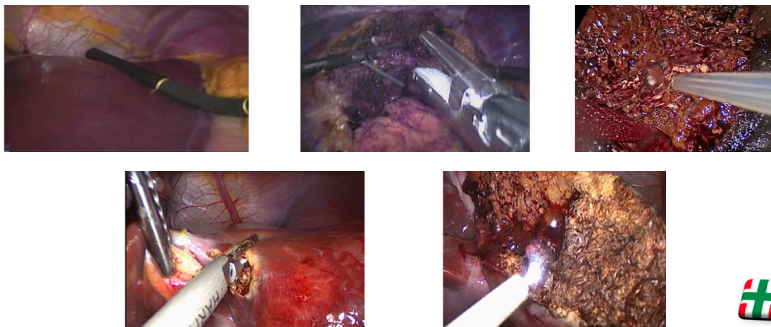
Los pasos técnicos de las RHL debido a la limitación del campo operatorio se adscriben a los conceptos del abordaje anterior descrito originalmente para los grandes tumores localizados en el hígado derecho.

Como se muestra en la figura 3, los pasos técnicos son: A. Control de los pedículos vasculares de ingreso, B. Sección del parénquima hepático, C. Sección de venas suprahepáticas, D. Liberación del hígado de sus adherencias posteriores.

a. Control de los pedículos vasculares de ingreso. Para las resecciones no anatómicas, este control se realiza a través de clampeos (pinzamientos) no selectivos del pedículo hepático. Esta variante se conoce como maniobra de Pringle, que consiste en clampeos intermitentes del pedículo hepático, a través de torniquetes que se realizan alrededor de él. Pueden ser de dos tipos: intracorpóreos o extracorpóreos según se activen en el interior o exterior de la cavidad abdominal (Figs 4 y 5). En el caso de hemihepatectomías, la disección intrafascial de los elementos vasculobiliares es la práctica más frecuente. En las figuras 6 y 7 se observa la excelente visión que se tiene de ellos por el abordaje laparoscópico. En las resecciones segmentarias izquierdas, la exposición del ligamento

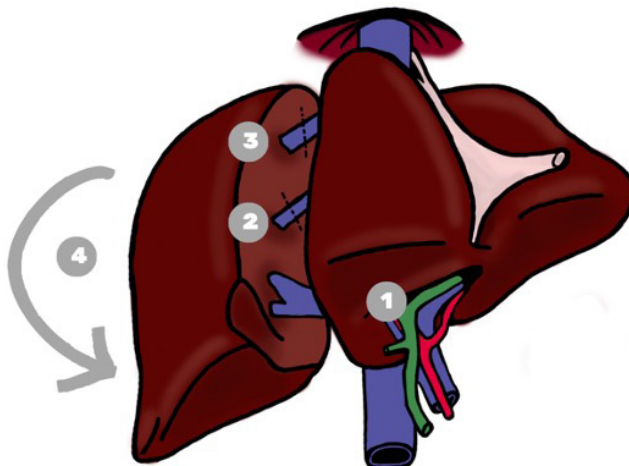
FIGURA 2

#### Herramientas para la cirugía hepática laparoscópica



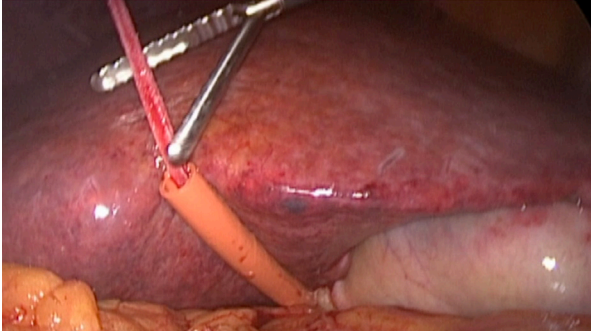
Herramientas para realizar resecciones hepáticas laparoscópicas.  
 A: Transductor flexible de ultrasonido laparoscópico. B: Suturas mecánicas. C: Disector Ultrasónico (CUSA®). D: Equipos selladores vasculares (Ultracision®). E: Coagulador con gas argón

FIGURA 3



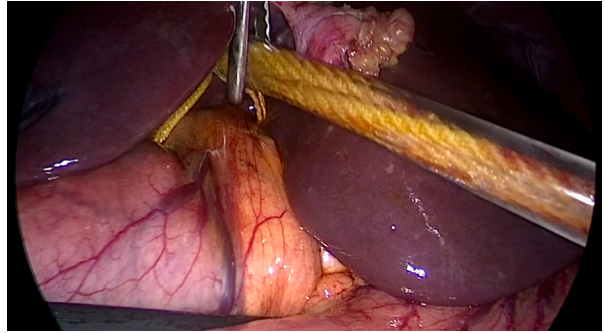
Pasos técnicos del abordaje anterior en una resección hepática

■ FIGURA 4



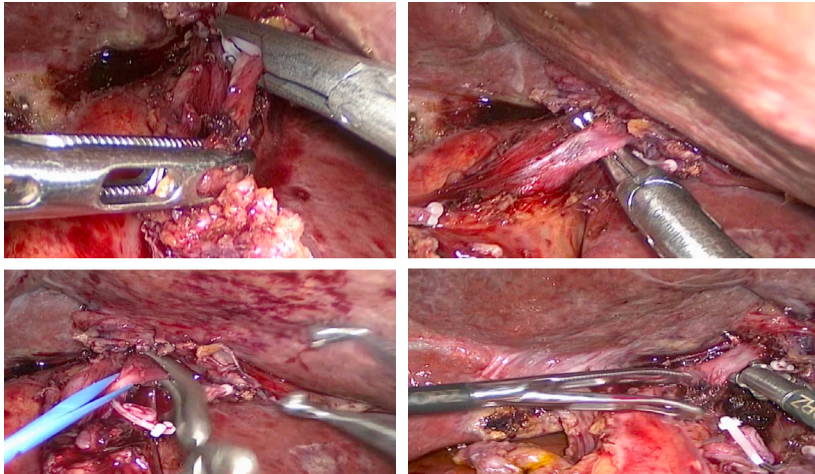
Maniobra de Pringle intracorpórea

■ FIGURA 5



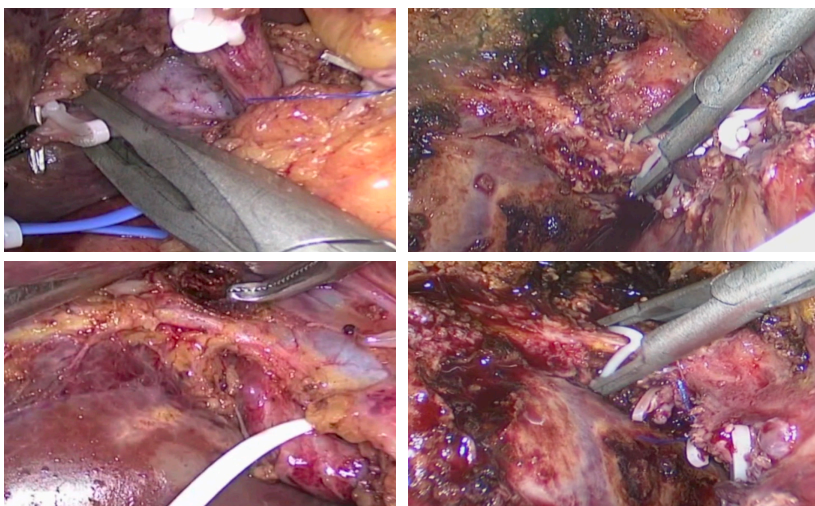
Maniobra de Pringle extracorpórea

■ FIGURA 6



Elementos del pedículo hepático izquierdo

■ FIGURA 7



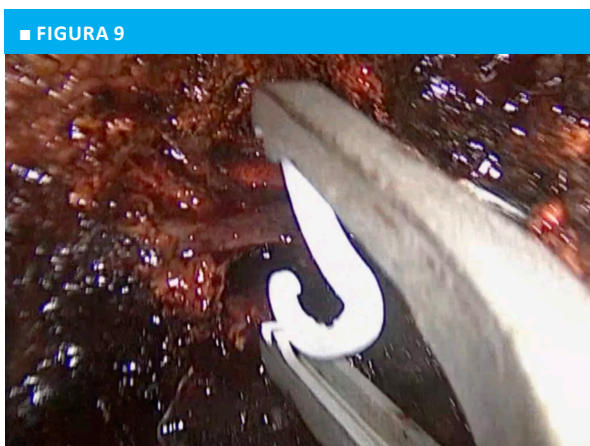
Elementos del pedículo hepático derecho

redondo y su continuidad permite identificar los pedículos del segmento 2, 3 y 4 b, como se aprecia en la figura 8.

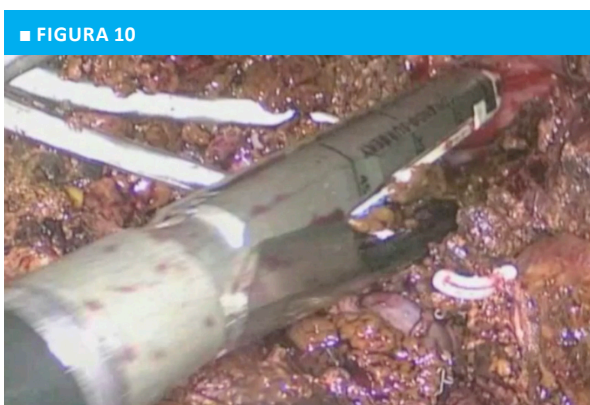
- b. Sección del parénquima hepático: no hay consenso para definir cuál es la mejor técnica para emplear. Diversas opciones se aplican para identificar y seccionar los elementos vasculobiliares, y cada cirujano tiene sus preferencias. Algunos prefieren la disección con CUSA (Cavitron Ultrasonic Aspirator®) que permite fragmentar los hepatocitos y dejar expuestos los vasos y conductos que luego se ocluyen y seccionarán con equipos de energía ultrasónica, bipolar o mecánica (*clips*), como se observa en la figura 9. Otros cirujanos directamente transeccionan el parénquima con equipos de energía selladores vasculares, y solo se preocupan de las estructuras vasculares principales para disecarlas individualmente.
- c. Sección de venas suprahepáticas: este paso, en algunas oportunidades, puede resultar más complejo y riesgoso. La mayoría de los cirujanos consideramos que la forma más rápida y segura en la actualidad se realiza con la aplicación de suturas mecánicas (Fig. 10).
- d. Liberación del hígado de sus adherencias posteriores: este paso se aplica principalmente en las hepatectomías derechas y en este momento se libera la pieza operatoria del diafragma, a través de la sección de las dos hojas del ligamento coronario derecho y triangular derecho. En las resecciones izquierdas, como el campo operatorio es más amplio, al hígado izquierdo la mayoría de los cirujanos lo movilizamos al inicio de la cirugía.

En las figuras 11 a 15 se resumen los pasos técnicos de una resección atípica laparoscópica de una metástasis de cáncer colorrectal en segmento 8.

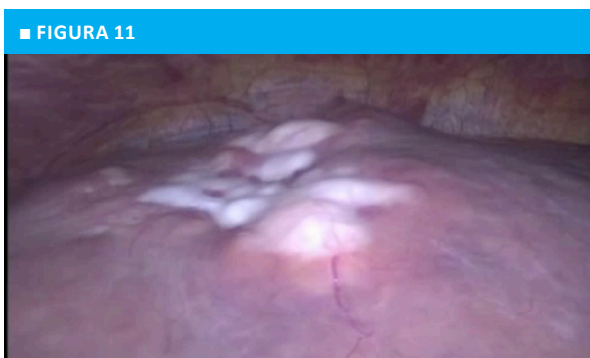
Entrenamiento: se recomienda que estos procedimientos se realicen en centros de referencia HPB, donde hay un volumen de patología adecuado y los cirujanos cuentan con experiencia en cirugía abierta y laparoscópica avanzada de hígado. Es conveniente que mínimamente dos cirujanos se involucren en el



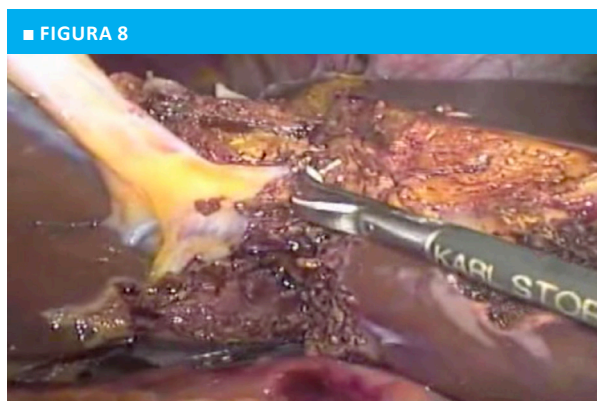
Clipado de pedículo vasculobiliar en sección parenquimatosa hepática



Aplicación de sutura mecánica en vena suprahepática derecha



Metástasis de cáncer colorrectal en segmento 8



Pedículos segmentarios de los segmentos 3 y 4 B

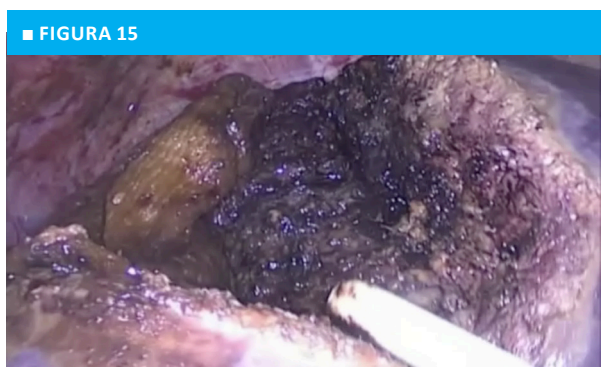


Demarcación de la línea de sección parenquimatosa

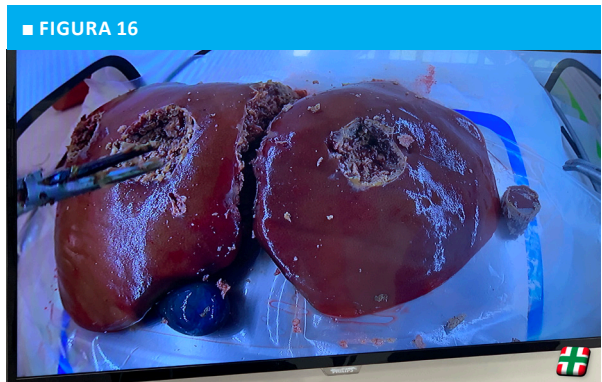
desarrollo inicial de estas técnicas, para asistir, aconsejar y evaluarse. El desarrollo de estas cirugías tiene una curva de aprendizaje variable según la complejidad del procedimiento. El papel de la simulación resulta clave aquí y, luego de nuestro aprendizaje, recomendamos la simulación en modelos inanimados, en bloques viscerales y la práctica para casos complejos en modelos animales ovinos, como se muestra en las figuras 16 y 17.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

Analizamos retrospectivamente, sobre una base de datos prospectiva, a los pacientes que se sometieron a hepatectomía laparoscópica entre septiembre de 2014 y junio de 2022. Se incluyó un total de 197 pacientes, en los cuales el abordaje laparoscópico fue aplicable en el 49,5%. El sexo de la población era predominantemente femenino (57,9%), con una edad media de 61 años (**intercuartil [IQR]** 46-71). Las resecciones fueron realizadas por especialistas del servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática en el 99,1% de los casos. Los motivos de consulta más frecuentes fueron seguimiento oncológico o hallazgos incidentales en imágenes estudios (32,5% y 30,9%, respectivamente). La indicación más frecuente fue metástasis colorrectal en el 26,4%



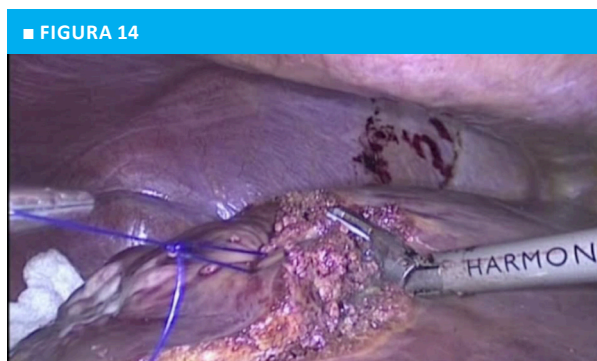
Vista final



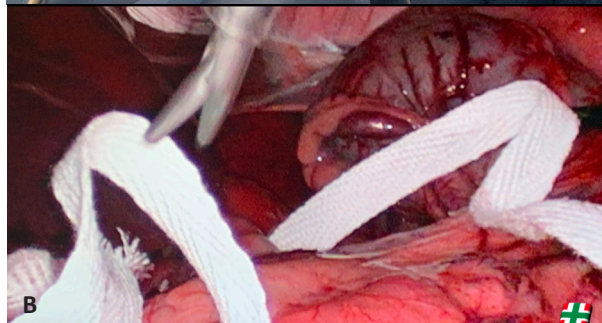
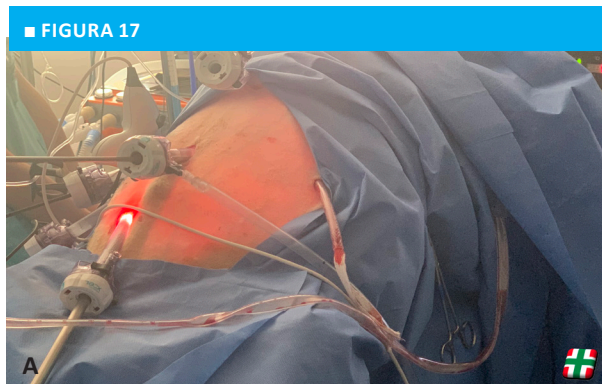
Simulación de resecciones hepáticas en hígado bovino



Colocación de punto traccionador de parénquima

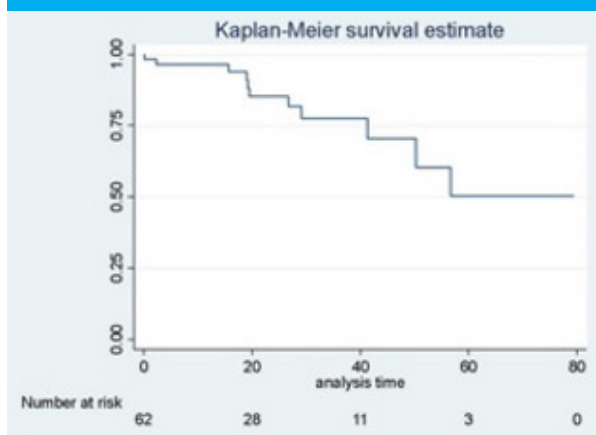


Sección de parénquima hepático



A: Simulación de maniobra de Pringle extracorpórea: visión externa en modelo ovino. B: Simulación de maniobra de Pringle extracorpórea: visión interna en modelo ovino

FIGURA 8



Supervivencia global, metastasectomía hepática en el HIBA

de los casos, seguida de carcinoma hepatocelular en el 19,3%. En 28 pacientes (14,2%), las resecciones fueron múltiples (2-6); en los 169 (85,8%) pacientes restantes, las resecciones fueron solitarias. En total, el 15,7% de las resecciones fueron hepatectomías mayores (3 o más segmentos contiguos), y los procedimientos realizados

con mayor frecuencia fueron hepatectomías atípicas en 115 pacientes (58,4%), seguidas de segmentectomía lateral izquierda en 40 casos (20,3%). El tiempo operatorio medio fue de 198 minutos (IQR 140-292). La tasa de complicaciones posoperatorias fue del 20,3% y la tasa de complicaciones mayores (Dindo-Clavien > IIIb) fue del 10,1%. Un total de 41 (20,8%) pacientes se sometieron a conversión a laparotomía y, en 15 casos (7,6%), el procedimiento fue asistido manualmente. La tasa de mortalidad en los primeros 90 días posoperatorios fue del 1%. La mediana de estancia hospitalaria posoperatoria fue de 4 (IQR 3-6) días. Las tasas de supervivencia general para patología maligna después a 1, 3 y 5 años fueron 98%, 98% y 90% (IC: 0,890,99; IC: 0,890,99; e IC: 0,600,98), respectivamente, con un seguimiento medio de 22,9 meses (véase Fig. 2). La tasa de supervivencia general para las metastasectomías al año, 3 y 5 años fue del 96%, 77% y 50% (IC: 0,860,99; IC: 0,580,88; IC: 0,220,73) (Fig. 18). La tabla 1 muestra la evolución de la serie del Hospital Italiano de Buenos Aires dividida en dos períodos (A: 2000-2014 y B: 2014-2022) y la comparación con grandes series internacionales.

**Agradecimiento:** A Martina Reyero por la confección de la figura 3.

TABLA 1

Evolución de serie hepatectomía laparoscópica en el Hospital Italiano de Buenos Aires y comparación con grandes series internacionales

	Período A	Período B	Serie global	EE.UU.	Europa	Asia
Período	2000 - 2014	2014 - 2022	2000 - 2022	2006-2020	1998-2018	2006-2020
N.º de casos	109	197	306	500	1232	382
Sexo femenino (%)	67%	58%	61%	53%	47%	36%
Edad, mediana (IQR)	55	61 (45-71)	57	59	66	71
Aplicabilidad	9%	-	-	-	-	-
Indicación más frecuente	mCRC	mCRC	mCRC	HCC	mCRC	HCC
Enf. benigna, n (%)	57 (52%)	84 (43%)	141 (46%)	180 (36%)	122 (10%)	15 (4%)
Enf. maligna, n (%)	52 (48%)	113 (57%)	165 (54%)	320 (64%)	1110 (90%)	367 (96%)
Resecciones <, n (%)	96 (89%)	160 (81%)	256 (84%)	367 (73%)	699 (57%)	330 (86%)
Resecciones >, n (%)	13 (11%)	37 (19%)	50 (16%)	133 (27%)	533 (43%)	52 (14%)
Conversión, n (%)	9 (9%)	41 (21%)	50 (16%)	71 (14%)	39 (3%)	26 (7%)
Morbilidad, n (%)	11 (11%)	40 (20%)	51 (17%)	68 (14%)	246 (20%)	32 (8%)
Complicaciones <, n (%)	7 (7%)	20 (10%)	27 (9%)	55 (11%)	119 (48%)	9 (28%)
Complicaciones >, n (%)	4 (4%)	20 (10%)	24 (8%)	13 (3%)	127 (52%)	23 (72%)
Mortalidad, n (%)	1 (1%)	2 (1%)	3 (1%)	1 (0,2%)	4 (0,3%)	0 (0%)

**Bibliografía**

- Aghayan D, d'Albenzio G, Fretland A, et al. Laparoscopic parenchyma-sparing liver resection for large (> 50 mm) colorectal metastases. Surg Endosc. 2023;37:225-33.
- Aghayan D, Kalinowski P, Kazaryan A, et al. Laparoscopic liver resection for non-colorectal non-neuroendocrine metastases: perioperative and oncologic outcome. World J Surg Oncol. 2019;17:156.
- Barkhatov L, Aghayan D, Scuderi V, et al. Long-term outcomes after laparoscopic parenchyma-sparing redo liver resections for patients with metastatic colorectal cancer: a European multi-center study. Surg Endosc. 2022;36:3374-81.
- Buell J, Cherqui D, Geller D, et al. The International Position on Laparoscopic Liver Surgery. The Louisville Statement 2008. Ann Surg. 2009;250:825-30.

- Ciria R, Cherqui D, Geller D, et al. Comparative Short term Benefits of Laparoscopic Liver Resections: 9000 cases and climbing. *Ann Surg.* 2016;263:761-77.
- Fretland A, Dagenborg V, Bjornely G, et al. Laparoscopic vs Open Resection for Colorectal Liver Metastases. The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg.* 2018;267:199-207.
- Halls M, Cipriani F, Berardi G, et al. Conversion for Unfavorable Intraoperative Events Results in Significantly Worst Outcomes During Laparoscopic Liver Resection. Lessons Learned from a Multicentric Review of 2861cases. *Ann Surg.* 2018;268(6):1051-7.
- Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery. From Indication to Implementation. *Ann Surg.* 2018;268(1):11-8.
- Lo W, Tohme S, Geller D. Recent Advances in Minimally Invasive Liver Resection for Colorectal Cancer Liver Metastases- A review. *Cancers.* 2023;15:142.
- Morarasu S, Clancy C, Gorgun E, et al. Laparoscopic versus open resection of primary colorectal cancers and synchronous liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2023;38(90):1-13.
- Nassar A, Tzedakis S, Dhote A, et al. Multiple Laparoscopic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases. *Cancers.* 2023;15:435.
- Nicolás M, Czerwonko M, Ardiles V, et al. Laparoscopic vs. Open liver resection for metastatic colorectal cancer: analysis of surgical margin status and survival. *Langenbeck Arch Surg.* 2022;407(3):1113-9.
- Pekolj J, Sánchez Clariá R, Bregante M y cols. Resecciones Hepáticas por Vía Laparoscópica. Experiencia Inicial. *Rev Argent Cirug.* 2008;94 (1-2):39-49.
- Pekolj J, Álvarez F, Biagiola D, et al. Totally Laparoscopic Mini-ALPPS Using a Novel Approach of Laparoscopic -Assisted Transmesenteric Portal Vein Embolization. *J Laparoendosc Adv S.* 2018;28(5):1-5.
- Pekolj J, Álvarez F, Merlo I, et al. Resecciones hepáticas por vía laparoscópica. Indicaciones, aspectos técnicos y resultados. *Rev Argent Cirug.* 2015;107(3):130-7.
- Pekolj J, Sánchez Clariá R, Salceda J, et al. Laparoscopic Liver Resection: A South American Experience with 2887 Cases. *World J Surg.* 2020; 44(11):3868-74.
- Pekolj J, Palavecino M. The Role of Laparoscopy in Advanced Liver Disease. En: de Santibañes E, et al. *Extreme Hepatic Surgery and Other Strategies. Increasing Resectability in Colorectal Liver Metastases.* Springer; 2017. pp. 281-8.
- Poggi C, Cifone T, Peralta L, et al. Laparoscopic liver resections: ¿what have we learned after more than 20 years of experience? *Cir Esp.* 2023;101(10):678-83.
- Sijberden J, Zimmitti G, Conci S, et al. Simultaneous resection of colorectal cancer and synchronous liver metastases: what determines the risk of unfavorable outcome? An international multicenter retrospective cohort study. *Int J Surg.* 2023;109(3):244-54.
- Soubrane O, Clavien P, et al. First International Consensus Conference on Robotic Hepato-Pancreato-Biliary Surgery, *Ann Surg.* 2024 (in press).
- Taillieur E, De Meyere C, Nuytens F, et al. Laparoscopic liver resection for colorectal liver metastases. Short and long-term outcomes: A systematic review. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(7):732-57.
- Wakabayashi G, Cherqui D, Geller D, et al. Recommendations for Laparoscopic Liver Resection. A report from the Second International Consensus Conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015;261(4):619-29.

## Aspectos destacados y desafíos futuros de la cirugía robótica en metástasis del tracto digestivo

Marcel Autran Machado y Fabio Ferrari Makdissi

*Cirugía = Ciencia + Arte.*  
Antonio Alcaraz

### Metástasis hepáticas colorrectales

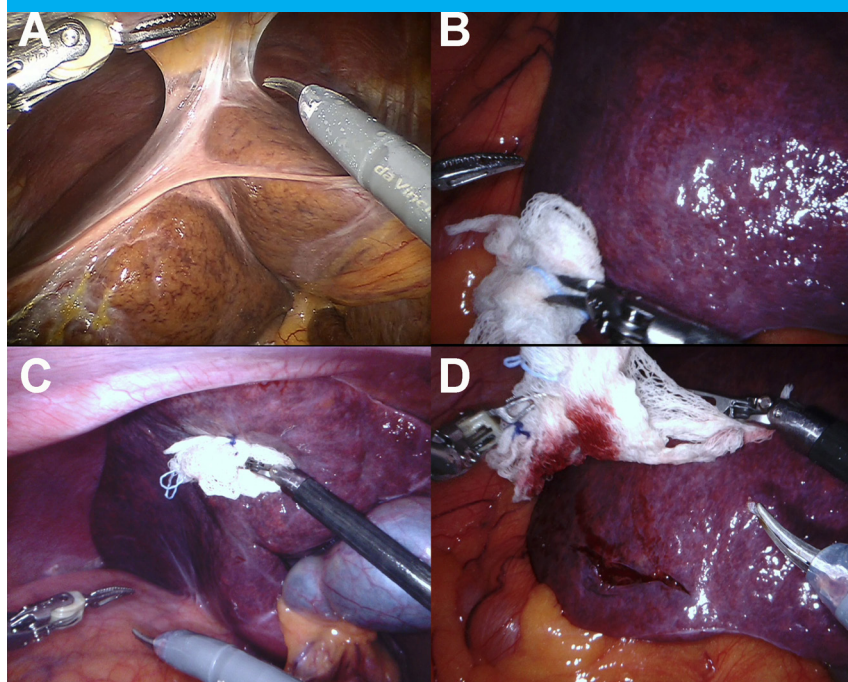
La resección hepática es el abordaje estándar para el tratamiento de las metástasis hepáticas colorrectales (mCRC); sin embargo, difieren de otras hepatopatías en varios aspectos. En primer lugar, la cirugía suele ir precedida de quimioterapia neoadyuvante, que afecta la calidad del hígado y provoca lesiones asociadas (Fig. 1) como esteatohepatitis o síndrome de obstrucción sinusoidal. En segundo lugar, la naturaleza multifocal de la mCRC suele requerir estrategias de resección a medida, que a menudo se deciden intraoperatoriamente debido a la falta de estandarización. Las técnicas quirúrgicas varían e incluyen triseccionectomías, hemihepatectomías, segmentectomías y resecciones no anatómicas. Las recidivas son frecuentes y requieren hepatectomías repetidas. Las adherencias no son infrecuentes y complican aún más los procedimientos. Además, las metástasis sincrónicas pueden requerir resecciones simultáneas o por etapas de los tumores primarios y las metástasis hepáticas. Aunque la trombosis de la vena porta es poco frecuente, la cirugía robótica puede ser muy útil en estos casos. Por tales razones, el tratamiento de las metástasis hepáticas tiene matices propios que pueden afectar la forma y planificación del tratamiento quirúrgico.

### Metástasis hepáticas múltiples y/o bilaterales: técnicas quirúrgicas

Los avances en la quimioterapia hacen que cada vez más pacientes sean aptos para la cirugía, incluidos aquellos con metástasis múltiples o bilaterales que antes se consideraban inoperables (Figs. 2 y 3). La ecografía intraoperatoria es indispensable para localizar las lesiones y planificar las resecciones. La integración de imágenes ecográficas en plataformas robóticas aumenta la precisión quirúrgica (Fig. 4). Nuestra técnica de resección de las metástasis hepáticas ya ha sido publicada previamente. En resumen, tras delimitar los márgenes laterales y profundos mediante ecografía intraoperatoria (véase Fig. 4), procedemos a dividir el parénquima hepático utilizando una combinación de pinzas bipolares Maryland robóticas y tijeras robóticas con irrigación salina continua (Fig. 4c) bajo maniobra intermitente de Pringle (Fig. 5) con asa de Huang.

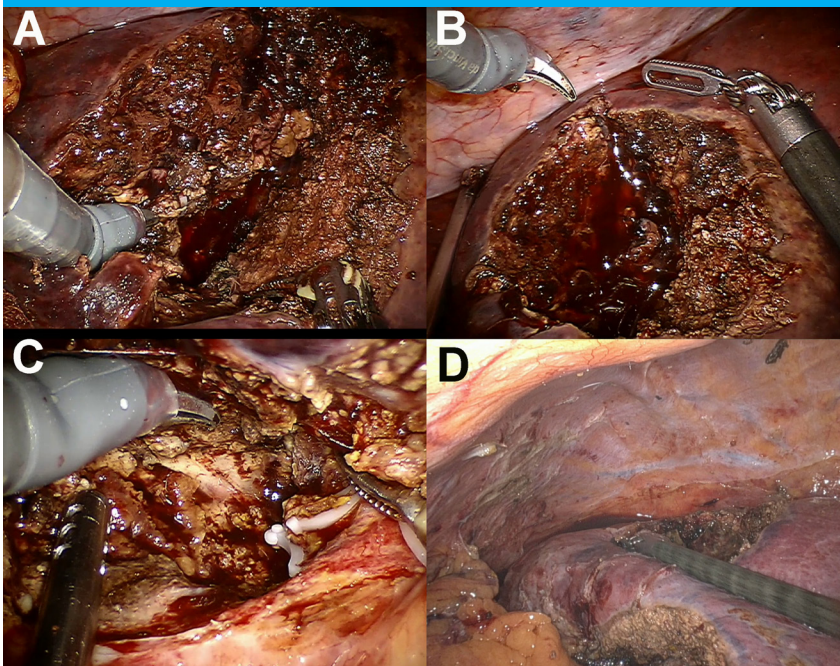
Un enfoque multidisciplinario en el que participan oncólogos, radiólogos y cirujanos hepáticos optimiza los resultados. Técnicas como la embolización de la vena porta, la privación venosa hepática y los procedimientos ALPPS amplían las posibilidades de las hepatectomías con intención curativa.

■ FIGURA 1



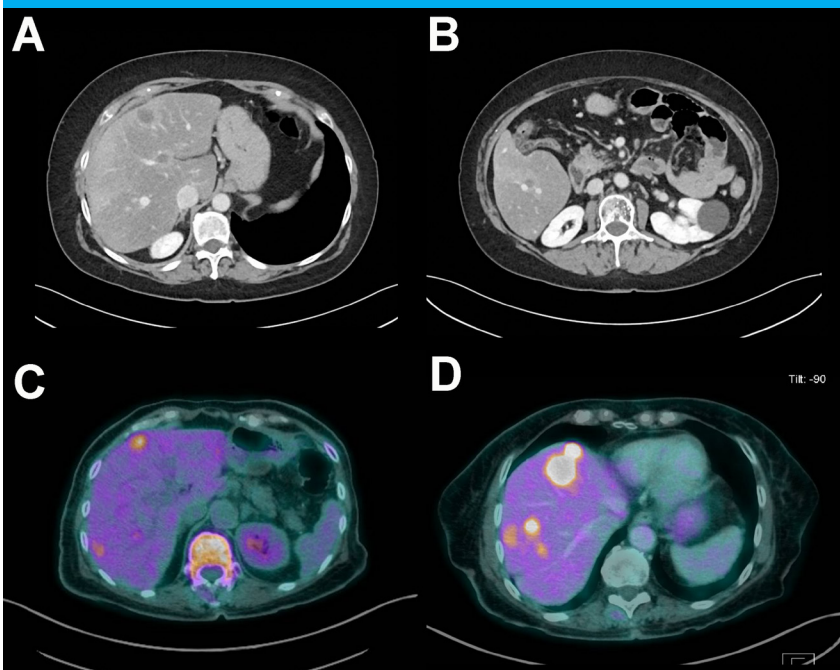
Lesión hepática asociada a quimioterapia. A: Fotografía intraoperatoria que muestra un hígado amarillo con esteatohepatitis. B: Fotografía intraoperatoria que muestra un hígado azul con síndrome de obstrucción sinusoidal. C: Imagen intraoperatoria de un hígado azul con dilatación sinusoidal e hiperplasia nodular regenerativa. D: Imagen intraoperatoria que muestra la rotura hepática durante la movilización.

■ FIGURA 2



Resección robótica de metástasis hepáticas múltiples y bilaterales. A. Fotografía intraoperatoria tras resección de metástasis en segmento 3. B. La misma paciente que en A. Fotografía intraoperatoria tras la resección de metástasis en el segmento 6. C. La misma paciente que en A. Fotografía intraoperatoria tras la resección de metástasis en el segmento 4b cerca del hilio hepático. D. Fotografía intraoperatoria tras la resección de dos metástasis en el hígado derecho

■ FIGURA 3



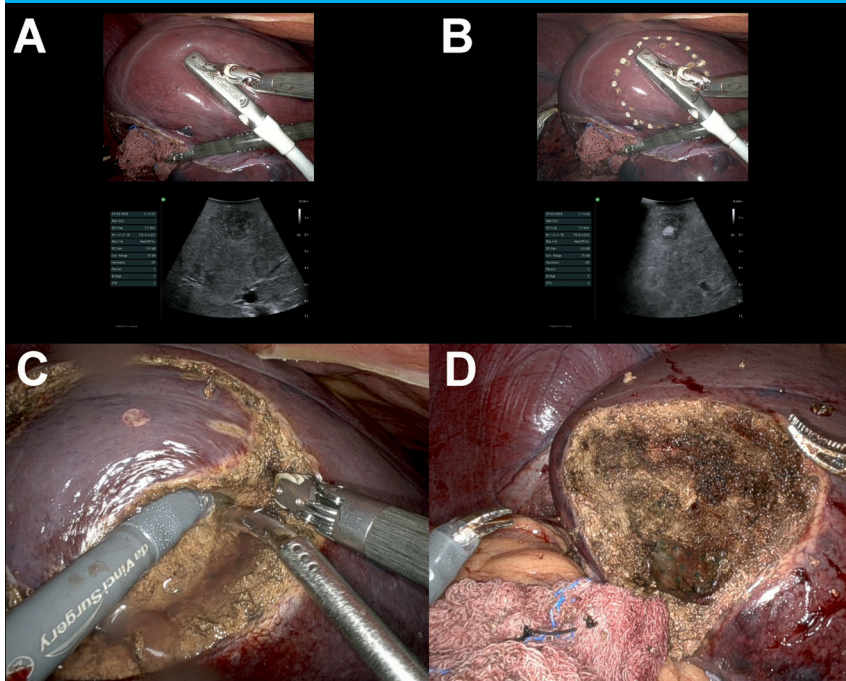
Resección robótica de metástasis hepáticas múltiples y bilaterales. Imagen preoperatoria. A: La TC muestra dos metástasis en los segmentos 3 y 4. B: El mismo paciente de A. La TC muestra una metástasis en el segmento 6. C: PET-TC muestra metástasis múltiples y bilaterales en localización favorable. D: PET-TC muestra metástasis múltiples y bilaterales no adecuadas para abordaje min invasivo

### Hepatectomía repetida: tratamiento de la recidiva

La recurrencia es frecuente en la mCRC, y la hepatectomía repetida ofrece resultados de supervivencia favorables. Los procedimientos mínimamente invasivos mitigan los retos quirúrgicos, especialmente en pacientes que se han sometido previamente a cirugía abierta. Las adherencias de operaciones previas pueden aumentar el tiempo quirúrgico (Fig. 6), las complicaciones y la

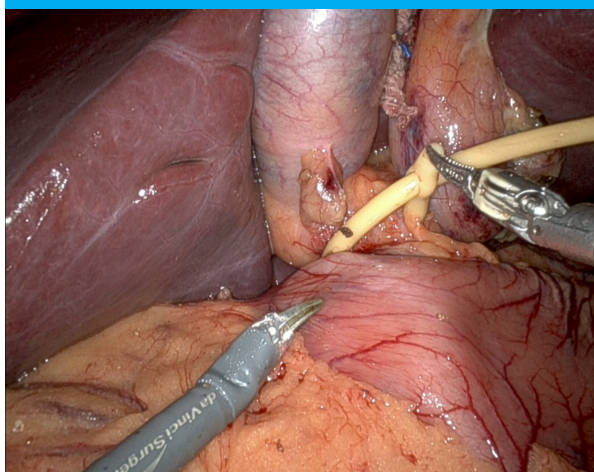
conversión. El tratamiento oncológico moderno de las metástasis hepáticas colorrectales a menudo da lugar a una recidiva resecable de la enfermedad metastásica. En esta situación, la repetición de la resección hepática (Fig. 7) está indicada y tiene un efecto positivo sobre la supervivencia. Ya no evitamos el abordaje con MI, (minimamente invasivo) en pacientes que se han sometido previamente a una resección hepática abierta. La decisión de realizar una resección hepática por técnica IM es la misma

■ FIGURA 4



Ecografía intraoperatoria durante resección hepática robótica. A: La ecografía intraoperatoria es útil para identificar una metástasis profunda. B: La ecografía intraoperatoria se utiliza para delimitar los márgenes laterales y profundos. C: La resección de la metástasis hepática se realiza mediante maniobra de Pringle intermitente y pinzas bipolares, tijeras e irrigación salina. D: Imagen intraoperatoria que muestra el aspecto final tras la resección de la metástasis

■ FIGURA 5



Lazo de Huang para maniobra de Pringle intracorpórea

independientemente de si la cirugía previa se realizó en el hígado o en la parte superior del abdomen. La adhesiolisis se ve facilitada en gran medida por el abordaje robótico y el uso de instrumentos de muñeca. Esto podría reducir el riesgo de lesión intestinal y otras complicaciones. La resección hepática puede realizarse tras la adhesiolisis y la movilización del hígado afectado (Fig. 8). Sin embargo, las adherencias duras y fibróticas pueden obstruir la visualización y disección del hilio hepático, lo que puede ser necesario para la resección hepática. La cápsula hepática puede sangrar durante la movilización y disección de las adherencias, aumentando la pérdida de sangre y difuminando el campo quirúrgico.

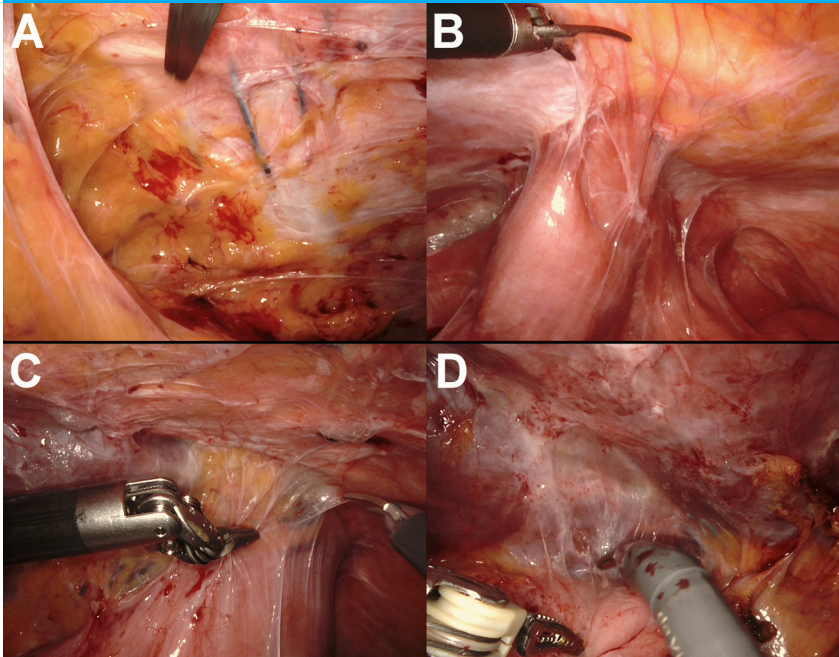
Hemos estado utilizando el abordaje laparoscópico para la hepatectomía repetida desde 2013 con buenos resultados y una baja tasa de conversión (datos no publicados). El uso de un sistema robótico puede mejorar ciertos pasos de la resección hepática repetida mínimamente invasiva. La visión tridimensional magnificada permite una mejor definición del campo quirúrgico, alterado por intervenciones previas, y por lo tanto un mejor reconocimiento de las estructuras del hilio hepático, permitiendo un control selectivo del influjo. En una zona de trabajo limitada, habitual en las resecciones hepáticas repetidas, el uso de instrumentos de muñeca permite una disección y sutura precisas siempre que sea necesario.

#### Metástasis sincrónicas: resección simultánea

Las metástasis hepáticas colorrectales sincrónicas (MHC) están presentes entre el 14 y el 18% de los pacientes en el momento del diagnóstico. Se han publicado numerosos estudios que demuestran la seguridad y la viabilidad de la resección simultánea. Un ensayo controlado aleatorizado demostró que la resección simultánea de un tumor colorrectal primario y una mCRC daba lugar a tasas de morbilidad similares y a una mejor supervivencia global en comparación con la resección diferida.

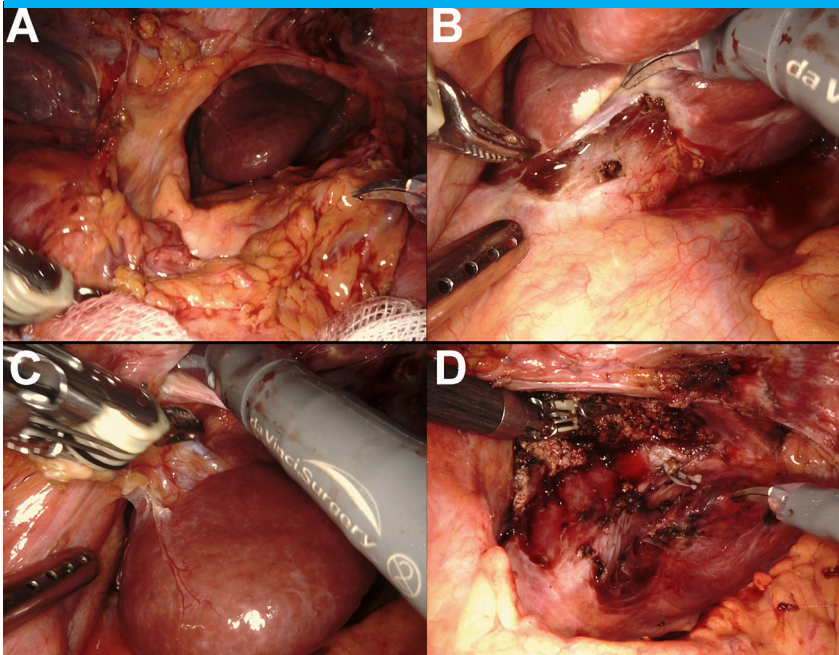
Da Vinci Xi® es la plataforma más reciente y utilizada en todo el mundo. Puede utilizarse para realizar resecciones multiviscerales con una elevada tasa de

■ FIGURA 6



Resección hepática repetida robótica. A: Fotografía intraoperatoria que muestra la cámara apuntando a la pared abdominal y la sutura de la resección hepática abierta anterior. B: El intestino delgado está unido a la pared abdominal a lo largo de la laparotomía anterior. C: El intestino delgado se extirpa cuidadosamente. D: La imagen intraoperatoria muestra suturas en la superficie hepática procedentes de la hepatectomía abierta previa

■ FIGURA 7



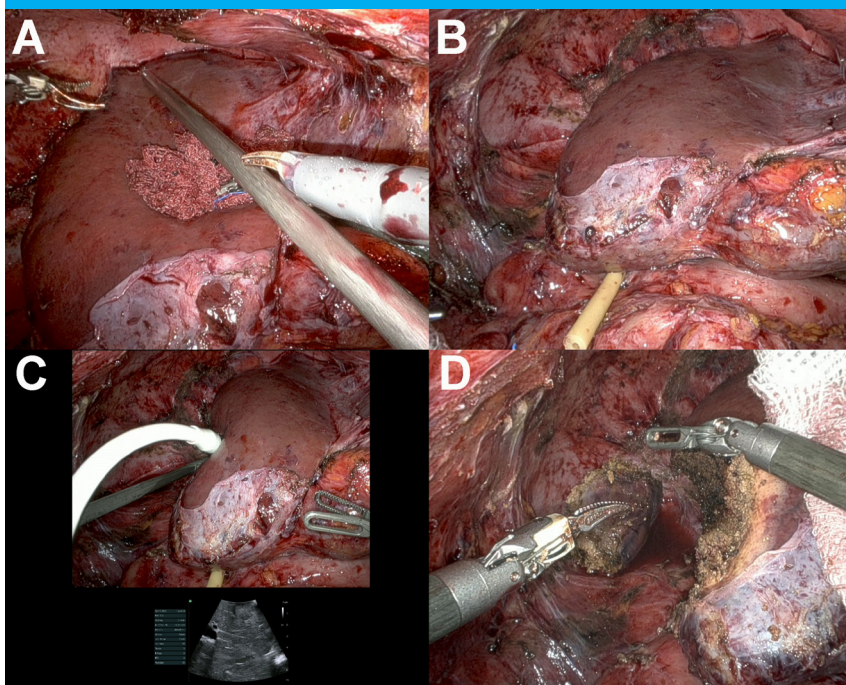
Resección hepática robótica repetida. Resección de Spiegel I tras hepatectomía abierta izquierda. A: Fotografía intraoperatoria que muestra el segmento I tras la extirpación de las adherencias de la hepatectomía izquierda previa. B: El segmento I está separado de la vena cava inferior. C: Se identifica y secciona el pedículo glissoniano SI. D: Fotografía intraoperatoria tras la resección del segmento I

éxito. La ventaja de este sistema es más evidente en la resección de patologías en cuadrantes opuestos, como la resección combinada de colon y mCRC. La versatilidad y flexibilidad del sistema Xi ha permitido simplificar la configuración de los puertos y facilitar el acceso a múltiples cuadrantes para la resección de varios órganos. Además, el desarrollo de una mesa de operaciones con movimiento de mesa integrado ha revolucionado aún más el papel de la cirugía asistida por robot. Esto permite repositionar a los pacientes sin desacoplar los

robots y los instrumentos, lo que posibilita y reduce el tiempo necesario para realizar simultáneamente resecciones complejas de órganos.

Siempre que está indicado, preferimos realizar al mismo tiempo cirugía colorrectal y hepática. Para ello, utilizamos la nueva plataforma robótica Xi, que permite una mejor planificación cuando se utilizan cuadrantes opuestos. Incluso para tumores rectales bajos, podemos realizar ambas cirugías simultáneamente si no se programa una hepatectomía mayor.

■ FIGURA 8



Resección hepática repetida robótica. Resección de metástasis en el hígado remanente (segmento IV) tras hepatectomía derecha abierta. A: Fotografía intraoperatoria que muestra la movilización del hígado. B: Fotografía intraoperatoria tras la movilización del hígado y la adhesiolisis. C: La ecografía intraoperatoria se utiliza para identificar y delimitar los márgenes laterales y profundos. D: Imagen intraoperatoria tras la resección de la metástasis hepática recurrente

### Cirugía robótica de las metástasis hepáticas: avances y retos

La resección hepática robótica está ganando popularidad, porque permite articular los instrumentos, eliminar el temblor y mejorar la visualización tridimensional para disecciones finas. En un estudio multicéntrico se comparó la resección hepática robótica con la laparoscópica y se observó que, en general, los resultados eran similares en ambos grupos. La mediana del tamaño tumoral fue de 2,5 y 2,4 cm para la resección robótica y laparoscópica, respectivamente; la mayoría de los pacientes tenían uno o dos tumores y tipos de resección similares. No hubo diferencias en las complicaciones posoperatorias, la duración de la estancia, el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) o el margen de resección, y los dos grupos tuvieron tasas equivalentes de supervivencia global a 5 años. Otro estudio comparó las técnicas mínimamente invasivas con la resección hepática abierta para la mCRC y halló que las técnicas robóticas eran comparables a la laparoscopia en cuanto a la tasa de complicaciones posoperatorias, la resección R0 y el tiempo quirúrgico. Los resultados de este estudio sugieren que la técnica robótica puede estar asociada con menos pérdida de sangre que la laparoscopia o el abordaje abierto, pero los autores reconocen que el número de casos robóticos incluidos fue pequeño y debe interpretarse con precaución. Desde mayo de 2018, todas nuestras cirugías hepáticas mínimamente invasivas se han realizado utilizando la plataforma robótica. Nuestra experiencia con este nuevo sistema ha crecido durante ese tiempo,

al igual que las indicaciones para casos más complejos. El abordaje robótico, con sus grados de libertad adicionales y la estabilidad de la plataforma robótica, puede ofrecer opciones para la realización mínimamente invasiva de resecciones hepáticas complejas que eran una contraindicación relativa para la laparoscopia. Los procedimientos que requieren una precisión y una destreza excelentes son los mejores candidatos para la cirugía robótica. Las estructuras vasculares como la vena porta, la arteria y las venas hepáticas se visualizan en una vista ampliada con visión robótica. La cámara de visión ampliada puede exponer la estructura anatómica del hilio. El robot Da Vinci® proporciona una vista tridimensional ampliada 20 veces, lo que mejora la precisión de la disección del hilio, de modo que las suturas vasculares, las reconstrucciones venosas y las anastomosis biliares pueden realizarse en ángulos difíciles con la mano no dominante si es necesario. Una visualización excelente es clave para controlar la hemorragia intraoperatoria durante la movilización y la transección del hígado. La proporción de resecciones hepáticas asistidas por robot es del 56,8% de todas nuestras resecciones hepáticas. En nuestra experiencia, la laparoscopia se sustituye completamente por el abordaje robótico. El abordaje abierto se reservó para los pacientes con contraindicaciones para la técnica mínimamente invasiva. En resumen, cualquier paciente con una resección hepática sencilla puede y debe ser operado con un abordaje mínimamente invasivo. No existe consenso sobre una contraindicación para este abordaje. Los pacientes que hasta hace poco tenían una contraindicación para el abordaje mínimamente invasivo se operan ahora con

el abordaje robótico. Por lo tanto, las indicaciones para el uso de la técnica robótica están cambiando rápidamente y la proporción de resecciones hepáticas mínimamente invasivas aumentará sin duda a medida que crezca la experiencia con esta nueva técnica.

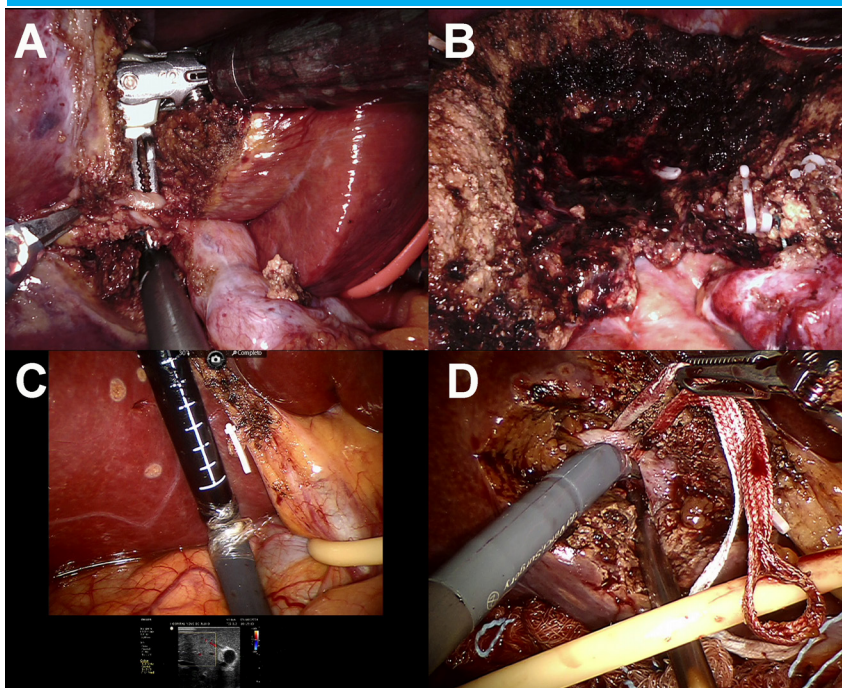
El abordaje robótico es útil para la disección precisa del hilio hepático. La disección individual y la identificación de la tríada portal parecen ser más rápidas y sencillas que con la laparoscopia. El abordaje glissoniano es nuestro método preferido de control del flujo de entrada para las resecciones anatómicas, ya que permite un control rápido de los pedículos portales al tiempo que permite resecciones hepáticas segmentarias. El uso de este abordaje en la resección hepática laparoscópica requirió una adaptación de la técnica. En lugar de rodear el pedículo glissoniano para controlar individualmente el pedículo portal correspondiente (como en la técnica glissoniana intrahepática abierta), el abordaje glissoniano laparoscópico se consiguió insertando a ciegas una pinza vascular alrededor del pedículo diana utilizando puntos de referencia anatómicos específicos. El uso de la plataforma robótica permitió rodear de forma segura el pedículo glissoniano de la misma manera que se describió originalmente para la resección hepática abierta (Figs. 9 y 10), excluyendo la disección del hilio, aunque la técnica robótica facilita dicha disección.

Nuestra experiencia inicial con la cirugía hepática robótica ha planteado varias cuestiones que pueden ser importantes para cualquier cirujano que desee

explorar esta nueva tecnología. La experiencia previa en cirugía hepática tanto abierta como laparoscópica es esencial para obtener mejores resultados. La colocación del trocar puede variar en función del biotipo del paciente y es diferente de la hepatectomía laparoscópica. La colocación correcta del trocar es uno de los pasos más importantes para el éxito de la cirugía robótica. Las imágenes de fluorescencia tras la inyección de verde de indocianina son una herramienta importante para definir los límites de la resección hepática y verificar la perfusión hepática y la fuga biliar tras la resección. Otro punto importante es que hay algunos instrumentos quirúrgicos utilizados habitualmente en cirugía hepática que aún no están disponibles en los sistemas robóticos, como el CUSA®, el aspirador ultrasónico Cavitron® (utilizado para la transección hepática). Sin embargo, estos instrumentos pueden ser utilizados por el cirujano a pie de cama, por lo que una experiencia suficiente en cirugía hepática avanzada es también un requisito previo para el cirujano a pie de cama. La conversión a un abordaje abierto es menos frecuente que con la laparoscopia, ya que la hemorragia es más fácil de manejar con el uso de instrumentos de muñeca que permiten una sutura precisa en caso necesario. De hecho, en nuestra experiencia, varios pacientes con hemorragias importantes se controlan fácilmente mediante una sutura.

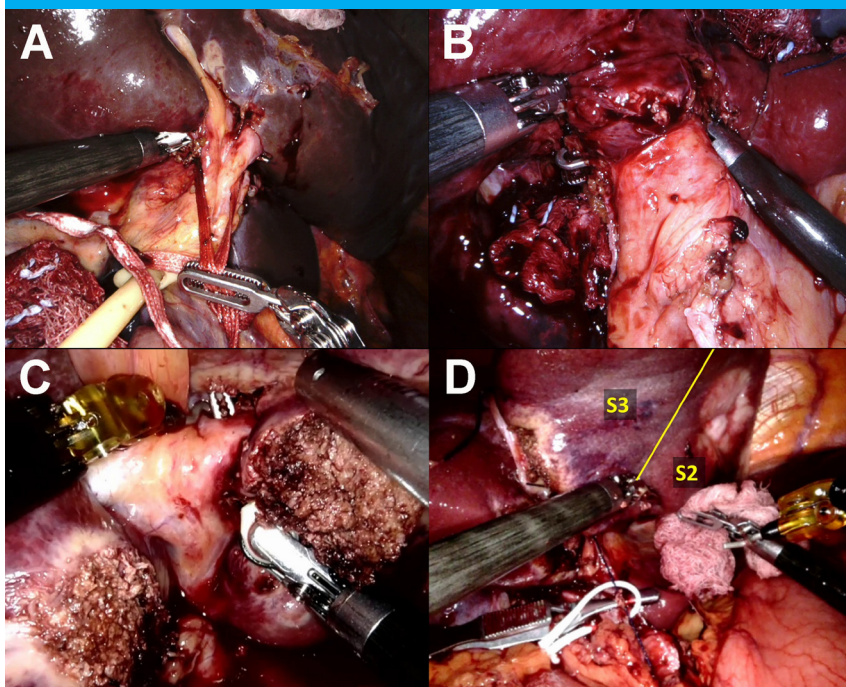
En resumen, los avances en las técnicas quirúrgicas, en particular con la integración de plataformas robóticas, están modificando el panorama del

■ FIGURA 9



Abordaje glissoniano durante la resección hepática robótica. A: El pedículo del segmento IVb se rodea durante la resección del segmento IV. B: Fotografía intraoperatoria tras la resección del segmento IV. C: Se utiliza ecografía intraoperatoria para identificar el pedículo glissoniano del segmento VI. D: El pedículo del segmento VI se rodea antes de la resección anatómica del segmento VI

■ FIGURA 10



Abordaje glissoniano durante la resección hepática robótica. A. Se rodea el pedículo principal izquierdo de Glisson antes de la hepatectomía izquierda. B. El pedículo de Glisson derecho se rodea antes de la hepatectomía derecha. C. El pedículo del segmento III se rodea antes de la resección anatómica lateral izquierda. D. Delineación isquémica del segmento III (S3). El pedículo glissoniano del segmento II (S2) aún no está pinzado, y podemos ver un SII bien perfundido justo antes de la bisegmentectomía SII-SIII

tratamiento de la mCRC. Los enfoques multidisciplinarios combinados con la experiencia quirúrgica son fundamentales para optimizar los resultados de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

### Metástasis hepáticas neuroendocrinas

Las metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos (NELM) suponen un reto en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos (NET). Aunque los tratamientos sistémicos desempeñan un papel fundamental, la resección quirúrgica sigue siendo la piedra angular en determinados casos, ya que ofrece la posibilidad de una mayor supervivencia y un mejor control de los síntomas. La resecabilidad de los NELM depende de varios factores, como la carga tumoral, la distribución y la presencia de enfermedad extrahepática. La selección de pacientes para la cirugía se determina mediante una evaluación multimodal que incluye pruebas de imagen, marcadores bioquímicos y confirmación histopatológica. El objetivo principal de la resección en la NELM es la intención curativa, es decir, la extirpación completa del tumor preservando al mismo tiempo una función hepática adecuada. Dada la naturaleza a menudo indolente de los NET, las intervenciones quirúrgicas pueden aliviar los síntomas, reducir la carga tumoral y mejorar la calidad de vida. La resección robótica sigue la misma técnica y los mismos resultados que la mCRC.

### Metástasis hepáticas no neuroendocrinas no colorrectales

Las metástasis hepáticas no neuroendocrinas no colorrectales representan un grupo heterogéneo de tumores metastásicos originados en diferentes localizaciones primarias. Aunque las terapias sistémicas siguen siendo fundamentales en el tratamiento de las metástasis, la resección quirúrgica ofrece un enfoque potencialmente curativo en casos seleccionados, mejorando la supervivencia y el control de los síntomas. La selección de los pacientes es fundamental y requiere una evaluación exhaustiva de las características del tumor, incluidos el tamaño, el número, la distribución y la biología del tumor primario. Un consenso multidisciplinario que incluya aportaciones de oncólogos quirúrgicos, oncólogos médicos y radiólogos orienta las decisiones de tratamiento y optimiza los resultados en los pacientes. Los avances en la tecnología y los conocimientos quirúrgicos han ampliado la viabilidad y la seguridad de la resección hepática, lo que permite obtener mejores resultados perioperatorios y reducir la morbilidad. En nuestra experiencia, cualquier paciente con metástasis hepáticas resecables sin otras recidivas, al menos un año después de la resección del tumor primario y con PET-TC negativa para enfermedad no hepática es apto para la resección hepática. Sin embargo, un enfoque integral y multidisciplinario es esencial para adaptar las estrategias de tratamiento y optimizar los resultados en este difícil grupo de pacientes.

## Bibliografía

- Beard RE, Khan S, Troisi RI, Montalti R, Vanlander A, Fong Y, et al. Long-Term and Oncologic Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter, Propensity Score Matching Analysis. *World J Surg.* 2020;44(3):887-95.
- Belli G, Cioffi L, Fantini C, D'Agostino A, Russo G, Limongelli P, Belli A. Laparoscopic redo surgery for recurrent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: feasibility, safety, and results. *Surg Endosc.* 2009;23(8):1807-11.
- Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. METASYNC Study group. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial. *Ann Surg.* 2021 1;273(1):49-56.
- Butte JM, Gönen M, Allen PJ, Peter Kingham T, Sofocleous CT, DeMatteo RP, et al. Recurrence After Partial Hepatectomy for Metastatic Colorectal Cancer: Potentially Curative Role of Salvage Repeat Resection. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(8):2761-71.
- Calistri L, Rastrelli V, Nardi C, Maraghelli D, Vidali S, Pietragalla M, Colagrande S. Imaging of the chemotherapy-induced hepatic damage: Yellow liver, blue liver, and pseudocirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(46):7866-93.
- Del Basso C, Usai S, Levi Sandri GB. Non-colorectal non-neuroendocrine liver metastasis: a narrative review of surgical treatment. *Chin Clin Oncol.* 2022;11(4):28.
- Donati F, Cioni D, Guarino S, Mazzeo ML, Neri E, Boraschi P. Chemotherapy-Induced Liver Injury in Patients with Colorectal Liver Metastases: Findings from MR Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(4):867.
- Giulianotti PC, Sbrana F, Coratti A, Bianco FM, Addeo P, Buchs NC, et al. Totally robotic right hepatectomy: surgical technique and outcomes. *Arch Surg.* 2011;146(7):844-50.
- Gumbs AA, Croner R, Lorenz E, Cacciaguerra AB, Tsai TJ, Starker L, et al. Survival Study: International Multicentric Minimally Invasive Liver Resection for Colorectal Liver Metastases (SIMMILR-2). *Cancers (Basel).* 2022;14(17):4190.
- Harrelson A, Wang R, Stewart A, Ingram C, Gillis A, Rose JB, et al. Management of neuroendocrine tumor liver metastases. *Am J Surg.* 2023;226(5):623-30.
- Huang JW, Su WL, Wang SN. Alternative Laparoscopic Intracorporeal Pringle Maneuver by Huang's Loop. *World J Surg.* 2018;42(10):3312-5.
- Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The liver-first approach to the management of colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a systematic review. *JAMA Surg.* 2013;148(4):385-91.
- Luberic K, Sucandy I, Modasi A, Castro M, Krill E, Ross S, Rosemurgy A. Applying IWATE criteria to robotic hepatectomy: is there a "robotic effect"? *HPB (Oxford).* 2021;23(6):899-906.
- Machado MA, Herman P, Machado MC. A standardized technique for right segmental liver resections. *Arch Surg.* 2003;138(8):918-20.
- Machado MA, Herman P, Machado MC. Anatomical resection of left liver segments. *Arch Surg.* 2004;139(12):1346-9.
- Machado MA, Lobo-Filho MM, Mattos BH, Ardengh AO, Makdissi FF. Robotic liver resection. report of the first 50 cases. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(4):514-9.
- Machado MA, Makdissi FF, Galvão FH, Machado MC. Intrahepatic Glissonian approach for laparoscopic right segmental liver resections. *Am J Surg.* 2008;196(4):e38-42.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Abdalla RZ. First robotic-assisted laparoscopic liver resection in Latin America. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(1):78-80.
- Machado MA, Makdissi FF, Surjan RC, Herman P, Teixeira AR, C Machado MC. Laparoscopic resection of left liver segments using the intrahepatic Glissonian approach. *Surg Endosc.* 2009;23(11):2615-9.
- Machado MA, Mattos BH, Filho ML, Makdissi F. Intrahepatic Glissonian approach for robotic right hepatectomy. *Surg Oncol.* 2021;38:101579.
- Machado MA, Mattos BH, Lobo Filho M, Makdissi F. Intrahepatic Glissonian approach for robotic left hepatectomy. *Surg Oncol.* 2021 Sep;38:101601.
- Machado MA, Mattos BH, Lobo Filho M, Makdissi F. Robotic partial resection of the caudate lobe for recurrent colorectal liver metastasis after open left hepatectomy and open rectosigmoidectomy. *Surg Oncol.* 2023;50:101985.
- Machado MA, Mattos BH, Lobo Filho MM, Makdissi FF. Robotic Resection of Postero-Superior Liver Segments (7, 8) (with Video). *J Gastrointest Surg.* 2021;25(2):574-5.
- Machado MA, Mattos BH, Lobo Filho MM, Makdissi FF. Robotic Right Hepatectomy with Portal Vein Thrombectomy for Colorectal Liver Metastasis (with Video). *J Gastrointest Surg.* 2021;25(7):1932-5.
- Machado MA, Mattos BH, Makdissi FF. Robotic Left Trisectionectomy with Glissonian Approach (with Video). *J Gastrointest Surg.* 2023;27(4):842-4.
- Machado MA, Mattos BV, Lobo Filho MM, Makdissi F. Glissonian Approach during Robotic Mesohepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2022;29(13):8449-51.
- Machado MA, Surjan RC, Basseres T, Makdissi F. Robotic Repeat Right Hepatectomy for Recurrent Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(1):292-5.
- Machado MA, Ardengh AO, Lobo Filho MM, Mattos BH, Makdissi FF. Robotic anatomical resection of liver segment 4 with glissonian approach and selective hepatic artery clamping. *Arq Gastroenterol.* 2021;58(1):127-8.
- Marino MV, Di Saverio S, Podda M, Gómez Ruiz M, Gómez Fleitas M. The Application of Indocyanine Green Fluorescence Imaging During Robotic Liver Resection: A Case-Matched Study. *World J Surg.* 2019;43(10):2595-606.
- Muttillio EM, Mazzarella G, Picardi B, Rossi S, Cinelli L, Diana M, et al. Treatment strategies for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2022;24(11):1832-43.
- Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kirimker OE, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg.* 2020;272(5):793-800.
- Schadde E, Grunhagen DJ, Verhoef C, Krzywon L, Metrakos P. Limitations in resectability of colorectal liver metastases 2020 - A systematic approach for clinicians and patients. *Semin Cancer Biol.* 2021;71:10-20.
- Takemura N, Saiura A. Role of surgical resection for non-colorectal non-neuroendocrine liver metastases. *World J Hepatol.* 2017;9(5):242-51.
- Tsung A, Geller DA, Sukato DC, Sabbaghian S, Tohme S, Steel J, et al. Robotic versus laparoscopic hepatectomy: a matched comparison. *Ann Surg.* 2014;259(3):549-55.
- Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg.* 2015;261(4):619-29.
- White MA, Fong Y, Singh G. Chemotherapy-Associated Hepatotoxicities. *Surg Clin North Am* 2016;96:207-17.
- Wong DJ, Wong MJ, Choi GH, Wu YM, Lai PB, Goh BKP. Systematic review and meta-analysis of robotic versus open hepatectomy. *ANZ J Surg.* 2019;89(3):165-70.
- Xian SH, Tan HJ, Marino MV, Thiruchelvam N, Heng AK. Review of Robotic Simultaneous Resection of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases Using Da Vinci Xi: Technical Considerations and Outcomes. *Chirurgia (Bucur).* 2023;118(1):20-6.

## Avances en ablación percutánea de metástasis hepáticas de cáncer del tubo digestivo: transformando la práctica clínica

Eduardo J. Houghton y Antonella Ronchi

*¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino.*  
Albert Einstein

La ablación percutánea ha surgido como una estrategia eficaz y mínimamente invasiva en el tratamiento de las metástasis hepáticas derivadas de cáncer del tubo digestivo. Este capítulo explora los avances recientes en esta área, resaltando los desarrollos más notables que están transformando el enfoque para abordar a estos pacientes.

Las metástasis hepáticas de cáncer del tubo digestivo se pueden clasificar en metástasis de cáncer colorrectal (mCRC), metástasis de tumores neuroendocrinos (mNET) y metástasis de cáncer no neuroendocrino no colorrectal. Las mCRC son las metástasis más frecuentes en el hígado.

Los tumores neuroendocrinos (NET) pueden originarse en diversas partes del organismo, pero son más comunes en el intestino delgado y menos frecuentes en el páncreas. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los NET se dividen en tres grados según el índice de mitosis y el Ki-67. En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 21% de los tumores G1, el 30% de los G2 y el 50% de los G3 son metastásicos. El hígado es el sitio más común de metástasis. La elección entre terapias locorregionales dirigidas al hígado o tratamiento sistémico depende de la diferenciación, actividad proliferativa y extensión tumoral (T). La resección quirúrgica se considera el procedimiento de referencia (estándar de oro) para tumores G1 y G2, mientras que los carcinomas G3 se tratan con enfoque sistémico debido a la rápida progresión y metástasis generalizadas.

Por el contrario, las resecciones de metástasis hepáticas no colorrectales y no neuroendocrinas siguen

siendo motivo de controversia debido a las diferencias de comportamiento de los tumores subyacentes. Diversas series han documentado tasas de supervivencia a cinco años de hasta el 42%, con una supervivencia mediana de hasta 49 meses. La tasa de supervivencia a cinco años libre de recurrencia fue de hasta el 29%, con una supervivencia mediana libre de recurrencia de hasta 21 meses. Sin tratamiento, la tasa de supervivencia a cinco años es inferior al 5%.

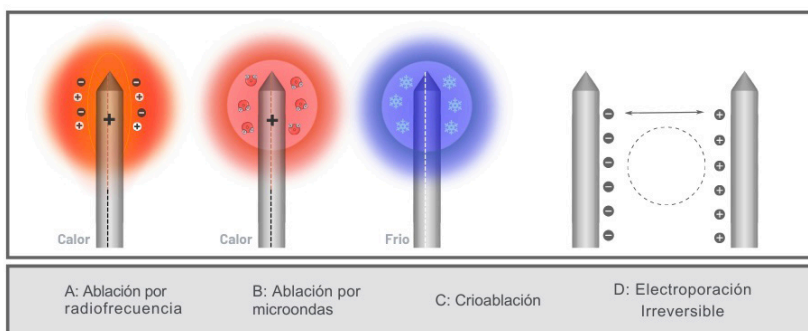
En las últimas dos décadas, la morbimortalidad asociada con la hepatectomía ha disminuido. Sin embargo, no todos los pacientes con tumores resecables son candidatos debido a factores como un remanente hepático insuficiente, tamaño del tumor, presencia de tumores multifocales o condiciones comórbidas. Como resultado, solo entre el 5 y el 20% de los tumores hepáticos potencialmente resecables se someten a resección definitiva.

### Sistemas de ablación percutánea

Existen diferentes técnicas disponibles para la ablación percutánea de metástasis hepáticas. Los métodos de ablación térmicos incluyen la ablación por frío (crioablación) y por calor (radiofrecuencia, microondas, láser). Por otro lado, se encuentran los métodos no térmicos, como la electroporación irreversible (IRE) y la recientemente desarrollada histotripsia. (Fig. 1: Métodos de ablación)

En relación con la crioablación en hígado, no se encontraron estudios aleatorizados significativos sobre

FIGURA 1



Métodos de ablación de energía

crioterapia para metástasis hepáticas. La crioblación puede considerarse eficaz para controlar lesiones hepáticas localizadas de < 3 cm y no más de 3 lesiones como parte de un tratamiento integral del cáncer. En situaciones paliativas, puede reducir la masa tumoral y controlar el dolor, pero se debe evitar en tumores extensos para prevenir hemorragias y crioshock. El uso de tomografía por emisión de positrones (PET-TC) como guía para realizar crioblación permite una evaluación inmediata de los márgenes, ya que el radio trazador permanece visible en la zona ablacionada.

La radiofrecuencia (RFA) y microondas (MWA) han sido utilizadas ampliamente. En pacientes con tumores hepáticos solitarios que no son candidatos para una hepatectomía, los datos sugieren que MWA ofrece una mejor sobrevida libre de enfermedad a los cinco años en comparación con RFA, pero no hay una diferencia clara en cuanto a los resultados perioperatorios a corto plazo.

La IRE hepática se recomienda para pacientes que son candidatos a ablación, pero las técnicas termoablativas están contraindicadas debido a la proximidad del tumor a estructuras vitales como vasos sanguíneos, la vena cava, la porta o la arteria hepática, así como la vesícula y la vía biliar. En cuanto a los resultados oncológicos, los últimos metanálisis indican que la eficacia de la IRE hepática es del 86%, con tasas de supervivencia global del 81% y 61% a los 12 y 24 meses, respectivamente, aunque no se diferencian las lesiones hepáticas por tipo (hepatocarcinoma [HCC], colangiocarcinoma o metástasis). A pesar de que la supervivencia global de los pacientes tratados con IRE puede ser menor que con otras técnicas de ablación térmica, es importante considerar que estos pacientes no son candidatos para radiofrecuencia o microondas debido a la ubicación central de las lesiones. En comparación con la quimioembolización, que es el tratamiento disponible para estas lesiones centrales, la IRE muestra una tasa de supervivencia global más alta. La incidencia de complicaciones durante el tratamiento con IRE en lesiones hepáticas es del 23%; principalmente son complicaciones menores.

La ablación láser (AL) es un método térmico para tratar tumores utilizando la energía de un haz de luz. El término LASER (*Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*) se refiere a la generación de fotones de luz a través de dispositivos que emiten radiación. El láser genera un haz de luz coherente, monocromático y colimado mediante un proceso cuántico. En los tejidos, la energía de los fotones se convierte en calor, causando necrosis coagulativa. La longitud de onda preferida para la ablación láser está entre 800 y 1064 nm (infrarrojo cercano), permitiendo mejor penetración y absorción localizada en tejidos biológicos. El equipo láser lleva la energía a través de una fibra óptica flexible con longitud y diámetro variables. La punta de la fibra óptica se adapta a la dimensión y forma del tumor, permitiendo la ablación localizada en tumores pequeños

y medianos. La temperatura cercana a la fibra óptica puede superar los 90 °C según los ajustes, con potencia típica entre 2 y 15 W y tiempos de exposición de 5 a 10 minutos. La zona de ablación varía de 1 a 2 cm de diámetro según los ajustes del láser, su principal limitación.

El HIFU produce un haz de ultrasonido potente y enfocado, que puede penetrar profundamente en los tejidos para necrosar el área objetivo, lo que deriva en necrosis coagulativa. En un reciente trabajo retrospectivo se incluyó una cohorte de cáncer metastásico de hígado de 195 pacientes. El objetivo principal fue la respuesta del tumor. Los objetivos secundarios incluyeron resultados de supervivencia, y complicaciones. Se observó que la tasa de respuesta objetiva y la tasa de control de la enfermedad fueron del 63,7% y 83,2%, respectivamente, en casos de cáncer metastásico de hígado.

La histotripsia es una técnica de ablación ultrasónica no invasiva que utiliza pulsos cortos de ultrasonido para fraccionar el tejido mediante cavitación acústica controlada. A diferencia de otros métodos, no genera efectos térmicos y se guía con ultrasonografía y resonancia magnética para monitorización en tiempo real. En oncología ha demostrado ser prometedora para tratar el carcinoma hepatocelular y otras neoplasias hepáticas, preservando estructuras críticas y generando zonas de ablación clínicamente relevantes con límites precisos. Aunque en fase preclínica, los resultados positivos en ensayos en seres humanos sugieren un futuro prometedor para esta innovadora técnica de ablación.

### Fusión de imágenes, guías de navegación, confirmación de ablación, robótica e inteligencia artificial

El moderno concepto de cirugía asistida por computadoras, que involucra a la cirugía guiada por imágenes, la inteligencia artificial y la robótica, es parte esencial del progreso actual y la innovación en cirugía. No podemos entender los progresos en ablación tumoral sin analizarlos desde estas nuevas perspectivas definidas en el Consenso de Estrasburgo y publicadas en el año 2020 en *Annals of Surgery*.

La fusión de imágenes en ablación es una herramienta digital que permite correlacionar estructuras anatómicas entre diferentes modalidades o momentos temporales de imágenes. En la práctica clínica en ablación, la fusión de imágenes es útil durante la guía del procedimiento y la verificación de este.

Durante la guía del procedimiento, la fusión de imágenes se emplea cuando el tumor no es visible en la modalidad utilizada para el procedimiento, permitiendo la superposición de imágenes diagnósticas previas para orientar la intervención. En la verificación del procedimiento es crucial para evaluar los márgenes de ablación y asegurar la suficiencia del tratamiento. La fusión de imágenes implica la superposición de imágenes adquiridas en diferentes momentos, por lo que requiere un registro entre ellas. Existen distintos tipos

de registros, como el rígido (sin deformar imágenes), el afín (modificando escala o deformando globalmente) y el elástico (deformando imágenes de manera más compleja).

El registro rígido, comúnmente utilizado en sistemas comerciales, puede presentar limitaciones, especialmente en órganos móviles como el hígado. El registro elástico, aunque más complejo, permite una adaptación más precisa al movimiento y cambios en la forma del órgano.

En conclusión, la fusión de imágenes desempeña un papel crucial en la ablación, proporcionando información valiosa para guiar y verificar procedimientos, para lo cual resulta esencial comprender los tipos de registro y sus aplicaciones clínicas (Fig. 2: Fusión de imágenes).

Los sistemas de navegación y seguimiento permiten rastrear en tiempo real la ubicación de los instrumentos y pueden basarse en detección electromagnética u óptica. Para ello se colocan marcadores fiduciales en los instrumentos y en la piel del paciente durante la adquisición de imágenes antes de la intervención. Estos marcadores vinculan las posiciones del paciente y del instrumento, facilitando la visualización y planificación de las trayectorias (Fig. 3: Sistema de navegación óptica).

Un sistema de navegación electromagnética disponible, diseñado para procedimientos guiados por tomografía computarizada (TC) (IMACTIS-CT®, IMACTIS, Grenoble, Francia), realiza el seguimiento en tiempo real del instrumento. Este sistema ha demostrado aumentar significativamente la precisión en la colocación de agujas, reduciendo la necesidad de exploraciones adicionales en intervenciones guiadas.

Otro sistema de seguimiento disponible comercialmente, específicamente desarrollado para la ablación percutánea de tumores (CAS-One IR®; CAScination AG, Berna, Suiza), se basa en un registro estereotáctico. Un sensor óptico registra marcadores fiduciales en la piel y en la sonda de ablación. Después de la obtención de imágenes preintervencionales, se planifica la

colocación de las sondas. El *software* asiste al intervencionista en la inserción manual de la sonda de ablación, comparando la trayectoria planificada con la real. Este sistema óptico fue validado en un estudio con modelos simulados de hígado, demostrando una mejora en la precisión lateral de la inserción de la sonda. Además, la seguridad clínica del sistema se confirmó en un estudio que trató lesiones hepáticas con MWA, mostrando una precisión de colocación comparable con otros sistemas de navegación.

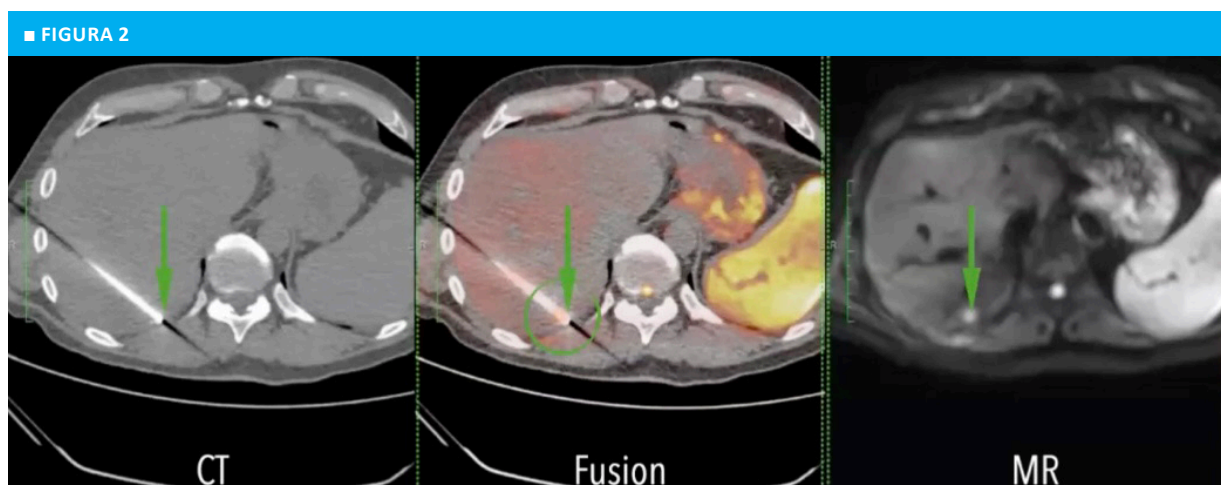
Actualmente existe consenso basado en varios estudios retrospectivos acerca de que la confirmación de ablación por medio de programas computacionales tiene mejores resultados que la clásica confirmación visual por parte del operador. Existen diferentes tipos de programas. A continuación, se detallan alguno de ellos (Fig. 4: Confirmación de márgenes de ablación).

Ablation-fit (™) es un *software* independiente de R.A.W. Srl, Italia, diseñado para la ablación térmica percutánea guiada por tomografía computarizada (TC). Emplea técnicas automáticas y semiautomáticas de segmentación para contornear los volúmenes de hígado, tumor y ablación. El *software* calcula volúmenes de tumor no ablaionado y márgenes insuficientemente ablaionados.

SAFIR® (*Software Assistant For Interventional Radiology*) es un *software* independiente basado en MeVisLab, Alemania, diseñado para investigación en el flujo de trabajo clínico desde la planificación hasta la evaluación de ablaciones.

En cuanto a los sistemas integrados, CAS-One IR de CASCINATION AG, Suiza, combina funciones de planificación y orientación con cuantificación de márgenes de ablación. Utiliza segmentación semiautomática basada en intensidad para delinear tumor y volumen de ablación en imágenes de TC registradas rígidamente, calculando márgenes de ablación efectivos visualizados con un histograma.

Por otro lado, NeuWave®, un sistema de ablación de Estados Unidos, ofrece un *software* de



Fusión de imágenes: lesión nodular de NET solo evidenciada por resonancia magnética. Se realiza fusión con tomografía para realizar la ablación



Guía de navegación óptica

confirmación de ablación integrado. Utiliza segmentación automática y semiautomática, junto con registro deformable basado en intensidad para alinear tomografías previas y posteriores a la ablación. Incluye un algoritmo para corregir contracción del tejido, aunque un estudio reciente indica posible disminución de sensibilidad al habilitar este algoritmo.

La inteligencia artificial (IA) (ya presente en la fusión de imágenes, en los sistemas de navegación, en los programas de confirmación) cambiará radicalmente la forma en que abordamos la ablación tumoral, al procesar eficazmente grandes cantidades de imágenes y datos de pacientes. Utilizando algoritmos avanzados, la IA analizará diversas imágenes médicas y resultados previos de ablaciones para descubrir patrones y características que escapan a la observación humana, mejorando así la toma de decisiones en cuanto a la selección del método de ablación, duración y potencia. Además, permitirá a los médicos simular y evaluar enfoques de ablación específicos para cada paciente, brindando pronósticos más precisos y personalizados. En el transcurso de la ablación tumoral, la IA desempeñará un papel crucial al guiar y optimizar la intervención en tiempo real. Mediante análisis continuo de datos recopilados por robots y sensores, ajustará la energía y la trayectoria de ablación para maximizar la eliminación del tumor y minimizar el impacto en tejidos circundantes. Esto garantizará la precisión y eficacia del tratamiento.

En relación con los dispositivos robóticos, un reciente metanálisis que logró incluir 429 ablaciones térmicas percutáneas utilizando los dispositivos robóticos MAXIO®, EPIONE®, ROBIO-EX®, AcuBot® y sistemas robóticos ACE® presentó los siguientes resultados: la desviación media de las sondas se redujo en un 30% y se requirió un 40% menos de ajustes durante las intervenciones asistidas por robot. Además, los sistemas robóticos contribuyeron a una reducción en el tiempo de operación, que osciló entre el 15 y el 25%. Finalmente, la dosis de radiación administrada tanto al paciente como al operador se redujo en un promedio del 50% en comparación con los procedimientos manuales. Todos estos valores alcanzaron la significancia estadística.

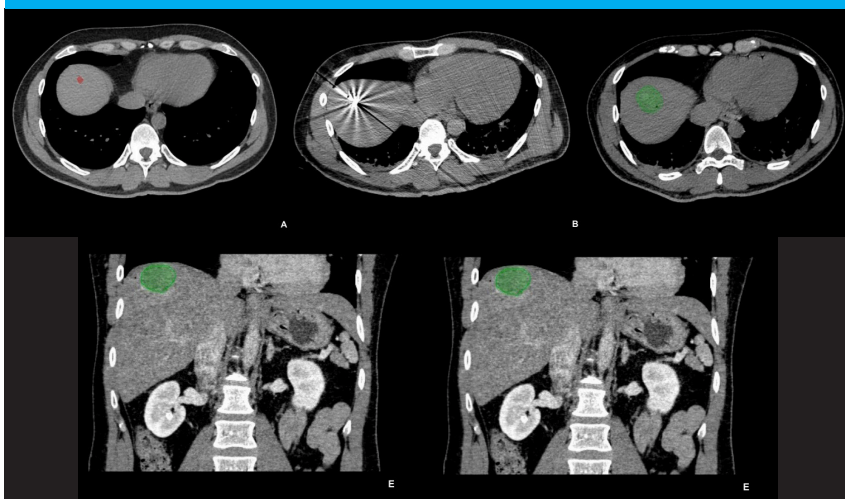
En un reciente metanálisis de nuestro equipo de trabajo sobre el uso de robótica en ablación tumoral hepática, hemos observado que las ablaciones guiadas por robot, al igual que las guiadas por sistemas de navegación, tienen mejor nivel de precisión y por lo tanto mayor eficacia oncológica que las técnicas convencionales. El problema de los sistemas de navegación actuales (robóticos o manuales) es que utilizan imágenes que no se expresan en tiempo real. Para resolver este problema, parte de nuestro equipo de la Fundación DAICIM en Estrasburgo, Francia (en el IHU-IRCAD de la Universidad de Estrasburgo), está desarrollando un sistema robótico semiautónomo denominado ARPA®, que utiliza un novedoso sistema de navegación que no emplea imágenes, sino señales electromagnéticas (Fig 5: Sistema robótico).

## Resultados clínicos

En relación con el tratamiento ablativo de mCRC, varios estudios han demostrado que la ablación percutánea no es inferior a la cirugía resectiva en relación con la sobrevida y sobrevida libre de enfermedad. Además, han probado hacerlo con menor morbilidad. El estudio MAVERRIC incluyó pacientes elegibles para ambas opciones de tratamiento y demostró que la ablación por microondas estereotáctica (SMWA) no es inferior a la resección hepática en términos de supervivencia global a 3 años. A pesar de tasas similares de supervivencia a 5 años entre ambos grupos, la SMWA mostró menores complicaciones generales y mayores, con una disminución significativa en la morbilidad relacionada con el tratamiento. Aunque la repetición de los tratamientos hepáticos fueron más frecuentes después de la SMWA, se concluye que es una alternativa válida y atractiva para las mCRC resecables, que ofrece opciones más amplias en cuanto a morbilidad y la repetición de los tratamientos hepáticos en el curso futuro de la enfermedad.

En un estudio prospectivo derivado del previamente citado, la ablación por microondas (MWA) se

■ FIGURA 4



Confirmación de márgenes de ablación: tomografía con contraste previa a la ablación tumoral percutánea. A: Lesión de 9 mm en segmento VIII (mCRC). B: Antena de microondas posicionada en la lesión. C-D-E: Control posablación en cortes axial, sagital y coronal con márgenes mayores de 1 cm

■ FIGURA 5



Robot EPIONE®. Diseñado para ablación percutánea. Se puede utilizar con diferentes tecnologías ablativas como radiofrecuencia, microondas, crioablación o electroporación irreversible. <https://www.quantumsurgical.com/epione/>

asocia con una disminución de la morbilidad, el tiempo dedicado en instalaciones médicas y los costos relacionados con la atención médica dentro de los 2 años del tratamiento inicial, con una supervivencia general igual, destacando sus beneficios tanto para el paciente como para los sistemas de atención médica.

En relación con las mNET, aún hacen falta estudios prospectivos y aleatorizados. Sin embargo, las diferentes escuelas coinciden en el uso de ablación percutánea cuando haya menos de 5 lesiones, idealmente menores de 3 cm cada una de mNET G1/G2. La ablación por radiofrecuencia (RFA) ha demostrado ser eficaz en el control de síntomas y en el logro del control local de

la enfermedad, especialmente en tumores menores de 3 centímetros.

En relación con las metástasis de cáncer no colorrectal y no neuroendocrino, hay pocos estudios sobre ablación; sin embargo, sobre la evidencia actual, se puede concluir que la ablación es una opción alternativa en metástasis hepáticas no aptas para cirugía o con comorbilidades.

### Conclusiones y perspectivas futuras

Este capítulo resalta la transformación de las opciones terapéuticas para las metástasis hepáticas del cáncer del tubo digestivo gracias a los avances en la ablación percutánea. A medida que la tecnología progresa y perfecciona la ablación, logrando márgenes ablativos comparables a los de la cirugía, los resultados muestran un panorama cada vez más prometedor, superando a la cirugía en términos de morbilidad, mortalidad y costos, sin comprometer los valores asociados a la cirugía resectiva en cuanto a supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y recurrencia local.

En perspectiva futura, la combinación de imágenes de alta calidad con inteligencia artificial para la detección, ablación y confirmación, junto con la implementación de tecnología robótica para una ejecución más precisa, permitirá realizar ablaciones prácticamente automatizadas. Se anticipa que estos procedimientos reproducibles y no dependientes del operador superarán los resultados obtenidos mediante resección quirúrgica.

## Bibliografía

- Anderson BM, Lin Y, Lin EY, Cazoulat G, Gupta S, Kyle Jones A, et al. A novel use of biomechanical model-based deformable image registration (DIR) for assessing colorectal liver metastases ablation outcomes. *Medical Physics*. 2021;48(10):6226-36.
- Bala MM, Riemsma RP, Wolff R, Pedziwiatr M, Mitus JW, Storman D, Swierz MJ, Kleijnen J. Cryotherapy for liver metastases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD009058. doi: 10.1002/14651858.CD009058.pub3. PMID: 31291464; PMCID: PMC6620095.
- Bhardwaj N, Strickland A, Ahmad F, Dennison A, Lloyd D. Liver ablation techniques: a review. *Surg Endosc*. 2010;24:254-65.
- Bodard S, Guinebert S, N Petre E, Marinelli B, Sarkar D, Barral M, H Cornelis F. Percutaneous liver interventions with robotic systems: a systematic review of available clinical solutions. *Br J Radiol*. 2023;96(1152):20230620. doi: 10.1259/bjr.20230620. Epub 2023 Oct 24. PMID: 37873927; PMCID: PMC10646656.
- Ceppa EP, Collings AT, Abdalla M, Onkendi E, Nelson DW, Ozair A, et al. SAGES/AHPBA guidelines for the use of microwave and radiofrequency liver ablation for the surgical treatment of hepatocellular carcinoma or colorectal liver metastases less than 5 cm. *Surg Endosc*. 2023;37(12):8991-9000. doi: 10.1007/s00464-023-10468-1. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37957297.
- Citone M, Fanelli F, Falcone G, Mondaini F, Cozzi D, Miele V. A closer look to the new frontier of artificial intelligence in the percutaneous treatment of primary lesions of the liver. *Med Oncol*. 2020;37(6):55. doi: 10.1007/s12032-020-01380-y. PMID: 32424627.
- de Baère T, Roux C, Deschamps F, et al. Evaluation of a new CT-guided robotic system for percutaneous needle insertion for thermal ablation of liver tumors: a prospective pilot study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2022;45:1701-9. doi: 10.1007/s00270-022-03267-z
- Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al.; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):e8-21. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0. PMID: 24384494.
- Fuhrmann I, Probst U, Wiggermann P, Beyer L. Navigation Systems for Treatment Planning and Execution of Percutaneous Irreversible Electroporation. *Technol Cancer Res T*. 2018;17. doi:10.1177/153303381879179
- Giménez M, Gallix B, Costamagna G, Vauthey JN, Moche M, Wakabayashi G, et al. Definitions of Computer-Assisted Surgery and Intervention, Image-Guided Surgery and Intervention, Hybrid Operating Room, and Guidance Systems: Strasbourg International Consensus Study. *Ann Surg Open*. 2020;1(2):e021. doi: 10.1097/AS9.000000000000021. PMID: 33392607; PMCID: PMC7771637.
- Gupta P, Maralakunte M, Sagar S, Kumar M P, Bhujade H, Chaluvashetty S, Kalra N. Efficacy and safety of irreversible electroporation for malignant liver tumors: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2021;31(9):6511-21
- Izadifar Z, Izadifar Z, Chapman D, Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. *J Clin Med*. 2020;9(2):460. doi: 10.3390/jcm9020460.
- Ji Y, Zhu J, Zhu L, Zhu Y, Zhao H. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation for Unresectable Primary and Metastatic Liver Cancer: Real-World Research in a Chinese Tertiary Center With 275 Cases. *Front Oncol*. 2020;10:519164. doi: 10.3389/fonc.2020.519164. PMID: 33194582; PMCID: PMC7658544.
- Kniepeiss D, Talakić E, Portugaller RH, Fuchsjäger M, Schemmer P. Non-colorectal liver metastases: A review of interventional and surgical treatment modalities. *Front Surg*. 2022;9:945755. doi: 10.3389/fsurg.2022.945755. PMID: 36406370; PMCID: PMC9666734.
- Laimer G, Jaschke N, Schullian P, Putzer D, Eberle G, Solbiati M, et al. Volumetric assessment of the periablation safety margin after thermal ablation of colorectal liver metastases. *Eur Radiol*. 2021;31(9):6489-99.
- Mohammadi A, Bianchi L, Korganbayev S, et al. Thermomechanical Modeling of Laser Ablation Therapy of Tumors: Sensitivity Analysis and Optimization of Influential Variables. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2022;69(1):302-13.
- Morra F, De Landro M, Korganbayev S, et al. (2020). Spatially resolved thermometry during laser ablation in tissues: Distributed and quasi-distributed fiber optic-based sensing. *Opt Fiber Technol*. 2020;58:102295.
- Palermo M, Giménez M. Image-Guided Surgery: A New Concept in Minimally Invasive Surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(9):941. doi: 10.1089/lap.2020.0539. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32706620.
- Roberts WW. Development and translation of histotripsy: current status and future directions. *Curr Opin Urol*. 2014; 24(1):104-10.
- Schullian P, Johnston E, Laimer G, Putzer D, Eberle G, Westerlund P, et al. Thermal ablation of CT "invisible" liver tumors using MRI fusion: a case control study. *Int J Hyperthermia*. 2020;37(1):564-72.
- Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020;70:145-64.
- Solbiati M, Muglia R, Goldberg SN, Ierace T, Rotilio A, Passera KM, et al. A novel software platform for volumetric assessment of ablation completeness. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):337-43.
- Tinguely P, Laurell G, Enander A, Engstrand J, Freedman J. Ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases - Health care related cost and survival analyses from a quasi-randomised study. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49(2):416-25. doi: 10.1016/j.ejso.2022.09.006. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36123245
- Tinguely P, Ruiter SJS, Engstrand J, de Haas RJ, Nilsson H, Candinas D, et al. A prospective multicentre trial on survival after Microwave Ablation VERSus Resection for Resectable Colorectal liver metastases (MAVERRIC). *Eur J Cancer*. 2023;187:65-76. doi: 10.1016/j.ejca.2023.03.038. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37119639.
- Unger M, Berger J, Melzer A. Robot-assisted image-guided interventions. *Front Robot AI*. 2021;8:664622. doi: 10.3389/frobt.2021.664622.
- Uribe Rivera AK, Seeliger B, Goffin L, Alain García-Vázquez A, Mutter D, Giménez ME. Robotic Assistance in Percutaneous Liver Ablation Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. 2024. (In press).
- Vasiniotis Kamarinos N, Gonen M, Sotirchos V, Kaye E, Petre EN, Solomon SB, et al. 3D margin assessment predicts local tumor progression after ablation of colorectal cancer liver metastases. *Int J Hyperthermia*. 2022;39(1):880-7.
- Vlaisavljevich E, Kim Y, Allen S, et al. Image-guided non-invasive ultrasound liver ablation using histotripsy: feasibility study in an in vivo porcine model. *Ultrasound in Med & Biol*. 2013; 39(8): 1398-409. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2013.02.005>

## Cirugía hepática extrema - resección hepática - in-situ / ante-situm / ex-vivo

Martín de Santibañes

**No hay límites en la creatividad humana.**  
Atul Gawande

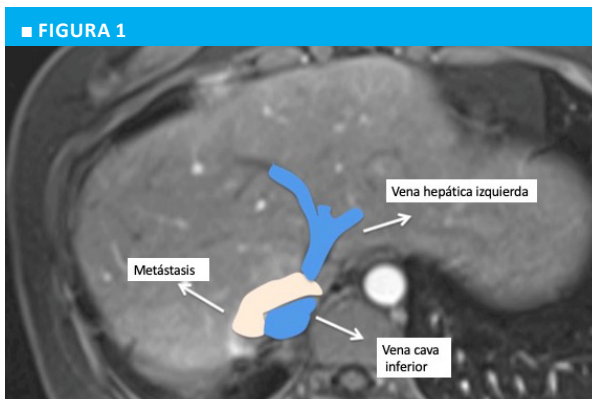
Los límites de la cirugía hepática se cuestionan constantemente. Los avances en otros campos quirúrgicos como el trasplante hepático, particularmente con donante vivo, han dotado a los cirujanos hepáticos con un arsenal de técnicas que pueden aplicarse en entornos distintos que el trasplante.

La afectación de las principales estructuras vasculares de entrada y/o la salida del hígado puede verse involucrada en cualquier escenario de enfermedad metastásica, sobre todo en tumores que comprometen el confluente hepatocaval (Fig. 1). La capacidad del hígado para soportar un largo tiempo de isquemia es un desafío en estas operaciones. Para reducir la pérdida de sangre se pueden aplicar técnicas como la maniobra de Pringle y la exclusión vascular total. Sin embargo, un tiempo de isquemia caliente de aproximadamente 60 minutos se considera el período máximo tolerado. La hipotermia puede aumentar considerablemente este

tiempo y prevenir daños parenquimatosos importantes. Además, si la exclusión vascular total no se tolera debido a la inestabilidad hemodinámica, se puede utilizar un *bypass* veno-veno. Esto también disminuye el riesgo de congestión esplácnica.

Inicialmente descrita por J. G. Fortner, la perfusión hipotérmica permite al cirujano trabajar en un campo sin sangre y reconstruir las estructuras restantes sin preocuparse de la limitación de tiempo. La perfusión hipotérmica se puede realizar in-situ, ante-situm y ex-situ. Brevemente, la perfusión "in-situ" es quizá la más simple de las técnicas: movilización del hígado seguida de una exclusión vascular total y una perfusión fría mediante una solución de preservación a través de una venotomía en la vena porta (Fig. 2) y evacuada a través de la vena cava inferior (VCI). La utilización de un *bypass* veno-veno se puede realizar dependiendo de la tolerancia hemodinámica del paciente a la exclusión vascular total, pero no se requiere de forma rutinaria. Para evitar la congestión vascular o el *bypass* venoso extracorpóreo, se puede optar por realizar una derivación (*shunt*) entre la vena porta y la VCI infrahepática (véase Fig. 2).

La técnica "ante-situm" es casi idéntica a la perfusión "in-situ", con algunas diferencias. La técnica "ante-situm" requiere una extensa disección de la VCI suprahepática, que a veces incluye una disección intrapericárdica, con el fin de seccionar y reimplantar alguna vena hepática. Esto permite un mayor acceso a la zona de la confluencia hepatocava, con la capacidad de rotar el hígado en sentido antihorario hacia la pared anterior. La VCI infrahepática se puede seccionar para permitir una mayor movilización hepática (Fig. 3). La VCI puede reconstruirse con prótesis sintética (Fig. 4). Después de la resección se realiza reconstrucción vascular de las venas hepáticas y anastomosis de la VCI o su reemplazo con tejido autólogo o prótesis sintética (Fig. 5).

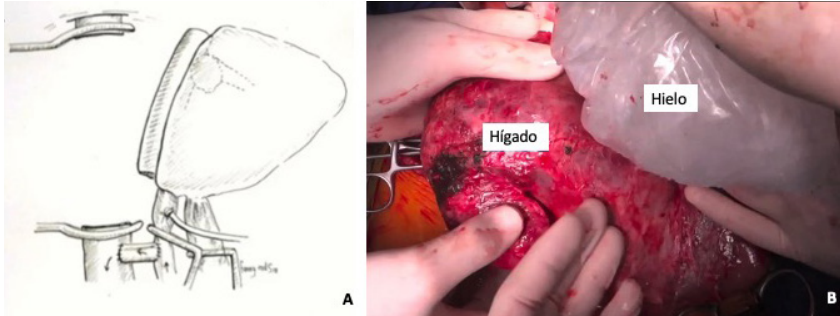


**FIGURA 1**  
Paciente de 27 años que se presenta con una metástasis hepática aislada, 9 años después de haberse diagnosticado por primera vez un cáncer de recto metastásico. La paciente había sido sometida previamente a una hepatectomía derecha extendida. Recibió 4 ciclos de folfox y bevacizumab con respuesta parcial. En la figura se observa corte axial de resonancia magnética nuclear, que muestra una lesión de 4 cm con compromiso de la confluencia hepatocava y de la vía hepática izquierda



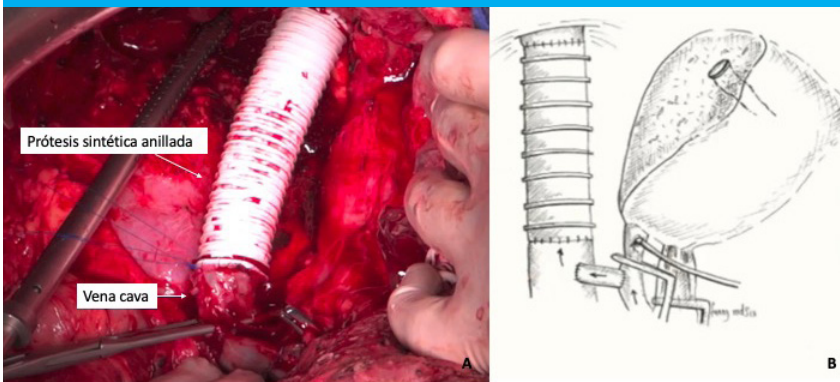
**FIGURA 2**  
A: Confección de *shunt* porto-cava con injerto cadavérico de vena iliaca de banco. De esta manera, el flujo portal es drenado hacia la VCI, y se evita congestión del territorio esplácnico. B: Perfusión fría mediante solución de preservación a través de una venotomía en la vena porta

■ FIGURA 3



A: Esquema que muestra la exclusión vascular total transitoria mediante clampeo (pinzamiento) y sección de la VCI suprahepática e infrahepática. La derivación porto-cava evita la congestión en el sistema porta. B: El hígado es colocado en posición "ante-situm", enfriado con hielo y perfundido con la solución de preservación hipotérmica

■ FIGURA 4



A: El flujo venoso se restablece mediante una prótesis con anillo de 20 mm (Gore-Tex® Vascular Graft) para reemplazar la VCI. B: Como resultado, el esquema muestra cómo el flujo vascular esplácnico se desvía hacia VCI a través del shunt porto-cava

■ FIGURA 5



A: Transacción hepática con disector ultrasónico (CUSA Excel®, Tyco Healthcare), identificando la vena hepática izquierda libre y separándose del tumor. B: Reconstrucción de la vena hepática izquierda con vena ílica cadavérica de banco, la cual es anastomosada de manera término-lateral a la prótesis anillada. C: El esquema muestra que, una vez completada la reconstrucción de la vena hepática izquierda, se retira la cánula de la vena porta y se divide el shunt porto-cava

La perfusión "ex-situ" es la técnica más compleja de las tres. Descrita originalmente por Pichlmayr y cols., el hígado es explantado y perfundido con solución de preservación en la mesa de banco. La indicación para este procedimiento es muy infrecuente hoy en día. Sus principales inconvenientes incluyen la necesidad de restituir nuevamente todas las conexiones vasculo-biliares del hígado: biliar y vascular adicional.

Azoulay y cols. publicaron una serie de 77 pacientes que se sometieron a perfusión "ante-situm" por diversos tumores, de los cuales 31 presentaron metástasis

colorrectal (mCRC). La mortalidad a treinta días para toda la cohorte fue del 14%, muy por encima de lo esperado para las hepatectomías de rutina. Oldhafer y cols. informaron 6 mCRC de un total de 22 pacientes que se sometieron a perfusión "ex-vivo", con una supervivencia global de 21 meses.

Es evidente que este tipo de procedimientos representan grandes desafíos quirúrgicos y para todo el equipo multidisciplinario involucrado. Los criterios de selección deben ser muy estrictos para poder identificar qué pacientes probablemente se beneficiarán de tales cirugías.

## Bibliografía

- Azoulay D, Lim C, Salloum C, Andreani P, Maggi U, Bartelmaos T, et al. Complex Liver Resection Using Standard Total Vascular Exclusion, Venovenous Bypass, and In Situ Hypothermic Portal Perfusion: An Audit of 77 Consecutive Cases. *Ann Surg.* 2015;262: 93-104. [CrossRef] [PubMed].
- Calderón Novoa F, Ardiles V, de Santibañes E, Pekolj J, Goransky J, Mazza O, et al. Pushing the Limits of Surgical Resection in Colorectal Liver Metastasis: How Far Can We Go? *Cancers (Basel).* 2023;15(7):2113. doi: 10.3390/cancers15072113. PMID: 37046774; PMCID: PMC10093442.
- de Santibañes E, Cristiano A, de Santibañes M, Yanzon A, Rodríguez Santos F, Ardiles V, Pekolj J. Ante-situm resection: a novel approach to avoid extracorporeal circulation using a transient portacaval shunt. *HPB (Oxford).* 2015;17(1):94-6. doi: 10.1111/hpb.12337. Epub 2014 Sep 17. PMID: 25231246; PMCID: PMC4266446.
- Fard-Aghaie MH, Laengle J, Wagner KC, Reese T, Wirtz S, Oldhafer KJ. Liver surgery in the 2020s: ante-situm and in-situ resection are still indicated - A single-center study. *HPB (Oxford).* 2023;25(9):1030-9. doi: 10.1016/j.hpb.2023.05.365. Epub 2023 May 30. PMID: 37328365.
- Fortner JG, Shiu MH, Kinne DW, Kim DK, Castro EB, Watson RC, et al. Major hepatic resection using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg.* 1974;180:644-52. [CrossRef].
- Oldhafer KJ, Lang H, Schlitt HJ, Hauss J, Raab R, Klempnauer J, Pichlmayr R. Long-term experience after ex situ liver surgery. *Surgery.* 2000;127:520-7.
- Pichlmayr R, Bretschneider HJ, Kirchner E, Ringe B, Lamesch P, Gubernatis G, et al. Ex situ operation on the liver: A new possibility in liver surgery. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373:122-6. [CrossRef] [PubMed].

## Resecciones multiviscerales

Noelia Zaietta y Emilio Quiñonez

Las resecciones hepáticas multiviscerales (MLR, por sus siglas en inglés) amplían el concepto de viabilidad en enfermedades oncológicas y ofrecen una estrategia desafiante pero factible cuando se han agotado otras opciones, lo que podría proporcionar un tratamiento curativo. Las limitaciones para la reseccabilidad se redefinen constantemente, a medida que la tecnología evoluciona y las técnicas quirúrgicas mejoran.

En un reciente estudio de casos y controles realizado por Silveira Jr. y cols., que comparó MLR y hepatectomía aislada, los autores informaron que los pacientes que se sometieron a MLR tuvieron un tiempo operatorio más largo (430 vs. 360 min,  $p = 0,005$ ), mayor pérdida de sangre estimada (600 mL vs. 400 mL;  $p = 0,011$ ) y mayor estancia hospitalaria (8 vs. 7 días;  $p = 0,003$ ), así como también mayor mortalidad perioperatoria (9,4% vs. 1,9%,  $p = 0,042$ ). Es importante destacar que los autores observaron una mayor densidad de muertes en el período inicial después de la resección, lo que sugiere que la experiencia acumulada y las mejoras en la atención perioperatoria podrían tener un papel importante para disminuir el riesgo de mortalidad después de las MLR.

El tratamiento de las metástasis hepáticas colorrectales (CRLM) ha evolucionado significativamente en las últimas décadas y actualmente se basa en la combinación de quimioterapia sistémica junto con la ablación mínimamente invasiva y la resección radical de las lesiones hepáticas. Las tasas de supervivencia global de los pacientes con CRLM que se sometieron a hepatectomía con intención curativa han aumentado, alcanzando entre 40-60% a los 5 años. Cuando una CRLM localmente avanzada involucra un órgano adyacente, se requiere la resección hepática combinada con la resección del órgano adyacente involucrado, a fin de satisfacer la intención curativa oncológica. Sin embargo, el impacto de MLR en pacientes con CLRM todavía está en debate debido a varias limitaciones en los estudios disponibles. La más significativa es la rareza de estos procedimientos, incluso en centros de referencia con alto volumen. Hand y cols. encontraron 19 (3,6%) pacientes que se sometieron a MLR de 523 pacientes operados de CRLM entre 2005 y 2015. En una revisión sistemática y metanálisis, Silveira Jr. y col. encontraron 68 (11,2%) casos de MLR de 609 pacientes operados de CRLM durante un período de 12 años. Una de las principales preocupaciones de los estudios que abordan este problema es el pequeño tamaño de la muestra. Otra limitación es la falta de una definición estándar de

*La verdad es más extraña que la ficción, pero esto es porque la ficción está obligada a atenerse a la probabilidad; la verdad no...*  
Mark Twain

MLR. En el último grupo, las MLR se definieron como hepatectomías con resección en bloque de, al menos, un órgano o estructura adyacente que generalmente no se extirpa en un procedimiento estándar debido a la invasión directa por el tumor hepático, dejando fuera del estudio la resección simultánea de CRLM y el tumor colorrectal primario.

Shinke y cols. realizaron un estudio retrospectivo para evaluar los resultados quirúrgicos de las resecciones hepáticas extendidas y el pronóstico de los pacientes en un grupo de 178 pacientes con metástasis hepáticas colorrectales que se sometieron a resecciones hepáticas en el Hospital Universitario de Osaka (Suita, Japón). El grupo de resección extendida ( $n = 20$ ) tuvo tiempos quirúrgicos más prolongados y aumento de la pérdida de sangre; sin embargo, la morbilidad perioperatoria fue similar. Los órganos resecados con mayor frecuencia fueron el diafragma ( $n = 10$ ) y la vena cava inferior ( $n = 5$ ). Las tasas de supervivencia general a 5 años en el grupo de resección extendida fueron más bajas en comparación con el grupo no extendido, (45% frente a 67,9%); sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Aoki y cols. demostraron que los pacientes sometidos a MLR por invasión de la vena cava inferior o del confluente venoso hepático requirieron casi el doble de tiempo de resección en comparación con los pacientes sometidos a una hepatectomía estándar (600 vs. 320 minutos;  $p < 0,001$ ). A pesar de las dificultades técnicas, no hay diferencias en términos de pérdida de sangre estimada y no se observó aumento en la tasa de transfusiones. Además, no se encontró aumento en la estadía hospitalaria, excepto en el subgrupo de pacientes con resección diafragmática asociada.

Otros estudios han demostrado un aumento en la tasa de complicaciones perioperatorias en MLR; sin embargo, la mayoría de estos estudios incluyeron varias etiologías diferentes en el mismo grupo.

### Experiencia del Hospital El Cruce

Realizamos un análisis retrospectivo sobre una base de datos de carga prospectiva de todos los pacientes intervenidos quirúrgicamente entre junio de 2015 y junio de 2023 con enfermedad neoplásica extrahepática y hepática con indicación de resección multivisceral con intención curativa (R0); para ello, se definió la hepatectomía asociada a resección multivisceral (MLR) como aquella con resección en bloque de, al menos,

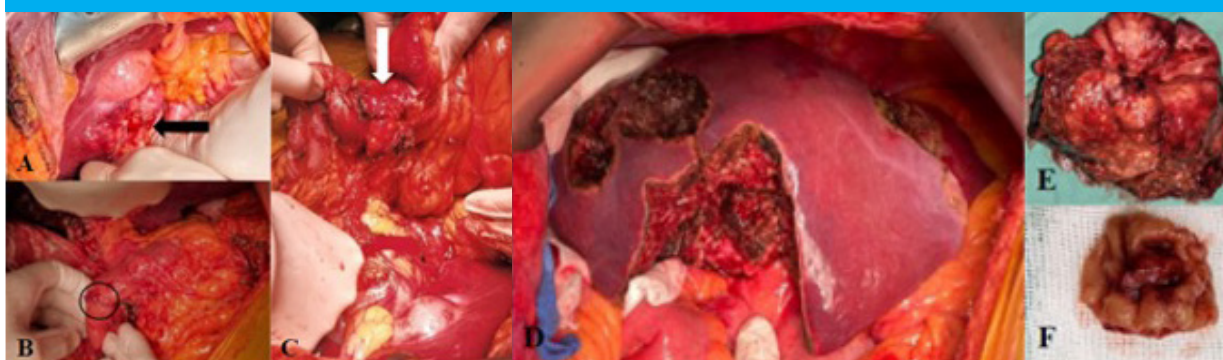
un órgano adyacente por invasión directa del tumor hepático. En dicho período se llevaron a cabo 294 hepatectomías, entre las cuales 19 fueron asociadas a MLR, representando un 6,49%. El sexo predominante fue el masculino en un 63% (n = 12), con una edad promedio de la muestra de  $54,32 \pm 12,21$  años. El tumor primario se originó mayoritariamente en el tubo digestivo con franco predominio del cáncer colorrectal en un 63,15% (n = 12), seguido de tumores de intestino delgado 10,5% (n = 2). En 16 casos la MLR requirió una hepatectomía menor (84,21%), mientras que en 3 casos se asoció a hepatectomías mayores (15,79%). En dos oportunidades, las MLR se asociaron a resecciones vasculares de vena porta y de vena suprahepática, respectivamente. La resección extrahepática más frecuente fue la colectomía (n = 12, 63%). Del total de la muestra, 12 casos se asociaron a la resección de un único órgano, 6 casos precisaron la exéresis de 2 órganos y solo 1 caso requirió la resección de 3 órganos (Fig. 1). El tiempo operatorio promedio fue de  $351 \pm 87,35$  minutos. Se consumieron un promedio de  $3,3 \pm 2,5$  unidades de glóbulos rojos. El promedio de estadía hospitalaria fue de  $17,78 \pm 15,57$  días, mientras que el promedio de estadía en terapia intensiva fue de  $7,95 \pm 14,45$  días. La morbilidad general a 90 días fue del 63,2% (n = 11) con un leve predominio de complicaciones mayores (n = 6, 54,5%), según la escala de clasificación de complicaciones posoperatorias de Dindo-Clavien. La mortalidad a 90 días fue del 5,2% (n = 1). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las MLR sometidas a hepatectomías mayores o menores,  $p = 0,891$ , así como tampoco en aquellas que precisaron de la resección de dos o más órganos,  $p = 0,921$ . La supervivencia global al año fue de 89,47% y a los 3 años de 52,63%. Asimismo, la supervivencia libre de enfermedad fue de  $11,5 \pm 40,3$  meses.

### Experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires

En una revisión de una base prospectiva de pacientes, se hallaron 21 casos de combinación de hepatectomía y resección multivisceral en un período comprendido entre noviembre del año 2007 y agosto de 2013. En este trabajo se definió la MLR como la sumatoria de hepatectomía y la resección de, al menos, dos órganos que no fueran rutinariamente resecados en tumores primarios o metastásicos. Las resecciones simultáneas de cáncer colorrectal y metástasis hepáticas sincrónicas fueron incluidas únicamente cuando se asocian a procedimientos inusuales como enterectomía, nefrectomía o resección vesical. La mediana de edad entre los pacientes fue de 54 (rango 26-79 años), la relación mujer:hombre fue 11:10. En 17 pacientes se llevaron a cabo MLR debido a enfermedad metastásica, mientras que en los restantes casos se debió a invasión tumoral directa. Se realizaron 7 hepatectomías mayores. Una mediana de 3 órganos fueron resecados (rango 3-6) y el número de segmentos hepáticos varió de 1 a 4 (mediana = 2). La mediana de tiempo operatorio fue de 460 minutos (rango 120-1440). En 7 ocasiones fue necesaria la maniobra de Pringle (33%). Cuatro pacientes recibieron transfusión sanguínea intraoperatoria (promedio = 2 unidades). El 81% de los pacientes requirió estadía en terapia intensiva con una mediana de 4 días (rango 2-28), mientras que la mediana de estadía hospitalaria fue de 13 días (rango 4-60).

La morbilidad a 30 días fue del 57%, mientras que la mortalidad a 90 días fue del 9%. Tanto el género masculino como la resección de más de 4 órganos mostraron ser estadísticamente significativos como factores de riesgo para desarrollar complicaciones posoperatorias mayores ( $p = 0,004$  y  $p = 0,026$ , respectivamente).

■ FIGURA 1



Múltiples resecciones hepáticas asociadas a hemicolectomía derecha ampliada y resección parcial duodenal por cáncer colorrectal metastásico. A: Flecha negra y C: Flecha blanca: compromiso de colon. B: Círculo: rafia duodenal. D: Lecho de resección. E: Pieza. F: Duodeno

La sobrevida global al año y a los 3 años fue de 57% y 24%, respectivamente.

En conclusión, las resecciones hepáticas multiviscerales son un abordaje factible y seguro en pacientes seleccionados con enfermedad oncológica avanzada, cuando son realizadas por un equipo quirúrgico especializado en un centro de referencia, con tasas de

morbilidad y mortalidad aceptables que ofrecen una supervivencia general y supervivencia libre de enfermedad. Se necesitan más estudios para optimizar los criterios de selección de pacientes, refinar las técnicas quirúrgicas y explorar estrategias para mejorar la recuperación posoperatoria y los resultados a largo plazo.

## Bibliografía

- Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271-80.
- Abreu P, Ferreira R, Bussyguin DS, et al. Liver resections for metastasis: surgical outcomes of a single center academic institution. *BMC Surg*. 2020;20(1):254.
- Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(1):50-6. doi: 10.1002/ags3.12227. PMID: 30697610; PMCID: PMC6345652.
- Andres A, Toso C, Moldovan B, et al. Complications of elective liver resections in a center with low mortality: a simple score to predict morbidity. *Arch Surg*. 2011;146(11):1246-52.
- Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, Seyama Y, Minagawa M, Hasegawa K, et al. Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):366-72.
- de Santibañes M, Dietrich A, Busnelli VC, Pekolj J, Quintana GO, de Santibañes E. Associated liver and multivisceral resections: should we extend the frontiers of resectability? *Updates Surg*. 2015;67(1):11-17.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2): 205-13.
- Giuliante F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol*. 2021;28:8198-208.
- Hand F, Sanabria Mateos R, Durand M, Fennelly D, McDermott R, Maguire D, et al. Multivisceral Resection for Locally Invasive Colorectal Liver Metastases: Outcomes of a Matched Cohort Analysis. *Dig Surg*. 2018;35(6):514-9.
- House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):744-52, 752-5.
- Júnior SS, Coelho FF, Tustumi F, Cassenote AJF, Jeismann VB, Fonseca GM, et al. Combined liver and multivisceral resections: A comparative analysis of short and long-term outcomes. *J Surg Oncol*. 2020;122(7):1435-43.
- Morris PD, Coker D, Crawford M, Yeo D, Sandroussi C. Liver resection as a component of en-bloc multivisceral resection for upper abdominal tumors is associated with increased morbidity. *J Surg Oncol*. 2020;121(3):511-7.
- Ohwada S, Izumi M, Tanahashi Y, et al. Combined liver and inferior vena cava resection for adrenocortical carcinoma. *Surg Today*. 2007; 37(4):291-7.
- Richardson AJ, Pang TC, Johnston E, Hollands MJ, Lam VW, Pleass HC. The volume effect in liver surgery—a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(11):1984-96.
- Shinke G, Noda T, Eguchi H, Iwagami Y, Yamada D, Asaka T, et al. Surgical outcome of extended liver resections for colorectal liver metastasis compared with standard liver resections. *Mol Clin Oncol*. 2018;9(1):104-11.
- Shubert CR, Habermann EB, Truty MJ, Thomsen KM, Kendrick ML, Nagorney DM. Defining perioperative risk after hepatectomy based on diagnosis and extent of resection. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(11):1917-28.
- Silveira Júnior S, Tustumi F, Magalhães DP, Jeismann VB, Fonseca GM, Kruger JAP, et al. The impact of multivisceral liver resection on short-and long-term outcomes of patients with colorectal liver metastasis: A systematic review and meta-analysis. *Clinics (São Paulo)*. 2022;77:100099.
- Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden JO, W.-Y. Lau W.-Y, et al. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB*. 2000;2(3):333-9. ISSN 1365-182X.
- Sullivan KM, Fong Y. Multivisceral Resection in Robotic Liver Surgery. *Cancers (Basel)*. 2022;14(2):355.

## Resecciones vasculares asociadas a resecciones hepáticas

Natalia Ruiz y Emilio Quiñonez

*Si no estás dispuesto a arriesgar lo inusual,  
tendrás que acostumbrarte a lo ordinario.*

Jim Rohn

Tradicionalmente, los tumores con compromiso vascular portal o de la confluencia hepatocava eran considerados irresecables. Hoy en día, gracias a la ampliación de las indicaciones quirúrgicas, al avance en las técnicas de cirugía hepática extrema y al manejo anes-tésico intraoperatorio, es posible llevar a cabo este tipo de resecciones. La infiltración tumoral de la vena cava o de los troncos venosos principales del hígado dejó de ser una contraindicación para realizar una hepatectomía en estos pacientes. Además, la capacidad de la quimioterapia moderna para controlar la enfermedad residual o recurrente de pequeño volumen ha cambiado las indicaciones de cirugía, priorizando criterios de resecabilidad técnica.

La resección hepática ofrece la mejor oportunidad de curación para la mayoría de los pacientes con tumores hepáticos malignos. Las técnicas innovadoras, como la embolización de la vena porta, las hepatectomías en dos etapas, la rehepatectomía y la quimioterapia neoadyuvante, se han utilizado para ampliar el grupo de pacientes que pueden ser considerados para resección con resultados clínicos favorables. Esto ha llevado a una evolución en las indicaciones quirúrgicas, y el compromiso vascular venoso en el hígado ya no es una contraindicación para la resección.

### Venas hepáticas

Históricamente, los tumores que involucran la confluencia hepatocava se consideraban una contraindicación absoluta para la resección hepática debido a la posibilidad de infiltración venosa y la necesidad de una isquemia hepática prolongada para la reconstrucción vascular. Sin embargo, gracias a una mejor comprensión de la anatomía y a las mejoras en la seguridad de la cirugía hepática, las indicaciones quirúrgicas se han ampliado progresivamente. Pero, el sangrado excesivo sigue siendo una preocupación importante en las hepatectomías complejas, especialmente en aquellas que involucran la confluencia hepatocava. La reconstrucción de las venas hepáticas depende del tamaño y la ubicación del compromiso. En algunos casos se puede realizar resección tangencial y reconstruir con parches de venas autólogas, pericardio bovino o prótesis de politetrafluoroetileno (PTFE). Si la resección es corta y cercana a la desembocadura en la vena cava, se puede reinsertar directamente en ella.

Sin embargo, si la distancia es mayor, puede

ser necesaria una interposición, al igual que en las técnicas de resecciones de la vena porta.

Tal como se puede ver en la figura 1, en un paciente portador de una metástasis del tumor colorrectal que comprometía más del 50% de la circunferencia de la vena suprahepática derecha, se decidió realizar una reconstrucción con parche de vena ilíaca de donante cadavérico. En otro paciente con tumor adrenocortical y compromiso lateral de la vena suprahepática derecha, se optó por realizar una resección parcial y cierre con sutura continua de monofilamento.

Estas mejoras en las técnicas quirúrgicas han permitido que las metástasis hepáticas colorrectales primarias y recurrentes con invasión venosa puedan ser resecadas de manera segura mediante exclusión vascular total breve, como se realizó en el caso mencionado.

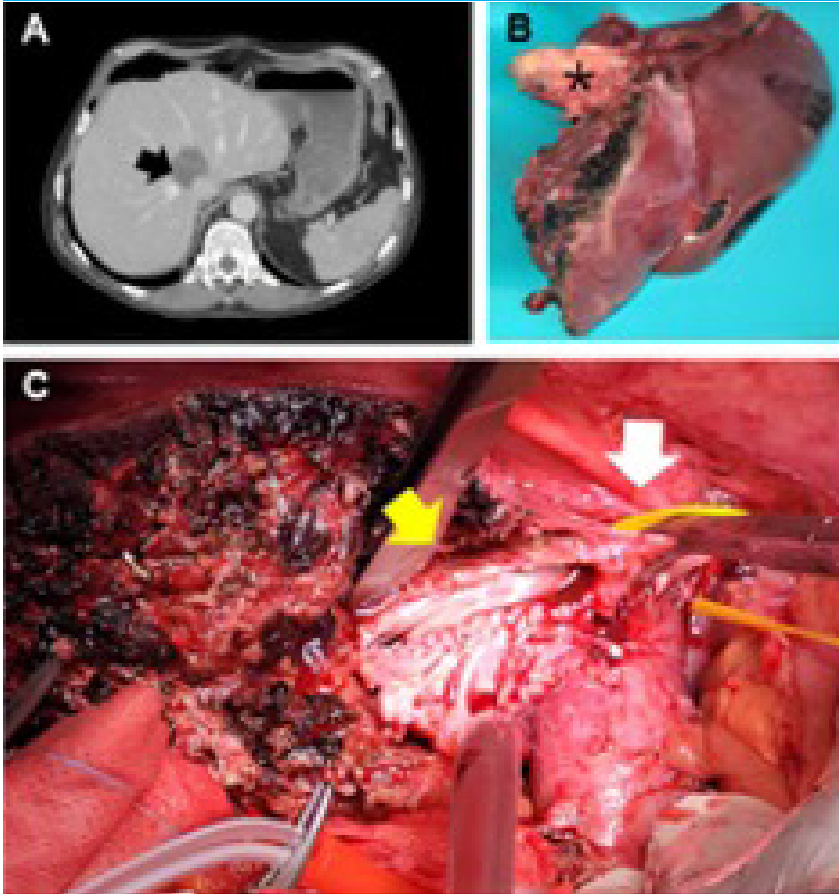
### Vena cava

La dificultad técnica de la resección de la vena cava inferior (VCI) depende de la localización del compromiso. Si la infiltración se encuentra debajo de la confluencia de las venas hepáticas, se puede realizar clampeo (pinzamiento) directo sin inestabilidad circulatoria importante. Los defectos pequeños se pueden suturar tangencialmente. Los compromisos que presentaron nuestros pacientes fueron parciales, dos invasiones laterales y una infiltración de cara anterior. Se realizó colocación de "clamp" vascular, resección con margen y cierre del defecto mediante sutura continua de monofilamento (Fig. 2).

A menudo es necesario utilizar parches vasculares o de PTFE para cubrir el defecto. Cuando se trata de resecciones cortas de un segmento completo, se puede realizar anastomosis término-terminal. Sin embargo, con defectos largos es necesaria la interposición de prótesis vascular de PTFE.

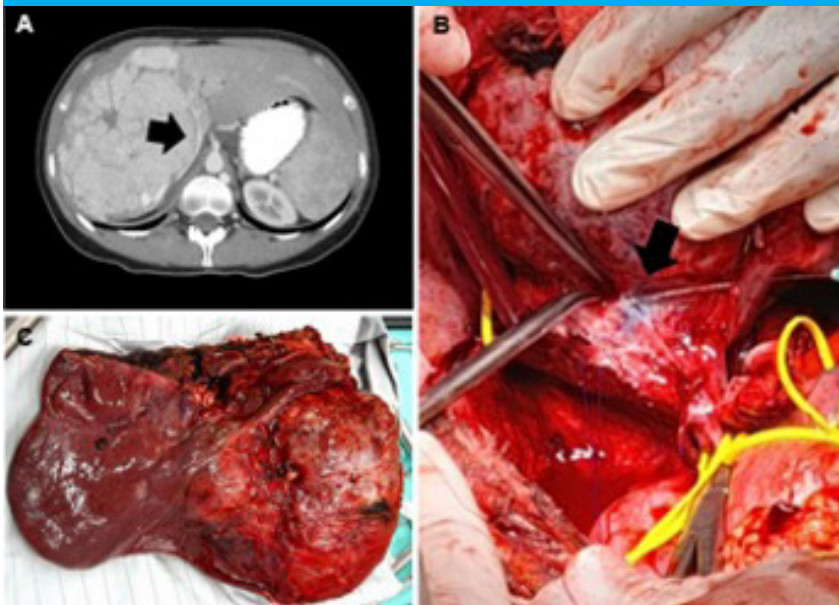
La resección de tumores próximos a la desembocadura de las venas suprahepáticas representa un mayor desafío técnico ya que, dado el riesgo de sangrado masivo, se debe asegurar un adecuado control vascular. La exclusión vascular total implica la oclusión completa del flujo de entrada y salida del hígado, aislándolo completamente de la circulación sistémica. Esto se logra mediante el clampeo suprahepático e infrahepático de la VCI, junto con el clampeo del pedículo (manobra de Pringle). La mayoría de los estudios informan un tiempo de exclusión vascular total de 45-60 minutos sin

■ FIGURA 1



Hepatectomía izquierda con resección y reconstrucción de vena suprahepática derecha con parche de vena de donante cadavérico. A: Tomografía computarizada que evidencia compromiso total de venas hepáticas izquierda y media y compromiso lateral de vena hepática derecha. B: Pieza quirúrgica: hígado izquierdo; se destaca el compromiso de vena hepática derecha. C: Intraoperatorio: reconstrucción vascular mediante injerto de vena iliaca de donante cadavérico. Flecha amarilla: vena suprahepática derecha. Flecha blanca: clampeo de VCI

■ FIGURA 2



Hepatectomía derecha con resección parcial de vena cava por infiltración tumoral. A: Tomografía computarizada que evidencia contacto estrecho del tumor con vena cava. B: Intraoperatorio: infiltración de cara anterior de vena cava por tumor que requirió resección parcial y cierre con monofilamento. C: Pieza quirúrgica: hígado derecho

un deterioro significativo de la función hepática. En casos en los que se requieren tiempos más prolongados, se recomienda la perfusión venosa portal hipotérmica. Puede aplicarse técnica de resección "in situ", donde se realiza perfusión con solución de preservación insertando una cánula en la vena porta. Cuando se requiere acceso a la confluencia de las venas suprahepáticas, se debe realizar técnica "ante-situm", donde se seccionará la VCI por encima de esta confluencia y se realizará *bypass* veno-venoso o colocación de prótesis tubular de PTFE. En aquellos casos en los que la extensión del tumor involucra la mayoría del flujo de salida hepático, se requiere una técnica "ex-situ", que implica extraer completamente el hígado para realizar la resección tumoral y luego implantarlo, previa perfusión del órgano con una solución de preservación y realización de un *bypass* veno-venoso.

### Vena porta

Muchos centros consideran que la resección de la vena porta es un procedimiento estándar en el contexto de las resecciones hepáticas, especialmente en los tumores de Klatskin. La embolización de la vena porta, que provoca la hipertrofia del futuro hígado remanente, respalda el uso de la resección vascular en bloque junto con el tumor y posterior reconstrucción. La resección quirúrgica radical con margen negativo es la mejor opción de tratamiento para el colangiocarcinoma, y se ha demostrado que proporciona una supervivencia a los 5 años del 41%. Las reconstrucciones de la vena portan se pueden realizar mediante una anastomosis término-terminal. En ocasiones, es necesario efectuar maniobras de Kocher y Cattel para poder aproximar los muñones vasculares, y el hígado debe desplazarse caudalmente durante la sutura. Para evitar la estenosis de la anastomosis se debe dejar distancia en la sutura al realizar los nudos, utilizando técnica conocida como "Growth factor". Alternativamente, se puede abrir el "clamp" vascular distal después de liberar el flujo sanguíneo proximal y verificar la permeabilidad de la anastomosis.

Cuando la brecha para reconstruir es mayor y no es posible una anastomosis primaria, se pueden

utilizar injertos de venas autólogas o heterólogas (de banco o vena renal izquierda) o prótesis de PTFE. En el caso mencionado, se prefirió utilizar injerto de vena ilíaca de donante cadavérico debido a la disponibilidad por ser un centro especializado en trasplante hepático (Figs. 3 y 4).

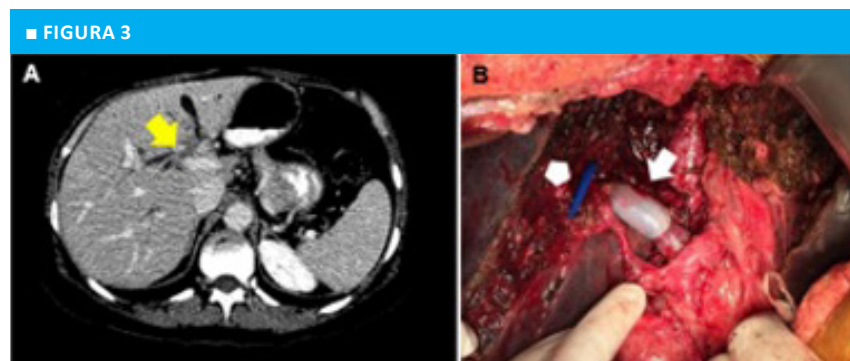
Algunas ventajas de los injertos de vena autóloga en comparación con las prótesis son una menor tasa de infección y trombosis, mayor durabilidad y permeabilidad, además del beneficio de no requerir anticoagulación permanente como en el caso de las prótesis de Dacrón® o PTFE.

La anastomosis entre el tronco principal de la vena porta y su rama izquierda puede ser técnicamente difícil debido a la diferencia de calibres entre ambos. Es importante asegurar una correcta posición y longitud de ambos cabos para evitar su rotación y posterior trombosis. En nuestro caso se realizó una hepatectomía en dos tiempos en paciente con tumor de Klatskin (Bismuth IIIa). En el primer tiempo se realizó embolización portal derecha y, a los 25 días, luego de haber certificado mediante volumetría una hipertrofia adecuada, se completó con una triseccionectomía derecha más segmento I con resección de 2,5 cm de vena porta comprometida a nivel de la bifurcación. La reconstrucción entre el tronco principal y la rama izquierda se efectuó mediante una anastomosis término-terminal con *surget* de monofilamento, utilizando la técnica de "Growth factor".

En casos de resecciones tangenciales, el defecto suele cerrarse con sutura directa transversal al eje del vaso para evitar estenosis o utilizando parches de venas.

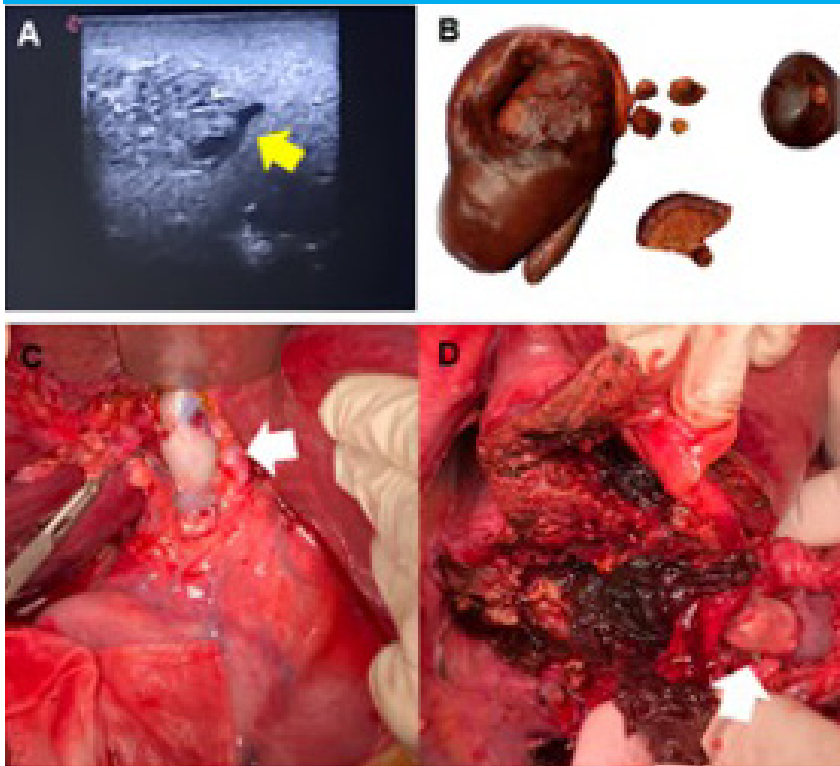
La resección y reconstrucción de la vena porta puede estar asociada con complicaciones vasculares, como trombosis agudas que requieren reintervención o estenosis anastomóticas tardías que se manifiestan con hipertensión portal. La enfermedad tromboembólica venosa es un proceso patológico caracterizado por un estado protrombótico debido a interacciones de factores de riesgo, alteraciones de la pared vascular, en los factores de coagulación y/o cambios en el flujo sanguíneo.

La trombosis venosa portal aguda debe sospecharse en pacientes con inestabilidad hemodinámica,



Hepatectomía izquierda más segmento 1 con resección y reconstrucción con injerto de vena ilíaca de donante cadavérico. A: Tomografía computarizada que evidencia compromiso tumoral de vena porta derecha (flecha). B: Intraoperatorio: reconstrucción de vena porta derecha mediante injerto (flecha) de vena ilíaca de donante cadavérico

■ FIGURA 4



Triseccionectomía derecha con resección y reconstrucción de vena porta izquierda con injerto de vena iliaca de donante cadavérico por metástasis hepática de tumor neuroendocrino. A: Ecografía intraoperatoria que evidencia compromiso tumoral de vena porta izquierda (flecha). B: Triseccionectomía derecha, resecciones atípicas en segmentos II y III, esplenectomía y resección de intestino delgado. C y D: Intraoperatorio: reconstrucción de vena porta izquierda mediante *graft* (flecha) de vena iliaca de donante cadavérico

coagulopatía, dolor abdominal de reciente aparición y trastorno del sensorio.

La ecografía Doppler se considera el estándar para el diagnóstico. Este puede ser confirmado mediante ausencia de señal intravascular, estasis, turbulencia, inversión del flujo o visualización de material ecogénico sólido en el interior de la vena porta.

En conclusión, la hepatectomía asociada a resección vascular venosa en pacientes con tumores hepáticos malignos es un procedimiento factible, aunque conlleva una elevada morbimortalidad. Dado que esta cirugía representa la única posibilidad de curación en estos casos, debe considerarse como una opción terapéutica viable.

#### Bibliografía

- Abbas S, Sandroussi C. Systematic review and meta-analysis of the role of vascular resection in the treatment of hilar cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)*. 2013;15(7):492-503. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00616.x.
- Aoki T, Sugawara Y, Imamura H, et al. Hepatic resection with reconstruction of the inferior vena cava or hepatic venous confluence for metastatic liver tumor from colorectal cancer. *J Am Coll Surg*. 2004;198(3):366-72. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2003.11.004.
- Azoulay D, Pascal G, Salloum C, Adam R, Castaing D, Tranecol N. Vascular reconstruction combined with liver resection for malignant tumours. *Br J Surg*. 2013;100(13):1764-5. doi:10.1002/bjs.9295.
- Codony C, López-Ben S, Albiol M, et al. Extreme liver surgery as treatment of liver tumors involving the hepatocaval confluence. *Clin Transl Oncol*. 2016;18(11):1131-9. doi:10.1007/s12094-016-1495-z.
- Dokmak S, Aussilhou B, Levenson G, Guarneri G, Soubrane O. Staged Double Hepatectomy, Double Total Vascular Exclusion, and Double Venous Reconstruction by Peritoneal Patches in One Patient with Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(4):2028-9. doi:10.1245/s10434-020-09155-5.
- Dou L, Yu ZP, Yang HY, Ran J, Chen YF, Chen XP. Personalized stepwise vascular control during complex hepatectomy involving hepatocaval confluence. *ANZ J Surg*. 2018;88(7-8):E606-E609. doi:10.1111/ans.14301
- Fu SY, Lau WY, Li AJ, et al. Liver resection under total vascular exclusion with or without preceding Pringle manoeuvre. *Br J Surg*. 2010;97(1):50-5. doi:10.1002/bjs.6841.
- García E, Sánchez M, Miralles J, Villamediana R, Ruiz Artacho P. Guía de enfermedad tromboembólica venosa. Granada: Capítulo Español de Flebología y Linfología (2021).
- Heinrich S, Baumgart J, Mittler J, Lang H. Gefäßrekonstruktionen in der Leberchirurgie [Vascular reconstruction in hepatic surgery]. *Chirurg*. 2016;87(2):100-7. doi:10.1007/s00104-015-0144-3.
- Hemming AW, Reed AI, Langham MR Jr, Fujita S, Howard RJ. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *Ann Surg*. 2004;239(5):712-21. doi:10.1097/01.sla.0000124387.87757.eb.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002;236(4):397-407. doi:10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
- Liu J, Reid J, Leopardi L, Edwards S, Trochler M, Maddern G. Progress towards near-zero 90-day mortality: 388 consecutive hepatectomies over a 16-year period. *ANZ J Surg*. 2019;89(9):1144-7. doi:10.1111/ans.15304.
- Malde DJ, Khan A, Prasad KR, Toogood GJ, Lodge JP. Inferior vena cava resection with hepatectomy: challenging but justified. *HPB (Oxford)*. 2011;13(11):802-10. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00364.x.
- Manterola, C, Del Sol M, Ottone N, Otzen T. Anatomía Quirúrgica

- y Radiológica del Hígado. Fundamentos para las Resecciones Hepáticas. *International Journal of Morphology*. 2017;35(4):1525-39. Doi:10.4067/S0717-95022017000401525.
- Miyazaki M, Kimura F, Shimizu H, et al. Recent advance in the treatment of hilar cholangiocarcinoma: hepatectomy with vascular resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2007;14:463-8. <https://doi.org/10.1007/s00534-006-1195-0>.
  - Pandit N, Awale L, Adhikary S, et al. Modified Makuuchi incision for major upper abdominal surgeries. *Pol Przegl Chir*. 2019;91(6):15-9. doi:10.5604/01.3001.0013.5382.
  - Ruiz NS, Mollard L, Chahdi Beltrame M, Lenz Virreyra ME, Quiñonez EG. Hepatic tumor resection with venous vascular infiltration: Techniques and results. *Cir Esp (Engl Ed)*. 2024;102(2):122-4. doi:10.1016/j.cireng.2023.07.005.
  - Sato M, Tateishi R, Yasunaga H, et al. Mortality and morbidity of hepatectomy, radiofrequency ablation, and embolization for hepatocellular carcinoma: a national survey of 54,145 patients. *J Gastroenterol*. 2012;47(10):1125-33. doi:10.1007/s00535-012-0569-0.
  - Schlegel A, Sakuraoka Y, Motwani K, et al. Outcome after ex situ or ante situm liver resection with hypothermic perfusion and auto-transplantation: A single-centre experience in adult and paediatric patients. *J Surg Oncol*. 2020;122(6):1122-31. doi:10.1002/jso.26116.
  - Sidawy A, Perler B. *Vascular surgery and endovascular therapy 9th edition*. Philadelphia: Elsevier Rutherford's; 2019.
  - Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr. A growth factor in fine vascular anastomoses. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;159(2):164-5.
  - Torzilli G, Viganò L, Fontana A, et al. Oncological outcome of R1 vascular margin for mass-forming cholangiocarcinoma. A single center observational cohort analysis. *HPB (Oxford)*. 2020;22(4):570-7. doi:10.1016/j.hpb.2019.08.015.
  - Viganò L, Procopio F, Cimino MM, et al. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1352-60. doi:10.1245/s10434-015-5009-y.
  - Zhou L, Rui JA, Wang SB, et al. Outcomes and prognostic factors of cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma after radical major hepatectomy. *World J Surg*. 2007;31(9):1782-7. doi:10.1007/s00268-007-9029-z.

## "Debulking" en enfermedad metastásica hepática del cáncer del tubo digestivo

Magalí Chahdi Beltrame y Emilio Quiñonez

*La innovación es la aceptación del fracaso y persistencia.*  
Thomas Starzl

El término "debulking" hace referencia a la citorreducción tumoral, que consiste en la extracción quirúrgica de la mayor cantidad tumoral posible. Este término fue introducido en 1935 por Meigs para el tratamiento de las metástasis de cáncer ovárico: describe que hay que reseca la mayor cantidad de tumores posibles para mejorar el efecto de la radioterapia posoperatoria.

Posteriormente fue utilizado para el alivio sintomático en pacientes con metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos (mNET) productores de enzimas. Y más recientemente se intenta demostrar su utilidad en otras estirpes biológicas del tubo digestivo como lo son el adenocarcinoma (mCRC) o los tumores estromales (GIST). En el caso de adenocarcinomas de esófago, gástricos o pancreáticos, las metástasis hepáticas tienen muy mal pronóstico incluso con resecciones R0.

### Tumores neuroendocrinos (NET)

En esta enfermedad es en donde más desarrollado está el concepto de debulking, que –a pesar de ser considerada cirugía paliativa– ha demostrado mejoría en sobrevida y en calidad de vida (síntomas). La última actualización (2023) de las guías de tratamiento de tumores neuroendocrinos de la National Comprehensive Cancer Network incluye el debulking como primera línea cuando es factible (años antes no era considerada estándar de tratamiento).

Los primeros informes de debulking datan de 1972: en una publicación de J. L. Stephen se describen 5 casos de síndromes carcinoideos en los cuales los pacientes se vieron beneficiados en forma sintomática con la enucleación de algunas o las mayores metástasis hepáticas. McEntee en 1990, aún en la era preanálogos de somatostatina, describe en forma retrospectiva una serie de casos de mNET, en los que –a pesar de no poder reseca completamente el tumor– se observó alivio sintomático, apoyando así la indicación de cirugía paliativa en aquellos casos no resecales. Si bien no habla en dicho trabajo de porcentaje de resección, en trabajos subsiguientes se tomó el umbral del 90% de masa tumoral reseca. En la década siguiente, esta cirugía se empezó a realizar en forma más frecuente aceptándose su utilización en cualquier momento de la enfermedad si la cirugía radical no era una opción.

Los primeros resultados de sobrevida los publican en 1995 Que y cols., en donde comparan la cirugía paliativa (debulking del 90%) con la curativa

mostrando similar respuesta en la resolución de síntomas, aunque con recidiva sintomática más temprana en la paliativa, pero con una sobrevida que no muestra diferencias significativas entre ambas. Sarmiento en 2003, ya en la era de los análogos de somatostatina (en 1986 se publican los primeros beneficios), da a conocer una serie de 170 pacientes en quienes se realiza debulking para mNET, concluyendo que –con la remoción del al menos el 90% de la carga tumoral– se logra el control de síntomas en la mayoría de los pacientes, la sobrevida es aceptable (de 61 y 35% a 5 y 10 años, respectivamente), pero la recurrencia es esperable (85% a 5 años); de esta forma avala su utilización en términos de sobrevida y calidad de vida. En una revisión posterior, este mismo autor aclara que –si en la evaluación preoperatoria no se puede garantizar la resección del 90%– la cirugía debería ser contraindicada, ya que no puede garantizar la extensión de la sobrevida ni la disminución de los requerimientos de análogos de somatostatina.

Este margen de carga tumoral se fue reduciendo en forma progresiva al encontrar beneficios similares con resecciones mayores del 80% de la carga tumoral y posteriormente del 70%, a pesar del tamaño, número de metástasis, grado intermedio o enfermedad extrahepática, avalando la enucleación como método de cirugía preservadora de parénquima; se reconoce que, en la mayoría de los casos, la carga tumoral probablemente es infravalorada en los estudios prequirúrgicos ya que en los especímenes anatomopatológicos se hallaron más lesiones (mayoría menores de 2 mm) no evidenciadas previamente. Maxwell y cols. incluso comparan resecciones que van desde menos del 50% de carga tumoral a más de 90% y avalan este resultado del 70%, a partir del cual encuentran beneficios en sobrevida. Posteriormente se intentó analizar los datos informados en un metanálisis, los cuales –si bien son heterogéneos– avalan también el margen del 70% de carga tumoral reseca.

Se intentaron establecer límites para la cirugía de citorreducción: tumores de alto grado y pacientes con enfermedad bilobar o más del 75% del hígado comprometido por tumor que probablemente no se beneficien; esto igualmente es controvertido por otros estudios que avalan resecciones en enfermedad bilobar siempre que sea posible el margen del 70% de la carga tumoral reseca; otros estudios informan peor sobrevida en pacientes menores de 50 años, pero igualmente es mejor que la referida en aquellos sin tratamiento quirúrgico.

En 2015 Watzka y cols. comparan pacientes resecados R0, R1 y R2 y aquellos sin tratamiento quirúrgico encontrando beneficios en sobrevida en pacientes seleccionados con un Ki-67 inferior al 20%, siendo la sobrevida del debulking (R2) a los 10 años del 51,4% versus 19,4% de los pacientes sin tratamiento quirúrgico.

En 2016 las guías de consenso de ENETS aceptan el debulking como una opción alternativa a los tratamientos locorreccionales en pacientes con tumores funcionantes, incluso si la resección es menor del 90%, y también aceptan su uso en mNET no funcionantes si la enfermedad no progresó en un período de 6 meses y los pacientes sufren síntomas asociados a la carga tumoral. En un trabajo de Ejaz y cols. de 2018 se comparan en forma retrospectiva pacientes que fueron resecados con intención curativa (R0 y R1) y aquellos sometidos a debulking (al menos 80% de carga tumoral), encontrando también resultados aceptables en términos de sobrevida a pesar de que las poblaciones eran diferentes; entre aquellos pacientes con resecciones R2 (*debulking*) había mayor porcentaje de pacientes sintomáticos, tumores de alto grado, enfermedad sincrónica, metástasis ganglionares, más enfermedad hepática bilobar y también más enfermedad extrahepática.

Cuando se comparó con tratamientos locorreccionales como la embolización, la cirugía de citorreducción también mostró mejores resultados en términos de mejoría sintomática y de sobrevida. Con respecto a las terapias ablativas locales, estas se aceptan como una herramienta accesoria a la cirugía para lograr el umbral del 70% de carga tumoral resecada.

En estudios recientes de Japón se está incorporando el concepto de volumen tumoral residual como medida de mayor valor para el análisis de sobrevida y calidad de vida en comparación con el porcentaje de citorreducción, teniendo en cuenta que –si la carga inicial tumoral es muy grande– entonces en términos de porcentaje la carga residual también lo será; pero se esperan más estudios para validar dichos hallazgos.

En resumen, si bien aún faltan estudios prospectivos aleatorizados bien diseñados, la exploración quirúrgica con resección primaria y un intento de citorreducción del 70 al 90% es un enfoque razonable, dependiendo de la carga tumoral, los síntomas, las comorbilidades del paciente y el grado tumoral.

### Adenocarcinoma colorrectal (CRC)

En el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (mCRC) la resección con intención curativa (R0) es el mejor tratamiento conocido, ya que ofrece la mejor tasa de sobrevida global y posibilidad de curación. Aquellos pacientes sin tratamiento tienen una sobrevida de 6 a 9 meses, que puede prolongarse a 13-18 meses con quimioterapia, mientras que con tratamiento quirúrgico se logran sobrevidas mayores de

40 meses; de esta forma a lo largo de los años se ha progresado en su tratamiento modificando márgenes, tamaño de lesiones resecadas y número, en la presencia de enfermedad extrahepática, la utilización de terapias ablativas, cirugías en dos tiempos, quimioterapia para *downstaging* o la quimioterapia intraarterial. Y esto se ve reflejado en cómo se pasó de "resección R0 o nada" a aceptar el R1 vascular. Incluso hoy se introduce la utilización del trasplante hepático para el tratamiento de mCRC irresecables con ciertos criterios de selección. La cirugía de citorreducción en esta patología se acepta principalmente para el tratamiento de enfermedad extrahepática a fin de lograr mejoría sintomática y en sobrevida, pero con control de la patología hepática. El debulking en enfermedad hepática de esta patología es discutido. Tanaka y cols. en un trabajo hipotetizan que las recidivas tempranas después de resección de enfermedad hepática bilobar se deben a una cirugía insuficiente, por lo cual las asemejan al concepto de debulking y muestran que la sobrevida global no tiene diferencias en recidivas tempranas o tardías, y apoyan el debulking en enfermedad bilobar en pacientes con buena respuesta inicial a la quimioterapia.

Mazzotta y cols. compararon pacientes operados con intención curativa y paliativa y no encontraron diferencias significativas en la sobrevida global entre ambos grupos a 3 y 5 años (69% y 47% vs. 64% y 35%, respectivamente,  $p = 0,14$ ); pero sí en la recidiva identificaron factores independientes de progresión: la enfermedad bilobar, la presencia de más de 9 metástasis y la enfermedad extrahepática.

Adam y cols., en un trabajo reciente, defienden esta práctica basándose en una serie de argumentos como los siguientes:

La resección de más de 10 metástasis provee una sobrevida a los 5 años superior al 30%. El uso de radiofrecuencia en asociación con la quimioterapia ofrece un resultado mejor que la quimioterapia sola en pacientes con metástasis irresecables (estudio CLOCC). La supervivencia después de una resección incompleta (R2) no es nula (22% a los 5 años).

La cirugía de reducción tumoral podría simular una respuesta parcial fuerte o incluso una respuesta completa a la terapia sistémica, una situación conocida por estar asociada en varios estudios con una mejoría en la supervivencia.

Así establecen recomendaciones para su realización:

Buena respuesta a la quimioterapia; irresecables en 1 tiempo que no son candidatos para técnicas como ALPPS o trasplante hepático; el debulking debe ser mayor del 90% de la carga tumoral para mejorar el pronóstico (teniendo en cuenta resultados validados en patología ovárica y neuroendocrina); la técnica preferencial debe ser la cirugía ahorradora de parénquima combinada o no con técnicas ablativas.

Estos datos sugieren un posible papel para un

tratamiento intervencionista paliativo que desafía el dogma de la contraindicación quirúrgica cuando no es posible lograr un R0. Sin embargo, la literatura aún es escasa, lo que no solo vuelve incierto el beneficio del debulking hepático, sino que además desconoce los criterios de selección de pacientes y la toma de decisiones.

## GIST

Este tipo de tumores tienen muy buena respuesta a los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs); imatinib fue la primera medicación introducida en 2002 (tratamiento de primera línea en GIST), pero lamentablemente suelen desarrollar resistencia en un lapso de 18 a 24 meses. Existen otros fármacos como sunitinib y regorafenib, entre otros, pero también suelen presentar resistencia con el tiempo. En este contexto se investigó la cirugía citorrreductiva. Es conocido que la citorreducción de la enfermedad metastásica antes del inicio de TKIs no aporta beneficios en cuanto a supervivencia. La mayor parte de la literatura disponible respalda una mejora en los resultados oncológicos con una combinación de TKIs y cirugía R0 o R1, pero no en el caso de resecciones R2. A pesar de estos resultados, la cirugía debulking o R2 (paliativa) puede ser necesaria en algunos casos de complicaciones como hemorragias, dolor

u obstrucción intestinal; esta situación es más desafiante de estudiar por lo que la información publicada es limitada. Incluso también adquieren importancia en estos casos otros métodos como la radiofrecuencia, la quimioembolización y la radioembolización. Existe un grupo de pacientes, en su gran mayoría pediátricos, que presentan GIST con SDH deficiente (mutación del complejo succinato deshidrogenasa), que se caracteriza por una evolución más indolente de la enfermedad, pero con importante compromiso metastásico (principalmente ganglionar), en donde la resección como el debulking podría tener un beneficio.

El papel de la cirugía en enfermedad avanzada continúa discutiéndose, ya que el avance en el reconocimiento de mutaciones genéticas de estos tumores ha llevado al desarrollo de nuevos fármacos y de terapias dirigidas como ripretinib, avapritinib, larotrectinib, entrectinib o pimitespib, que muestran resultados alentadores en pacientes seleccionados, incluso también terapias combinadas o el uso de inmunoterapia. La cirugía en este contexto podría disminuir el volumen de enfermedad y así clones de células tumorales resistentes, y de esta forma mejorar la supervivencia, pero faltan estudios para comprobar dicha hipótesis. Dado el pronóstico desfavorable del GIST avanzado, el desarrollo de nuevas terapias sigue siendo un objetivo importante.

## Bibliografía

- Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240(4):644-57; discussion 657-8. doi: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6. PMID: 15383792; PMCID: PMC1356466.
- Adam R, Kitano Y, Abdelrafee A, Allard MA, Baba H. Debulking surgery for colorectal liver metastases: Foolish or chance? *Surg Oncol.* 2020;33:266-9. doi: 10.1016/j.suronc.2020.02.008. Epub 2020 Feb 15. PMID: 32561091.
- Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1829-35. doi: 10.1200/JCO.2008.19.9273. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19273699.
- An HJ, Ryu MH, Ryoo BY, Sohn BS, Kim KH, Oh ST, et al. The effects of surgical cytoreduction prior to imatinib therapy on the prognosis of patients with advanced GIST. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4212-8. doi: 10.1245/s10434-013-3279-9. Epub 2013 Sep 20. PMID: 24052319.
- Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, Miceli R, Fumagalli E, Siedlecki JA, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib -- analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol.* 2014;40(4):412-9. doi: 10.1016/j.ejso.2013.12.020. Epub 2014 Jan 15. PMID: 24491288.
- Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):22. doi: 10.1038/s41572-021-00254-5. PMID: 33737510.
- Cao G, Li J, Shen L, Zhu X. Transcatheter arterial chemoembolization for gastrointestinal stromal tumors with liver metastases. *World J Gastroenterol.* 2012;18(42):6134-40. doi: 10.3748/wjg.v18.i42.6134. PMID: 23155343; PMCID: PMC3496891.
- Chakedis J, Beal EW, Lopez-Aguilar AG, Poultides G, Makris E, Rocha FG, et al. Surgery Provides Long-Term Survival in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors Undergoing Resection for Non-Hormonal Symptoms. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(1):122-34. doi: 10.1007/s11605-018-3986-4. Epub 2018 Oct 17. PMID: 30334178; PMCID: PMC10183101.
- Chamberlain RS, Canes D, Brown KT, Saltz L, Jarnagin W, Fong Y, et al. Hepatic neuroendocrine metastases: does intervention alter outcomes? *J Am Coll Surg.* 2000;190(4):432-45. doi: 10.1016/s1072-7515(00)00222-2. PMID: 10757381.
- Detry O, Warzee F, Polus M, De Roover A, Meurisse M, Honoré P. Liver resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. *Acta Chir Belg.* 2003;103(5):458-62. doi: 10.1080/00015458.2003.11679467. PMID: 14653028.
- Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer.* 2014;50(10):1772-8. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.280
- Ejaz A, Reames BN, Maitel S, Poultides GA, Bauer TW, Fields RC, et al. Cytoreductive debulking surgery among patients with neuroendocrine liver metastasis: a multi-institutional analysis. *HPB (Oxford).* 2018;20(3):277-84. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.039. Epub 2017 Sep 28. PMID: 28964630.
- Gangi A, Howe JR. The Landmark Series: Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(9):3270-80. doi: 10.1245/s10434-020-08787-x. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632880; PMCID: PMC7415723.
- Graff-Baker AN, Sauer DA, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for carcinoid liver debulking: Maintaining survival and increasing the number of eligible patients. *Surgery.* 2014;156(6):1369-76; discussion 1376-7. doi:10.1016/j.surg.2014.08.009. Epub 2014 Nov 11. PMID: 25456912.
- Hakimé A, Le Cesne A, Deschamps F, Farouil G, Boudabous S, Aupérin A, et al. A role for adjuvant RFA in managing hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors (GIST) after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014;37(1):132-9. doi: 10.1007/s00270-013-0615-1. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23589213.
- Kasai Y, Hirose K, Corvera CU, Kim GE, Hope TA, Shih BE, et al. Residual tumor volume discriminates prognosis after surgery for neuroendocrine liver metastasis. *J Surg Oncol.* 2020;121(2):330-6. doi: 10.1002/jso.25811. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31828813.
- Kasai Y, Nakakura EK, Yogo A, Nagai K, Masui T, Hatano E. Residual

- Tumor Volume, Not Percent Cytoreduction, Matters for Surgery of Neuroendocrine Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol*. 2023;30(9):5457-8. doi:10.1245/s10434-023-13834-4. Epub 2023 Jul 2. PMID: 37394668.
- Kikuchi H, Hiramatsu Y, Kamiya K, et al. Surgery for metastatic gastrointestinal stromal tumor: to whom and how to?. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3:14. Published 2018 Mar 5. <https://doi.org/10.21037/tgh.2018.02.02>.
  - Kim NR, Alhothaihi ED, Han DH, Choi JS, Choi GH. Prognostic impact of R1 resection margin in synchronous and simultaneous colorectal liver metastasis resection: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2023;21(1):169. doi: 10.1186/s12957-023-03042-5. PMID: 37280633; PMCID: PMC10245648.
  - Kulkarni R, Kabir I, Hodson J, Raza S, Shah T, Pandanaboyana S, et al. Impact of the extent of resection of neuroendocrine tumor liver metastases on survival: A systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2022;26(1):31-9. doi: 10.14701/ahbps.21-101. PMID: 34980681; PMCID: PMC8901984.
  - Kvols LK, Moertel CG, O Connell MJ, Schutt AJ, Rubin J, Hahn RG. Treatment of the malignant carcinoid syndrome. Evaluation of a long-acting somatostatin analogue. *N Engl J Med*. 1986;315(11):663-6. doi: 10.1056/NEJM198609113151102. PMID: 2427948.
  - Li S, He N, Li W, Wu PH. Debulking treatment with CT-guided percutaneous radiofrequency ablation and hepatic artery infusion of floxuridine improves survival of patients with unresectable pulmonary and hepatic metastases of colorectal cancer. *Chin J Cancer*. 2014;33(6):295-305. doi: 10.5732/cjc.013.10191. Epub 2014 May 5. PMID: 24823993; PMCID: PMC4059867.
  - LiverMetSurvey, International registry of patients operated for colorectal liver metastasis. [www.livermetsurvey-arcad.org](http://www.livermetsurvey-arcad.org), June 2018. Update.
  - Mahuron KM, Singh G. Defining a New Classification System for the Surgical Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases. *J Clin Med*. 2023;12(7):2456. doi: 10.3390/jcm12072456. PMID: 37048539; PMCID: PMC10095340.
  - Maxwell JE, Sherman SK, O Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery*. 2016;159(1):320-33. doi: 10.1016/j.surg.2015.05.040. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26454679; PMCID: PMC4688152.
  - Mayo SC, Herman JM, Cosgrove D, Bhagat N, Kamel I, Geschwind JF, et al. Emerging approaches in the management of patients with neuroendocrine liver metastasis: role of liver-directed and systemic therapies. *J Am Coll Surg*. 2013;216(1):123-34. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.08.027. Epub 2012 Oct 11. PMID: 23063263; PMCID: PMC3538376.
  - Mazzotta AD, Usdin N, Samer D, Tribillon E, Gayet B, Fuks D, et al. Debulking hepatectomy for colorectal liver metastasis: Analysis of risk factors for progression free survival. *Surg Oncol*. 2024;102056. doi: 10.1016/j.suronc.2024.102056.
  - McEntee GP, Nagorney DM, Kvols LK, Moertel CG, Grant CS. Cytoreductive hepatic surgery for neuroendocrine tumors. *Surgery*. 1990;108(6):1091-6. PMID: 1701060.
  - Meigs JV. *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York: The Macmillan Company; 1934.
  - Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000;231(4):487-99. doi: 10.1097/0000658-200004000-00006. PMID: 10749608; PMCID: PMC1421023.
  - Morgan RE, Pommier SJ, Pommier RF. Expanded criteria for debulking of liver metastasis also apply to pancreatic neuroendocrine tumors. *Surgery*. 2018;163(1):218-25. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.030. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29103583.
  - Moris D, Tsilimigras DI, Chakedis J, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases: A systematic review. *J Surg Oncol*. 2017;116(3):288-97. doi: 10.1002/jso.24671. Epub 2017 May 17. PMID: 28513862.
  - Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, Cercak A, Cho M, et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 20;41(3):678-700. doi:10.1200/JCO.22.01690. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36252154; PMCID: PMC10506310.
  - Mühlbacher F, Huk I, Steininger R, Gnant M, Götzinger P, Wamser P, et al. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1567-8. PMID: 1989293.
  - Naito Y, Nishida T, Doi T. Current status of and future prospects for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. *Gastric Cancer*. 2023;26(3):339-51. doi: 10.1007/s10120-023-01381-6. Epub 2023 Mar 13. PMID: 36913072; PMCID: PMC10115693.
  - NCCN Guidelines Version 1.2023. Neuroendrine and Adrenal Tumors. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448>
  - Oberg K. Neuroendocrine gastrointestinal tumours. *Ann Oncol*. 1996;7(5):453-63. doi:10.1093/oxfordjournals.annonc.a010633. PMID: 8839899.
  - Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, Boe BA, Malafa M, Rosemurgy AS, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(4):572-81. doi: 10.1245/ASO.2006.03.071. Epub 2006 Feb 28. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1162. Strosberg, Jonathon [corrected to Strosberg, Jonathan]. PMID:16511671.
  - Pavel M, O'Toole D, Costa F, Capdevila J, Gross D, Kianmanesh R, et al. Vienna Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167. Epub 2016 Jan 5. PMID:26731013.
  - Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. *Am J Surg*. 1995;169(1):36-42; discussion 42-3. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80107-x. PMID: 7817996.
  - Que QY, Zhang LC, Bao JQ, Ling SB, Xu X. Role of surgical treatments in high-grade or advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *World J Gastrointest Surg*. 2022;14(5):397-408. doi: 10.4240/wjgs.v14.i5.397. PMID: 35734618; PMCID: PMC9160682.
  - Rathmann N, Diehl SJ, Dinter D, Schütte J, Pink D, Schoenberg SO, et al. Radioembolization in patients with progressive gastrointestinal stromal tumor liver metastases undergoing treatment with tyrosine kinase inhibitors. *J Vasc Interv Radiol*. 2015;26(2):231-8. doi: 10.1016/j.jvir.2014.09.020. Epub 2014 Nov 26. PMID:25434477.
  - Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und —tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012;23(10):2619-26. doi: 10.1093/annonc/mds053. Epub 2012 Mar 19. PMID: 22431703; PMCID: PMC3457746.
  - Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197(1):29-37. doi: 10.1016/S1072-7515(03)00230-8. PMID: 12831921.
  - Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12(1):231-42. doi: 10.1016/s1055-3207(02)00076-5. PMID: 12735141.
  - Sato S, Tsujinaka T, Masuzawa T, Yamamoto K, Takahashi T, Yamashita Y, et al. Role of metastasectomy for recurrent/metastatic gastrointestinal stromal tumors based on an analysis of the Kinki GIST registry. *Surg Today*. 2017;47(1):58-64. doi: 10.1007/s00595-016-1351-3. Epub 2016 May 19. PMID:27194124.
  - Sato S, Tsujinaka T, Yamamoto K, Takahashi T, Kishi K, Imamura H, et al. Primary surgery as a frontline treatment for synchronous metastatic gastrointestinal stromal tumors: an analysis of the Kinki GIST registry. *Surg Today*. 2016;46(9):1068-75. doi: 10.1007/s00595-015-1282-4. Epub 2015 Nov 26. PMID:26611538.
  - Scott AT, Breheny PJ, Keck KJ, Bellizzi AM, Dillon JS, O Dorisio TM, Howe JR. Effective cytoreduction can be achieved in patients with numerous neuroendocrine tumor liver metastases (NETLMs). *Surgery*. 2019;165(1):166-75. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.070. Epub 2018 Oct 19. PMID: 30343949; PMCID: PMC6637412.
  - Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343(8910):1405-10. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92529-1. PMID: 7515134.
  - Stephen JL, Grahame-Smith DG. Treatment of the carcinoid syndrome by local removal of hepatic metastases. *Proc R Soc Med*. 1972;65(5):444-5. PMID: 5083671; PMCID: PMC1643905.
  - Stewart CL, Warner S, Ito K, Raouf M, Wu GX, Kessler J, et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018;55(9):330-79. doi: 10.1067/j.cpsurg.2018.08.004. Epub 2018 Oct 4. PMID: 30526930; PMCID: 30526930.
  - Tanaka K, Murakami T, Yabushita Y, Hiroshima Y, Matsuo K, Endo I, et al. Maximal debulking liver resection as a beneficial treatment strategy for advanced and aggressive colorectal liver metastases. *Anticancer Res*. 2014;34(10):5547-54. PMID: 25275054.

- Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G, et al. Is Tumor Detachment from Vascular Structures Equivalent to R0 Resection in Surgery for Colorectal Liver Metastases? An Observational Cohort. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1352-60. doi: 10.1245/s10434-015-5009-y. Epub 2015 Dec 29. PMID:26714946.
- Watzka FM, Fottner C, Miederer M, Schad A, Weber MM, Otto G, et al. Surgical therapy of neuroendocrine neoplasm with hepatic metastasis: patient selection and prognosis. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(3):349-58. doi: 10.1007/s00423-015-1277-z. Epub 2015 Feb 15. Erratum in: *Langenbecks Arch Surg*. 2015 Apr;400(3):359. PMID: 25682055.
- Xia L, Zhang MM, Ji L, Li X, Wu XT. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today*. 2010;40(10):936-42. <https://doi.org/10.1007/s00595-009-4171-x>
- Yonkus JA, Alva-Ruiz R, Grotz TE. Surgical Management of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021 20;22(5):37. doi: 10.1007/s11864-021-00837-0. PMID: 33743084.

## Trasplante hepático como tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables

Lourdes Mollard, Francisco J. Mattera y Emilio Quiñonez

*Un líder genuino no es un buscador de consenso sino un  
moldeador de consenso.  
Martin Luther King*

Un concepto emergente en la literatura en los últimos años es el de "Transplant Oncology" (Oncología de Trasplante), que define cualquier aplicación de la medicina y la cirugía de trasplante dirigida a mejorar la supervivencia y/o calidad de vida de los pacientes con cáncer. En la práctica, el trasplante hepático para ciertos tumores hepatobiliares es el único trasplante de órgano sólido hasta la fecha con eficacia demostrada como tratamiento curativo para el cáncer. En la década del 90, la experiencia inicial que empleó este enfoque como terapéutica fue adversa, particularmente en el subgrupo de tumores metastásicos, debido a la elevada tasa de recurrencia temprana y a la pobre sobrevida global. Sin embargo, desde 1996, cuando el equipo de Mazzaferro introdujo los criterios de Milán para pacientes con hepatocarcinoma celular, se observó que la implementación de criterios estrictos conducía a mejoras tanto en la sobrevida global como la libre de enfermedad, enfatizando la importancia de la selección adecuada de pacientes en el trasplante por patología maligna. Alguna evidencia reciente sugiere que las metástasis de cáncer colorrectal (mCRC) podrían ser una indicación adecuada de trasplante hepático en situaciones puntuales.

Múltiples factores han contribuido al desarrollo de este concepto. Históricamente, una preocupación sustancial ha sido el requerimiento de terapia inmunosupresora, que, dada la naturaleza sistémica de la enfermedad metastásica, podría contribuir a la recurrencia temprana al disminuir la inmunovigilancia. En la última década se ha registrado una mejoría significativa en el manejo perioperatorio de los receptores, actualmente con tasas de mortalidad posoperatoria inferiores al 5% y sobrevida a un año alrededor del 90%, sumada a la posibilidad de emplear agentes inmunomoduladores que minimizan el grado de inmunosupresión en pacientes trasplantados sin que ello implique un aumento en el riesgo de rechazo, y que además poseen propiedades antiangiogénicas. Por otro lado, los avances en la estadificación imagenológica de pacientes con mCRC, sumados a descubrimientos en los perfiles moleculares y terapias sistémicas, han mejorado sustancialmente el pronóstico de estos pacientes.

### Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

En 2013, el grupo noruego de Hagness y cols. publicó su primer estudio piloto prospectivo sobre trasplante hepático en pacientes con mCRC irresecables,

SECA I. Este contó con 21 pacientes. Los criterios de inclusión fueron: resección R0 del primario, ausencia de enfermedad extrahepática, realización de al menos 6 semanas de quimioterapia, y buen *performance status*. La mediana de tiempo desde la cirugía colorrectal al trasplante fue de 3 años para la presentación metacrónica, y de 16 meses en los casos de enfermedad sincrónica. Los pacientes fueron sometidos a laparotomía exploradora y linfadenectomía del pedículo hepático, siendo excluidos del trasplante en los casos en que la congelación fuera positiva para metástasis ganglionares. No realizaron adyuvancia e iniciaron la inmunosupresión con sirolimus al primer día posoperatorio. La mediana de seguimiento fue de 27 meses (r: 8-60). La sobrevida global fue de 95%, 68% y 60% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, con una sobrevida libre de enfermedad de 35% al año y una tasa de recurrencia del 90%. La mediana de tiempo hasta la recurrencia fue de 6 meses. Se identificaron los factores asociados con disminución de la sobrevida y se confeccionó el *Score* (puntaje) de Oslo, asignando un punto a cada uno de cuatro ítems: un diámetro tumoral máximo previo al trasplante mayor de 5,5 cm, dosaje de antígeno carcinoembrionario (CEA) antes del trasplante mayor de 80 µg/L, ausencia de repuesta a la quimioterapia y un intervalo menor de 2 años entre la resección del primario y el trasplante. Los pacientes con menos de 3 puntos fueron considerados de bajo riesgo; presentaron una sobrevida a 5 años equiparable a la del trasplante por hepatocarcinoma. El estudio concluye que la selección adecuada de pacientes basada en factores de buen pronóstico para mCRC irresecables podría aumentar aún más la sobrevida.

En 2019, el mismo grupo de estudio publicó el trabajo SECA-II, que incluyó a 15 pacientes y tuvo como objetivo evaluar si utilizando criterios de inclusión más estrictos podía obtenerse una sobrevida similar a aquella observada por las indicaciones de trasplante convencionales. Los criterios utilizados fueron: un intervalo de un año entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y el trasplante hepático; obtención de al menos un 10% de respuesta radiológica a la quimioterapia y ausencia de signos de enfermedad progresiva en el momento de la inclusión mediante PET-Scan; ausencia de lesiones mayores de 10 cm, y, si hubiera más de 30 lesiones, que todas ellas fueran menores de 5 cm y con al menos 30% de respuesta por criterios RECIST. Los pacientes con menos del 10% de respuesta a la quimioterapia podían incluirse si se obtenía una respuesta del 20% posterior a quimioembolización. Aplicando estos criterios se observó una sobrevida a 5 años del 83%, y una sobrevida

libre de enfermedad al año de 53%, ambas superiores a las obtenidas en SECA-I. En contraste con los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma con criterios extendidos, si bien se observó una tasa de recurrencia mayor, la sobrevida global fue superior, puesto que la mayoría de las recaídas fueron a nivel pulmonar, presentaron una evolución más lenta y pudieron ser controladas. En este ensayo se validaron los factores pronósticos del Score de Oslo, y también se observó un marcado decremento en la sobrevida global y libre de enfermedad en pacientes con un Score de Fong (Fong Clinical Risk Score, FCRS) mayor de 2. El FCRS es un puntaje que fue desarrollado con el objetivo de evaluar la supervivencia global en pacientes sometidos a resecciones hepáticas por mCRC, y asigna un punto para cada uno de los siguientes factores pronósticos: enfermedad sincrónica (detectada a menos de un año del diagnóstico del primario), presencia de más de una lesión hepática, diámetro del tumor igual a 5 cm o mayor, valor de CEA mayor de 200 µg/L y tumor primario N+.

Un trabajo posterior comparó el volumen tumoral metabólico mediante PET-Scan, el Score de Oslo y el FCRS para los pacientes de los ensayos SECA I y II tras 85 meses de seguimiento. Se observó que un volumen tumoral metabólico por debajo de 70 cm<sup>3</sup> coincidía con puntajes bajos de Oslo y FCRS, independientemente de la etapa T y N del primario, del estado de mutación de KRAS, del lado del tumor primario (derecho o izquierdo) o del tiempo desde la cirugía del primario y el trasplante. Un FCRS entre 0 y 2 mostró los mejores resultados de sobrevida a 5 años; sin embargo, se estimó que su aplicación como punto de corte habría limitado la accesibilidad de los pacientes a solo el 30% de la cohorte. Un Score de Oslo de hasta 2 puntos también mostró ventajas en sobrevida respecto a los valores de 3 a 4. Aunque no se observó significancia estadística, los tumores con KRAS no mutado presentaron mejor supervivencia que su contraparte mutada (73 vs. 40 meses). Los tumores primarios del lado derecho mostraron peores resultados, sin sobrevida de ningún paciente a 5 años.

En 2015, el mismo grupo de Oslo publicó un estudio comparativo de dos cohortes similares de pacientes con metástasis hepáticas irresecables: una proveniente de SECA I y la otra de NORDIC 7, ensayo clínico aleatorizado para diferentes agentes quimioterápicos de 3 ramas, una para cada fármaco. A pesar de que la tasa de recurrencia fue alta en ambos grupos, hubo una diferencia significativa en el sitio afectado: casi 70% de las recurrencias en el grupo de trasplante fueron solamente lesiones pulmonares, mientras que el 75% de las recurrencias en el grupo tratado con quimioterapia definitiva fueron en el hígado, lo que tuvo relación directa con la sobrevida global, que fue mayor en el grupo sometido a trasplante.

En mayo del corriente año, en el contexto de la Reunión Anual 2024 de la American Society of Clinical

Oncology (ASCO), se dieron a conocer los resultados del estudio TransMet (NCT02597348), un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico cuyo objetivo era comparar el potencial curativo del tratamiento quimioterápico seguido de trasplante hepático versus la terapia sistémica definitiva. Dicho estudio incluye a 94 pacientes de 20 centros localizados en Francia, Bélgica e Italia, reclutados en el lapso comprendido desde febrero de 2016 hasta julio de 2021, que fueron aleatorizados en dos ramas (brazo C y brazo LT + C, ambos con n = 47). Los criterios de inclusión fueron: edad entre 18 y 65 años; *performance status* de 0-1; confirmación histológica de enfermedad; confirmación de irresecabilidad; resección curativa del primario con criterio oncológico (márgenes negativos y correcta estadificación TNM); ausencia de recurrencia local en colonoscopia, realizada dentro de los 12 meses previos al enrolamiento; ausencia de enfermedad extrahepática demostrada por tomografía computarizada y PET-TC con FDG; enfermedad estable o con respuesta parcial de acuerdo con criterios RECIST durante al menos 3 meses luego del último protocolo de quimioterapia, requiriendo no más de 3 líneas de tratamiento; ausencia de mutaciones de BRAF; CEA < 80 ng/mL o descenso ≥ 50% desde el nivel basal; función renal normal; recuento de glóbulos blancos > 2500/mL y de plaquetas > 80 000/mL. Los pacientes fueron inscriptos en lista de espera para trasplante cadavérico, y se les otorgó prioridad para evitar demoras con el equivalente a un MELD de 35 puntos, buscando como objetivo que logran recibir un injerto en un tiempo inferior a 2 meses. Del grupo aleatorizado para trasplante, 38 pacientes lograron acceder, mientras que 9 (19%) fueron removidos debido a progresión en lista o hallazgo inesperado de enfermedad extrahepática en la laparotomía (8%). Con respecto a la morbilidad a 3 meses, 3 pacientes fueron retrasplantados debido a fallo primario del injerto, descubrimiento de cáncer de vesícula postrasplante en el parche (*graft*) y obstrucción al tracto de salida debido a incongruencia antropométrica entre el hígado donante y el receptor. Uno de ellos falleció por disfunción multiorgánica, derivando en una mortalidad del 3%. Respecto del análisis por protocolo, la sobrevida global a 5 años fue de 73% para el grupo LT + C y 9% para el grupo C (HR 0,16; IC 95%: 0,07-0,33). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 17,4 meses versus 6,4 meses (HR 0,34; IC 95%: 0,20-0,58), respectivamente, mientras que la sobrevida libre de progresión a 3 y 5 años fue de 33% y 4%, y 20 y 0%, respectivamente. Entre los pacientes trasplantados, 28 (74%) tuvieron recaídas pulmonares (39%), locales (3%), en otro órgano (21%) o múltiples (11%), que opcionalmente fueron tratadas mediante cirugía (36%) o terapias ablativas (11%). Quince (40%) pacientes se mantuvieron libres de enfermedad, lo que refleja el potencial curativo de esta terapéutica. Una virtud que se destaca del trabajo es que la selección de los candidatos se realizó por medio de un comité

de validación multidisciplinario independiente. Llamativamente, se observó que de los pacientes inicialmente propuestos por los especialistas de cada centro (n = 147), solo un 40% fue aceptado por el comité (n = 94), debido a la detección de progresión (32%) o a potencial resecabilidad (8%). Esto subraya que no solo es importante la definición de criterios de selección estrictos, sino también su análisis en forma independiente, para evitar sesgos.

Un punto importante del ensayo TransMet es que se trata del primero en evaluar la accesibilidad al trasplante en países donde la demanda de donantes cadavéricos supera a la oferta. En Escandinavia, la mediana en lista de espera para pacientes sin urgencias es de 39 días, lo que refleja una gran disponibilidad de donantes. En la mayoría de los países, incluida la Argentina, la situación es muy diferente, y la escasez de donantes cadavéricos hace que solo a unos pocos pacientes se les pueda ofrecer en forma realista esta terapéutica, y siempre en el contexto de ensayos clínicos prospectivos. Además, en la mayoría de los centros en el mundo, se utiliza el enfoque de priorización del paciente más enfermo, basado en el *score* MELD (*Model for End-stage Liver Disease*); con sistemas de priorización específicos que permiten incrementar el puntaje en lista de espera en el caso de patologías neoplásicas aceptadas como indicación de trasplante en forma reglada, como el hepatocarcinoma celular. La falta de un sistema preestablecido de priorización implica que la única alternativa para recibir un hígado entero en el caso de metástasis irresecables de origen colorrectal sea el uso de donantes con criterios extendidos, con el mayor riesgo que esto conlleva. Por otro lado, la utilización de injertos split ha probado ser una opción válida y segura para incrementar el *pool* de órganos en pacientes con otras patologías, teniendo en cuenta que la mayoría de los adultos puede subsistir con la masa hepática provista por un *graft* de lóbulo derecho (segmentos 4-8). Sin embargo, esta opción aún no es factible en la Argentina debido a la gran demanda de pacientes en lista de espera, lo que ha llevado a desarrollar otras estrategias.

Una de ellas es el trasplante hepático con donante vivo relacionado. Existe evidencia creciente en favor de esta alternativa, tanto en términos de resultados perioperatorios como a largo plazo, si bien se limita a informes y series de casos pequeñas. En la Argentina, se han concretado dos intervenciones de este tipo; el primer caso fue llevado a cabo en noviembre de 2021 por el equipo de la Fundación Favaloro. Se trató de una paciente femenina que recibió un hemihígado derecho de su hijo. La evolución perioperatoria fue favorable, pero no se han informado aún resultados a largo plazo.

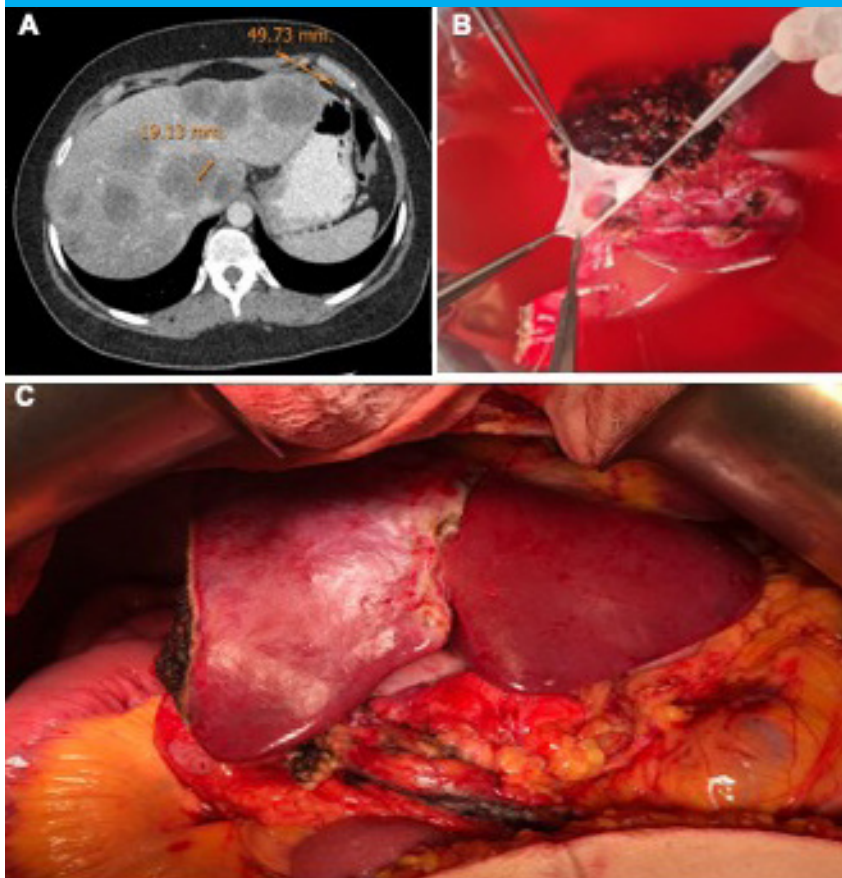
El segundo caso fue llevado adelante por el equipo del Hospital Italiano de Buenos Aires. Se trató de una paciente femenina de 38 años, en la que seis meses después de resecarse el tumor primario en colon derecho se detectó secundarismo hepático bilateral

irresecable (Fig. 1A). No presentaba mutaciones de KRAS, BRAF ni NRAS y respondió favorablemente a una tercera línea de quimioterapia, manteniendo estabilidad de la enfermedad durante dos años, y con normalización de los marcadores tumorales. El trasplante se realizó con un hemihígado izquierdo ampliado al segmento I, requiriendo interposición de *graft* venosos cadavéricos de banco para la reconstrucción portal y de la vena suprahepática izquierda (Fig. 1B-C). La evolución durante los primeros seis meses postrasplante ha sido favorable.

Aunque el trasplante con donante vivo relacionado representa una alternativa prometedora, esta técnica presenta algunas dificultades en su aplicabilidad. El primer factor para tener en cuenta son las implicancias éticas en relación con la seguridad del donante. Aunque la hepatectomía para donación se realiza hoy con muy baja morbimortalidad en centros especializados, debe establecerse con certeza que el beneficio para el receptor supera el riesgo al que se somete el donante. En este aspecto, Clavien plantea que un trasplante hepático por motivos oncológicos debería garantizar al menos una tasa de supervivencia global mayor del 65% a los 5 años, mientras que para Lieber este valor debería ser superior al 40%. Por otro lado, aunque los injertos provenientes de donantes vivos han demostrado ser de excelente calidad, y cuentan con la ventaja de un tiempo de isquemia significativamente menor, solo un pequeño grupo de pacientes cuenta con candidatos apropiados para ser donantes. Otro de los inconvenientes que plantea este tipo de intervención es la posibilidad de obtener una masa hepática funcional suficiente. Un injerto demasiado pequeño, sometido a una presión portal excesiva, puede desarrollar el síndrome *small-for-size*, caracterizado por disrupción sinusoidal, hipertensión portal e isquemia arterial concomitante secundaria a la respuesta *buffer* del hígado. Se manifiesta con disfunción hepática persistente, que cursa con hiperbilirrubinemia, coagulopatía, hipertensión portal y ascitis. La evidencia ha establecido que el *graft to body weight ratio* (GBWR) seguro para prevenir el síndrome *small-for-size* debe ser superior a 0,8. Lamentablemente, en la mayoría de los casos, el volumen de un *graft* de lóbulo izquierdo (segmentos 2-3) resulta insuficiente para un receptor adulto, de manera que la antropometría del donante y el receptor pueden ser limitantes.

Line y cols. desarrollaron una estrategia quirúrgica que llamaron RAPID (*Resection And Partial Liver Segment 2/3 Transplantation with Delayed Total Hepatectomy*), basada en la combinación de técnicas de trasplante auxiliar y ALPPS. Esta intervención consiste en un primer tiempo en el que se realiza la resección de los segmentos 1-3 y el implante ortotópico de un *graft* izquierdo, y un segundo tiempo en el que se completa la hepatectomía del hígado nativo, tras garantizar la hipertrofia adecuada del hígado trasplantado. Mediante

■ FIGURA 1



Trasplante hepático con donante vivo relacionado por mCRC en el Hospital Italiano de Buenos Aires. A: Tomografía computarizada que evidencia el compromiso hepático bilateral irresecable. B: Cirugía de banco, *graft* de vena cava implantado a *ostium* de venas suprahepáticas media e izquierda. C. Injerto hepático izquierdo implantado en la receptora

este abordaje se puede utilizar un injerto pequeño con mayor seguridad, ya que se logra preservar cierto grado de función hepática a través del hemihígado derecho. Por otro lado, se realiza la medición intraoperatoria de la presión portal luego de la revascularización, para prevenir un posible daño del injerto. Cuando esta se halla debajo de 20 mm Hg, se liga la porta derecha, modulando el flujo hacia el nuevo hígado, y favoreciendo así su posterior hipertrofia. De lo contrario, pueden emplearse diversas técnicas para disminuir el flujo portal, incluyendo la ligadura de la arteria esplénica y la confección de una derivación portocava. En el posoperatorio se realizan tomografías seriadas hasta constatar la hipertrofia del hígado trasplantado, tras lo cual se completa la hepatectomía total. La seguridad y los resultados oncológicos de esta técnica son prometedores, pero aún se encuentran en estudio. En 2018 se inició un ensayo clínico sobre la utilización de RAPID, el *LIVER-T(W) O-HEAL study*, del que se esperan pronto resultados. Por otro lado, en 2022, el equipo de Settmacher publicó un análisis multicéntrico sobre la experiencia utilizando RAPID de 6 instituciones europeas. Contó con 23 pacientes, de los cuales en 21 la indicación quirúrgica fue por mCRC irresecables. Veinte (20) pacientes se trasplantaron con injertos provenientes de donantes vivos, y 3 de donantes cadavéricos. La hipertrofia promedio

del *graft* fue de 107% entre las intervenciones, pudiendo completar la hepatectomía total con una mediana de 14 días. En todos los casos se realizó ligadura de la porta derecha y no se requirieron técnicas adicionales de modulación del flujo portal. La mortalidad a 90 días fue de 4,3% (un caso de fallo multiorgánico por trombosis arterial). Diez (10) pacientes sufrieron complicaciones mayores, siendo lo más frecuente la bilirragia. La sobrevida a un año de los pacientes fue del 90%, mientras que la sobrevida libre de enfermedad alcanzó el 66,6% (7 presentaron recurrencias dentro del primer año del trasplante).

Frente a lo expuesto, resultan pertinentes algunas reflexiones. El trasplante hepático por mCRC irresecables ha probado ser una interesante alternativa para un limitado grupo de pacientes que, de otro modo, enfrentan un pronóstico sombrío. El beneficio en la sobrevida es destacable, particularmente cuando se aplican criterios restrictivos de selección de pacientes. Sin embargo, en la práctica, este nivel de selección de los casos hace que el trasplante solo pueda ofrecerse concretamente a un porcentaje muy pequeño de pacientes en esta instancia. De tal modo, se vuelve imprescindible recopilar información de los ensayos clínicos en curso, que permita sustentar estos resultados sobre una base más sólida y con mayor número de casos. Hay que

tener presente que –si bien los resultados del trasplante son más prometedores que el tratamiento sistémico– la mayoría de los pacientes presentará recaídas. Como generalmente el órgano afectado es el pulmón, esto no invalida la terapéutica, ya que las lesiones en dicho nivel presentan una evolución más lenta y pueden ser tratadas, incluso mediante resección quirúrgica. Sin embargo, sí pone de manifiesto la importancia de los puntajes (*scores*) pronósticos a la hora de seleccionar los casos para tratar, y de un seguimiento posoperatorio exhaustivo para detectar posibles recurrencias.

En un intento por proveer un marco científico para la toma de decisiones, en 2021 se elaboraron las guías de consenso de la International Hepato-Pancreato Biliary Association (IHPBA) para trasplante hepático por mCRC, abordando cuatro temas de interés: selección del paciente, evaluación de la biología tumoral, procuración y selección del injerto, y consideraciones del receptor. Algunas de las conclusiones que se desprenden de este documento son: el paciente debe haber sido sometido a una resección R0 del tumor primario, habiendo corroborado por anatomopatología que la histología es favorable (se contraindica el trasplante en adenocarcinomas indiferenciados o con células en anillo de sello por su pobre pronóstico). La resección hepática previa o tratamientos ablativos no son contraindicaciones de trasplante. Debe excluirse la enfermedad extrahepática, así como las adenopatías del hilio hepático. Aunque un mayor número y tamaño de las lesiones se asocia a peores resultados, no hay evidencia suficiente para excluir a un paciente en función de su carga tumoral inicial, previa al tratamiento sistémico. Deben administrarse por lo menos 6 meses de quimioterapia basada en fármacos de primera línea con buena respuesta, y debe transcurrir un intervalo de al menos un año entre el diagnóstico de las metástasis y el trasplante. La respuesta radiológica debe evaluarse mediante criterios RECIST, mientras que la respuesta bioquímica mediante el valor de CEA; este debe ser menor de 80 µg/L. Los pacientes con valores mayores de 80 µg/L, pero que disminuyen con el tratamiento quimioterápico, en el contexto de otros factores pronósticos positivos, pueden ser considerados para trasplante. Se recomienda la detección rutinaria de mutaciones de genes BRAF y KRAS, así como la búsqueda de inestabilidad microsatelital. Debido a su peor pronóstico, no se aconseja trasplantar a pacientes con mutaciones BRAF-V600E. La mutación de KRAS es un factor pronóstico adverso, pero en forma aislada no contraindica el trasplante. Respecto de la inestabilidad microsatelital, este grupo de pacientes no debería trasplantarse, ya que presenta una respuesta favorable a la inmunoterapia. En la Argentina, la Sociedad Argentina de Trasplantes (SAT) elaboró un Consenso de Trasplante Hepático para Tumores Malignos en junio de 2023, que añade a estas consideraciones una restricción en el número y tamaño de lesiones similar a la utilizada en el SECA-II. Además,

recomienda que los pacientes con tumores de colon localizados del lado derecho solo se trasplanten si tienen factores pronósticos favorables (Criterios de Oslo de hasta 1 punto o FCRS de hasta 2), debido a que han presentado menor supervivencia.

Al menos en el mediano plazo, en nuestro país resulta poco factible la inclusión en lista de espera de este tipo de pacientes, debido a que la escasez de donantes ya es un problema significativo con las indicaciones vigentes por legislación; por lo que la mayor posibilidad en este momento son las técnicas con donante vivo y el trasplante auxiliar. Como fue mencionado, la experiencia en el país es aún muy limitada. Un punto álgido del debate incluye qué hacer frente a un fallo primario del injerto proveniente de un donante vivo. En el Consenso Internacional sobre Trasplante Hepático en Hepatocarcinoma con Criterios Extendidos se determinó que, basándose en los principios de utilidad, justicia y equidad, no sería éticamente correcto ofrecer la posibilidad de un retrasplante con un donante cadavérico a pacientes que están más allá del límite oncológico estandarizado, ya que estos pacientes no hubieran calificado para recibir un injerto cadavérico en primer lugar. El mismo criterio podría extrapolarse a los pacientes con secundarismo de origen colorrectal; sin embargo, dado que algunas series han mostrado resultados similares a pacientes trasplantados por etiologías no malignas, las guías de consenso de la IHPBA concluyen que tal decisión debería quedar supeditada a las normativas propias que establezca cada región de acuerdo con sus posibilidades de acceso al trasplante. Asimismo, destacan la importancia de explicar con claridad y en forma detallada este escenario tanto al paciente como a su donante a la hora de obtener el consentimiento informado.

### Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

Con respecto a las neoplasias neuroendocrinas, se trata de un grupo diverso de neoplasias caracterizadas por su lento crecimiento y por el potencial de producir y secretar neurotransmisores y hormonas. Debido a la amplia distribución de las células neuroendocrinas en el organismo, estas lesiones pueden originarse en múltiples localizaciones, aunque más frecuentemente surgen en el tracto gastroenteropancreático o el sistema broncopulmonar. Si bien su crecimiento es relativamente indolente, debido a que la mayoría son no secretantes, se estima que 65-95% de las neoplasias neuroendocrinas del tracto digestivo, excluyendo las localizaciones apendicular, gástrica y rectal, cursarán con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, evento que se ve facilitado por el drenaje venoso portal de estos órganos. Las metástasis hepáticas de esta estirpe suelen ser voluminosas y bilaterales, y, desde un punto de vista clínico, constituyen el principal factor

predictivo de mal pronóstico y pobre respuesta a la terapéutica en esta patología.

La última actualización de la Organización Mundial de la Salud (WHO), teniendo en cuenta el porcentaje Ki-67 y el índice mitótico (IM), clasifica las neoplasias neuroendocrinas gastrointestinales en 3 grupos: 1) las neoplasias bien diferenciadas o tumores neuroendocrinos (TNE), que pueden ser grado 1 (Ki-67 < 3% e IM < 2%), grado 2 (Ki-67 3-20% e IM 2-20%), o grado 3 (Ki-67 > 20% e IM > 20%), 2) las neoplasias pobremente diferenciadas o carcinomas neuroendocrinos grado 3 (CNE G3), que pueden ser de pequeñas o grandes células, y se caracterizan por presentar un Ki-67 > 20% y un IM > 20%, y 3) las neoplasias mixtas neuroendocrinas no neuroendocrinas (NM).

Existe un amplio abanico terapéutico para el tratamiento de las metástasis hepáticas de origen neuroendocrino, que incluye terapias locorregionales, cirugía, tratamiento farmacológico y trasplante hepático. Una revisión sistemática de Muttillio y cols. evidenció la superioridad de la cirugía frente a otros tratamientos, concluyendo que –cuando resulta posible– la resección es el tratamiento que garantiza la mejor sobrevida global y los mejores resultados en el control de síntomas, con una morbilidad y mortalidad aceptables. Este es el tratamiento de elección en los TNE G1 y G2 en ausencia de enfermedad extrahepática irreseccable. Incluso en casos en que no puede lograrse la resección completa, pero la sintomatología es muy marcada (síndrome carcinoide, diarrea, etc.), la citorreducción puede ser una opción válida, si se acompaña de tratamiento farmacológico. Sin embargo, la sobrevida libre de enfermedad es limitada debido a tasas de recurrencia muy elevadas (50%). Además, en 75-90% de los casos, la forma de presentación es bilateral y múltiple, lo que condiciona tasas de resección R0 muy bajas en comparación con la cirugía de las mCRC (53,7% vs. 90%).

De estos resultados se desprende que la posibilidad real y concreta de curación es en verdad limitada. Frente a este panorama, el trasplante hepático como alternativa ha ido ganando mayor terreno en el tiempo.

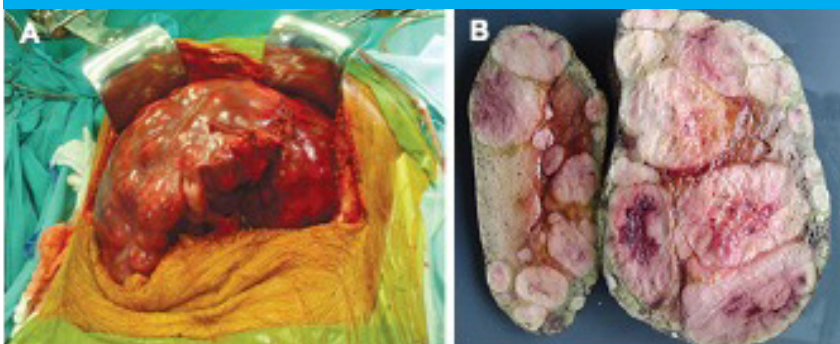
Moris y cols. publicaron una revisión sistemática que analizó 64 estudios, incluyendo 1120 pacientes entre 1974 y 2016. La mayoría fueron monocéntricos,

con cuatro estudios de registro del ELTR (European Liver Transplant Registry) y de la base de datos de UNOS (United Network for Organ Sharing), y tres multicéntricos. La localización más frecuente del primario fue en páncreas, seguida por íleon. La mayoría de los estudios evidenció presentación sincrónica. La recurrencia global posterior al trasplante fue de 31,3-56,8%. La sobrevida global a 1, 3, y 5 años fue de 89%, 69%, y 63%, respectivamente. Varios estudios mostraron peores resultados cuando el primario fue pancreático.

La serie de mayor volumen publicada hasta la fecha es la de Le Treut, un informe multicéntrico del ELTR que incluyó 213 pacientes entre 1982 y 2009. Las indicaciones de trasplante fueron divididas en 3 grupos distintos: "síndrome hormonal", incluyendo pacientes con riesgo de vida o incapacidad debido a los síntomas, "tumor bulk", así como pacientes con dolor o debilidad como consecuencia de la hepatomegalia; y "oncológicos", incluyendo pacientes oligosintomáticos. La mayoría de los casos fueron tratados previamente mediante cirugía o terapia hormonal. La mortalidad perioperatoria fue del 10%. La sobrevida global a 5 años fue del 52%, y la recurrencia del 60%. En el período posterior al año 2000 se observó una mejoría de la sobrevida (59% vs. 46%).

En 2007, el equipo de Mazzaferro desarrolló los criterios de Milán para tumores neuroendocrinos. Los pacientes debían tener tumores de bajo grado. El primario debía drenar a través del sistema venoso portal, es decir, se excluían localizaciones tales como recto inferior, esófago, pulmones, suprarrenales y tiroides. Esto se explica porque, al no ser el hígado el primer lugar de asiento de las metástasis, su compromiso pasa a considerarse parte de una enfermedad sistémica, por ende, con peor pronóstico. La resección R0 del primario debía realizarse con anterioridad al trasplante, no en el mismo procedimiento. El compromiso hepático debía ser igual al 50% del parénquima o menor. La enfermedad debía mantenerse estable por lo menos durante los 6 meses previos al trasplante y la edad de los pacientes debía ser 55 años o menor, siendo este último un criterio relativo. Aplicando estas pautas, en 2016 publicaron sus resultados a lo largo de 15 años de actividad. Se trató de un estudio prospectivo que comparó pacientes

■ FIGURA 2



Trasplante hepático con donante cadavérico por metástasis hepáticas de TNE, Hospital Alemán. A: Cirugía de explante hepático; se observa el extenso compromiso metastásico bilateral. B: Macroscopia de nódulo metastásico.

trasplantados con respecto a no trasplantados. De 88 casos, 42 fueron sometidos a trasplante hepático y 46 no; 22 por negativa, y 24 porque no lograron acceder a un injerto. La inclusión en lista fue por fuera del sistema MELD. Se utilizaron injertos cadavéricos, en su mayoría marginales, excepto un único caso en que se accedió a un donante vivo. Los grupos fueron similares en cuanto a carga de enfermedad y grado tumoral, pero los trasplantados fueron ligeramente más jóvenes (mediana de 40,5 años vs. 55 años) y recibieron más terapia locorregional (40,5% vs. 21,7%). La mediana de seguimiento para ambos grupos fue de 122 meses. El trasplante se asoció significativamente con resultados positivos. La probabilidad de supervivencia de pacientes trasplantados a 10 años fue de 88,8% vs. 22,4% en no trasplantados (*hazard ratio* [HR]: 14,48; IC 95%: 5,06-41,42;  $p < 0,001$ ). En forma similar, a los 10 años, la progresión de enfermedad fue de 13,1% para los pacientes trasplantados y de 89% para los no trasplantados (HR: 21,3; CI 95%: 8-57,1;  $p < 0,001$ ).

La serie de Mazzaferro es la que mejores resultados ha mostrado hasta el momento, lo que refleja la importancia de una adecuada selección de pacientes. Estos criterios han sido adoptados por otras entidades para la elaboración de guías específicas, tales como la ESMO y la UNOS. En el caso de esta última, añadiendo algunas normas adicionales basadas en el control de la recurrencia, en un intento por reducir el riesgo de *drop-out* en lista de espera. Estas incluyen: presencia de metástasis hepáticas irresecables; características radiológicas típicas de las lesiones; PET-Scan negativa para secundarismo extrahepático; ausencia de recurrencia mayor de 3 meses; frente a metástasis ganglionares positivas en la PET-Scan, intervalo de al menos 6 meses desde su negativización; y, en el caso de enfermedad extrahepática en órganos sólidos (por ejemplo, hueso o pulmón), salida de lista permanente.

Del mismo modo, en la Argentina, la inclusión en lista de espera está contemplada por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante (INCUCAI) siguiendo los criterios de Milán para tumores neuroendocrinos, a diferencia de lo que ocurre con las mCRC. El primer informe de un caso en nuestro país se realizó en 2011, llevado adelante por el equipo del Hospital Alemán. Se trató de una paciente femenina

de 48 años, con diagnóstico de un tumor neuroendocrino pancreático asociado a metástasis hepáticas sincrónicas. Se realizó en primera instancia una esplenopancreatectomía, evidenciando un Ki-67 de 5-10%. Tras constatar estabilidad de la enfermedad, se decidió su inclusión en lista de trasplante y solicitud de una vía de excepción, debido a un franco deterioro en su calidad de vida secundario a hepatomegalia masiva. Se realizó el trasplante con donante cadavérico con un puntaje MELD de 23 (Fig. 2A-B). Presentó recaída de su enfermedad al año y medio, pero con notoria mejoría de la sintomatología y manteniendo una buena función del injerto a los 24 meses del trasplante.

Aunque al tratarse de una patología de baja incidencia la realización de estudios aleatorizados se ve dificultada, hay evidencia creciente en favor de la no inferioridad de resultados con respecto a otras indicaciones de trasplante hepático; incluso se estima que el tiempo hasta la recurrencia postrasplante podría ser menor que en el hepatocarcinoma. No obstante, se trata de una situación especial y requiere documentación respaldatoria, esto es, un adecuado resumen de historia clínica y estudios que certifiquen la extensión de la enfermedad: PET-Scan con galio 68, octeoscan o centellograma con somatostatina marcada con galio 68. Es importante no perder de vista el hecho de que se trata de una patología con gran versatilidad de tratamientos posibles, por lo que, dada la escasez de donantes, el trasplante hepático debería reservarse para casos muy puntuales.

En conclusión, el trasplante hepático ha emergido como una opción terapéutica cada vez más promisoriosa para el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables, proporcionando resultados alentadores en términos de supervivencia y control de la enfermedad en pacientes seleccionados, aunque todavía faltan estudios a largo plazo. Se espera que los resultados de los ensayos clínicos en curso permitan mejorar la calidad de la evidencia y de las recomendaciones vigentes, posibilitando establecer normativas precisas que garanticen el acceso al trasplante con seguridad y equidad. A medida que continuamos avanzando en la comprensión y el tratamiento de estas patologías, es esencial mantener un enfoque multidisciplinario y seguir explorando nuevas estrategias para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes afectados.

## Bibliografía

- Abdelrahim M, Esmail A, Abudayyeh A, Murakami N, Saharia A, McMillan R, et al. Transplant Oncology: An Evolving Field in Cancer Care. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4911. doi: 10.3390/cancers13194911. PMID: 34638395; PMCID: PMC8508383.
- Adam R, Badrudin D, Chiche L, Bucur P, Scatton O, Granger V, et al. Safety and feasibility of chemotherapy followed by liver transplantation for patients with definitely unresectable colorectal liver metastases: insights from the TransMet randomised clinical trial. *E Clinical Medicine*. 2024;72:102608. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102608. PMID: 38721015; PMCID: PMC11077272.
- Adam R, Piedvache C, Chiche L, Salamé E, Scatton O, Granger V, et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). *J Clin Oncol*. 2024 Meeting abstract. doi: 10.1200/JCO.2024.42.16.
- Alagusundaramoorthy SS, Gedaly R. Role of surgery and transplantation in the treatment of hepatic metastases from neuroendocrine tumor. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14348-58. doi: 10.3748/wjg.

- v20.i39.14348. PMID: 25339822; PMCID: PMC4202364.
- Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg.* 2007;246(2):295-300. doi: 10.1097/SLA.0b013e31811ea962. PMID: 17667509; PMCID: PMC1933562.
  - Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Truneka P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(11):933-46. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00219-3. Epub 2021 Sep 8. Erratum in: *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Nov;6(11):e7. PMID: 34506756.
  - Choi JU, Hwang S, Jung DH, Park GC, Ahn CS, Kim KH, et al. Living donor liver transplantation for unresectable colorectal liver metastasis: Report of a case with 13-year follow-up without recurrence. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2020;24(2):188-91. doi: 10.14701/ahbps.2020.24.2.188. PMID: 32457265; PMCID: PMC7271112.]
  - Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012 Jan;13(1):e11-22. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70175-9. Epub 2011 Oct 31. PMID: 22047762; PMCID: PMC3417764.
  - Clift AK, Hagness M, Lehmann K, Rosen CB, Adam R, Mazzaferro V, Frilling A. Transplantation for metastatic liver disease. *J Hepatol.* 2023;78(6):1137-46. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.029. PMID: 37208101.
  - Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 Oct 13(10):1335-42. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0589. PMID: 28448665; PMCID: PMC5824320.
  - Dueland S, Foss A, Solheim JM, Hagness M, Line PD. Survival following liver transplantation for liver-only colorectal metastases compared with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2018;105(6):736-42. doi: 10.1002/bjs.10769. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29532908.
  - Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line PD. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am J Transplant.* 2020;20(2):530-7. doi: 10.1111/ajt.15682. Epub 2019 Nov 28. PMID: 31674105.
  - Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, Foss A, Tveit KM. Chemotherapy or liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer? *Ann Surg.* 2015;261(5):956-60. doi: 10.1097/SLA.0000000000000786. PMID: 24950280.
  - Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørneth BA, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg.* 2020;271(2):212-8. doi: 10.1097/SLA.0000000000003404. PMID: 31188200.
  - Fernandes ESM, Kyt CVG, de Mello FPT, Pimentel LS, Andrade RO, Girão C, et al. Liver transplantation in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Front Oncol.* 2023;12:1001163. doi: 10.3389/fonc.2022.1001163. PMID: 36844922; PMCID: PMC9947829.
  - Fernandes ESM, de Souza GO, Braga EP, Furtado RLL, Corrêa RR, Queiroz CT, et al. An experience on living donor liver transplantation for colorectal liver metastasis in South America: a new era in transplant oncology. *Arq Bras Cir Dig.* 2023;36:e1764. doi: 10.1590/0102-672020230046e1764. PMCID: PMC10510370.
  - Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discussion 318-21. doi: 10.1097/0000658-199909000-00004. PMID: 10493478; PMCID: PMC1420876.
  - Fosby B, Melum E, Bjørø K, Bennet W, Rasmussen A, Andersen IM, Castedal M, et al. Liver transplantation in the Nordic countries - An intention to treat and post-transplant analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982-2013. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(6):797-808. doi: 10.3109/00365521.2015.1036359. PMID: 25959101; PMCID: PMC4487534.
  - Frilling A, Modlin IM, Kidd M, Russell C, Breitenstein S, Salem R, et al.; Working Group on Neuroendocrine Liver Metastases. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):e8-21. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0. PMID: 24384494.
  - Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, Ashrafi M, Arwin J, Fard N, et al. Small for Size and Flow (SFSF) syndrome: An alternative description for posthepatectomy liver failure. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016;40(3):267-75. doi: 10.1016/j.clinre.2015.06.024. Epub 2015 Oct 26. PMID: 26516057.
  - Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013;257(5):800-6. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182823957. PMID: 23360920.
  - Heaton N, Srinivasan P, Prachalias A, Rella M. Overcoming the limitations of living donor and split liver transplantation: a proposal for adult recipients (the best of the East in the West). *Liver Transpl.* 2008;14(7):932-4. doi: 10.1002/lt.21512. PMID: 18581466.
  - Hernández-Alejandro R, Ruffolo LI, Sasaki K, Tomiyama K, Orloff MS, Pineda-Solis K, et al. Recipient and Donor Outcomes After Living-Donor Liver Transplant for Unresectable Colorectal Liver Metastases. *JAMA Surg.* 2022;157(6):524-30. doi: 10.1001/jamasurg.2022.0300. Erratum in: *JAMA Surg.* 2022 Nov 1;157(11):1067. PMID: 35353121; PMCID: PMC8968681.
  - INCUCAI Resolución 82/2022- RESOL-2022-82-APN-D#INCUCAI.
  - Kaltenmeier C, Geller DA, Ganesh S, Tohse S, Molinari M, Tevar A, et al. Living donor liver transplantation for colorectal cancer liver metastases: Midterm outcomes at a single center in North America. *Am J Transplant.* 2024;24(4):681-7. doi: 10.1016/j.ajt.2023.09.001. Epub 2023 Oct 6. PMID: 37805187.
  - Koehl GE, Andrassy J, Guba M, Richter S, Kroemer A, Scherer MN, et al. Rapamycin protects allografts from rejection while simultaneously attacking tumors in immunosuppressed mice. *Transplantation.* 2004;77:1319-26. doi: 10.1097/00007890-200405150-00002. PMID: 15167584.
  - Lang SA, Bednarsch J, Czigany Z, Joechle K, Kroh A, Amygdalos I, et al. Liver transplantation in malignant disease. *World J Clin Oncol.* 2021;12(8):623-45. doi: 10.5306/wjco.v12.i8.623. PMID: 34513597; PMCID: PMC8394155.
  - Lieber SR, Schiano TD, Rhodes R. Should living donor liver transplantation be an option when deceased donation is not? *J Hepatol.* 2018;68(5):1076-82. doi: 10.1016/j.jhep.2017.10.024. Epub 2017 Nov 1. PMID: 29100996; PMCID: PMC5893415.
  - Line PD, Hagness M, Berstad AE, Foss A, Dueland S. A Novel Concept for Partial Liver Transplantation in Nonresectable Colorectal Liver Metastases: The RAPID Concept. *Ann Surg.* 2015;262(1):e5-9. doi: 10.1097/SLA.0000000000001165. PMID: 25692361.
  - Maluucci M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, Suthanthiran M. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation.* 2003;76(3):597-602. doi: 10.1097/01.TP.0000081399.75231.3B. PMID: 12923450.
  - Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, Celinski SA, et al. Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(12):3129-36. doi: 10.1245/s10434-010-1154-5. Epub 2010 Jun 29. PMID: 20585879.
  - Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol.* 2007;47(4):460-6. doi: 10.1016/j.jhep.2007.07.004. Epub 2007 Jul 26. PMID: 17697723.
  - Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334(11):693-9. doi: 10.1056/NEJM199603143341104. PMID: 8594428.
  - Mazzaferro V, Sposito C, Coppa J, Miceli R, Bhoori S, Bongini M, et al. The Long-Term Benefit of Liver Transplantation for Hepatic Metastases From Neuroendocrine Tumors. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2892-902. doi: 10.1111/ajt.13831. Epub 2016 Jun 9. PMID: 27134017.
  - Moris D, Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Beal EW, Felekouras E, Vernadakis S, et al. Liver transplantation in patients with liver metastases from neuroendocrine tumors: A systematic review. *Surgery.* 2017;162(3):525-36. doi: 10.1016/j.surg.2017.05.006. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28624178.
  - Mühlbacher F, Huk I, Steinger R, Gnant M, Götzinger P, Wamser P, et al. Is orthotopic liver transplantation a feasible treatment for secondary cancer of the liver? *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1567-8. PMID: 1989293.
  - Muttillio EM, Mazzarella G, Picardi B, Rossi S, Cinelli L, Diana M, et al. Treatment strategies for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *HPB (Oxford).* 2022;24(11):1832-43. doi: 10.1016/j.hpb.2022.06.009. Epub 2022 Jun 21. PMID: 35794053.
  - Page AJ, Cosgrove DC, Herman JM, Pawlik TM. Advances in understanding of colorectal liver metastasis and implications for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(2):245-59. doi: 10.1586/17474124.2014.940897. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25033964.
  - Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastroenteropancreatic

- neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-60. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208.
- Pawlik TM, Vauthey JN. Surgical margins during hepatic surgery for colorectal liver metastases: complete resection not millimeters defines outcome. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):677-9. doi: 10.1245/s10434-007-9703-2. Epub 2007 Dec 29. PMID: 18165882; PMCID: PMC2270368.
  - Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. *Surgery.* 1991;110(4):726-34; discussion 734-5. PMID: 1656538.
  - Quiñonez EG, Capitanich P, Anders M, Fernández JL, Serafini V, Viola L y cols. Trasplante hepático como tratamiento de las metástasis de tumores neuroendocrinos: primer reporte en Argentina. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2011;41:242-6.
  - Rauchfuß F, Nadalin S, Königsrainer A, Settmacher U. Living donor liver transplantation with two-stage hepatectomy for patients with isolated, irresectable colorectal liver-the LIVER-T(W) O-HEAL study. *World J Surg Oncol.* 2019;17(1):11. doi: 10.1186/s12957-018-1549-5. PMID: 30621712; PMCID: PMC6325801.
  - Reunión de Consenso "Trasplante Hepático para Tumores Malignos"-Sociedad Argentina de Trasplantes. Disponible en: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.satxar.com/\\_files/ugd/c1b9fc\\_fa54f4096da5412f9cb2332ce27a4a6e.pdf](https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.satxar.com/_files/ugd/c1b9fc_fa54f4096da5412f9cb2332ce27a4a6e.pdf)
  - Rindi G, D'Adda T, Froio E, Fellegara G, Bordi C. Prognostic factors in gastrointestinal endocrine tumors. *Endocr Pathol.* 2007;18(3):145-9. doi: 10.1007/s12022-007-0020-x. PMID: 18058263.
  - Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, Busam KJ, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-86. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30140036; PMCID: PMC6265262.
  - Rössler F, Sapisochin G, Song G, Lin YH, Simpson MA, Hasegawa K, Laurenzi A, et al. Defining Benchmarks for Major Liver Surgery: A multicenter Analysis of 5202 Living Liver Donors. *Ann Surg.* 2016;264(3):492-500. doi: 10.1097/SLA.0000000000001849. PMID: 27433909.
  - Settmacher U, Ali-Deeb A, Coubeau L, Cillo U, Line PD, Guba M, et al. Auxilliary Liver Transplantation According to the RAPID Procedure in Noncirrhotic Patients: Technical Aspects and Early Outcomes. *Ann Surg.* 2023;277(2):305-12. doi: 10.1097/SLA.0000000000005726. Epub 2022 Oct 13. Erratum in: *Ann Surg.* 2023 May 1;277(5):e1192. Königsrainer, Alfred [added]. PMID: 36226590.

## Enfoque integral del abordaje quirúrgico de las metástasis pulmonares

Micaela Raíces y David Smith

*En realidad no puedo enseñar nada a nadie.  
Solo puedo hacerles pensar.  
Sócrates*

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los tres tipos de cáncer más frecuentes en todo el mundo: representa aproximadamente el 10% de los diagnósticos de cáncer y es la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo (Organización Mundial de la Salud-2023). Las metástasis pulmonares se producen en el 15% de los pacientes con CCR metastásico y el pulmón es el segundo lugar de aparición de metástasis después del hígado.

El tratamiento de los pacientes de CCR metastásico con enfermedad pulmonar requiere un enfoque multidisciplinario y la evaluación de varios factores relacionados con las características del paciente y del tumor que podrían afectar al pronóstico. La literatura disponible al respecto se caracteriza por la ausencia de ensayos aleatorizados, sesgos de selección, diferentes terapias sistémicas adyuvantes, falta de claridad acerca del papel de la resección pulmonar en la supervivencia o la curación. La falta de evidencia científica sólida dificulta la elección de la estrategia más adecuada. Las directrices nacionales e internacionales recomiendan la resección radical de las metástasis pulmonares siempre que sea posible y quimioterapia perioperatoria evaluando los factores pronósticos caso por caso.

Los resultados publicados recientemente del ensayo controlado aleatorizado PulMiCC revelaron que los pacientes del grupo de control, quienes no recibieron tratamiento local para metástasis pulmonares colorrectales (MPC) aisladas, tienen una supervivencia mejor de lo que se suponía anteriormente, con una supervivencia a cinco años del 29,6% (IC 95%: 15,3-45,7%). Los pacientes aleatorizados a metastasectomía quirúrgica tuvieron una supervivencia a cinco años del 36,4% (IC 95%: 21,3-53,0%). El ensayo se cerró prematuramente debido a escaso reclutamiento; sin embargo, recientemente los investigadores publicaron los resultados de la cohorte observacional prospectiva. Un total de 169 pacientes a los que no se practicó metastasectomía pulmonar (MP) tuvieron una supervivencia a cinco años del 21,9% (IC 95%: 16-29%). Sin presentar la supervivencia absoluta a cinco años de los pacientes que se sometieron a MP en esta cohorte prospectiva, los autores concluyeron que el sesgo de selección impide realizar un análisis comparativo formal. El ensayo aleatorizado SABR-COMET mostró un beneficio en la supervivencia después de la radioterapia ablativa estereotáctica (SABR) para metástasis pulmonares aisladas con localizaciones primarias diferentes del tumor primario original, incluso con un seguimiento a largo plazo. Sin embargo, la variedad de localizaciones

del tumor primario en ambas cohortes del estudio no permite un análisis en profundidad de las MPC. Los resultados de estos ensayos controlados aleatorizados sugieren que la MP sigue teniendo un papel importante en el tratamiento del cáncer de pulmón.

### Diagnóstico y diagnóstico diferencial de las metástasis pulmonares en el CCR

Se recomienda utilizar la tomografía de tórax multicorte de alta resolución para el diagnóstico de metástasis parenquimatosas y en ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares. Los factores de riesgo que apoyan el diagnóstico de metástasis pulmonares son edad de inicio > 70 años, nódulos múltiples en ambos pulmones, engrosamiento o derrame pleural, cáncer de recto (especialmente recto medio o inferior), CCR localmente avanzado (en particular, invasión vascular extramural), estadios N más altos o invasión linfovascular en la lesión primaria, niveles elevados de antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio, mutaciones de KRAS en la lesión primaria y presencia de metástasis hepáticas u otras metástasis extrapulmonares.

Las metástasis pulmonares en el CCR deben diferenciarse de otros nódulos malignos, como el cáncer de pulmón primario, y de enfermedades benignas, como nódulos benignos inespecíficos, lesiones infecciosas y trastornos inmunitarios.

Es de buena práctica obtener una muestra histológica de la lesión sospechosa de metástasis antes de adoptar una conducta terapéutica. Para ello puede utilizarse la punción biopsia transparietal guiada bajo tomografía o, en caso de que la lesión pulmonar presente un componente endobronquial, como es frecuente en CCR, biopsia por videofibrobroncoscopia. Las metástasis pulmonares del CCR suelen presentar tinción positiva para CK20, CDX-2 y SATB2, mientras que los adenocarcinomas pulmonares primarios suelen ser positivos para CK7, TTF-1 y napsina A. Las lesiones pulmonares pueden presentar características moleculares diferentes de los tumores primarios. Por lo tanto, el análisis genético de las metástasis pulmonares debe realizarse, de ser posible, para ayudar en la determinación de un régimen de tratamiento. El consenso recomienda pruebas rutinarias de KRAS, NRAS y BRAF, así como el estado de inestabilidad de microsátélites o la función de las proteínas de reparación de emparejamientos erróneos (MMR). Dado que la mutación de KRAS está implicada en la metástasis pulmonar, la frecuencia de KRAS en

pacientes con metástasis pulmonares es alta. También se recomienda realizar de forma rutinaria la detección inmunohistoquímica de HER2.

### Abordaje terapéutico

Para los pacientes con metástasis pulmonares tratables o "curables", el objetivo del tratamiento es alcanzar el estado de ausencia de enfermedad visible y reducir el riesgo de recurrencia. Para aquellos con enfermedad pulmonar no tratable incluso tras un tratamiento sistémico intensivo, el objetivo es prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. El principio general del tratamiento de las de las metástasis pulmonares es que la terapia integral debe instaurarse tras un debate multidisciplinario, ya que el número, localización, tamaño y genotipo de las metástasis pulmonares, localización del tumor primario y metástasis extrapulmonares afectan al pronóstico y a las decisiones terapéuticas. Los enfoques terapéuticos incluyen tratamiento sistémico, tratamiento local radical (por ejemplo, resección quirúrgica R0, radioterapia estereotáctica y terapia de ablación) y tratamiento paliativo. El debate multidisciplinario debe combinar las características clínicas del paciente con la accesibilidad a recursos médicos para determinar los objetivos de un tratamiento racional y ordenado. En la figura 1 se resume el abordaje de metástasis pulmonares sincrónicas.

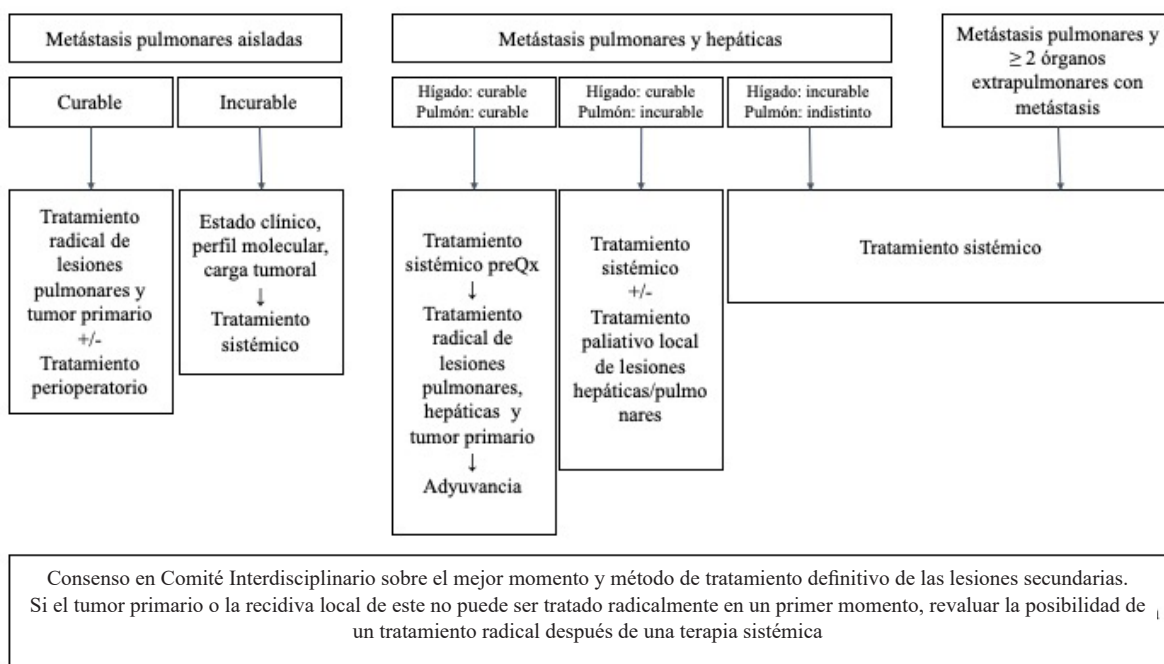
### Tratamiento de las metástasis pulmonares sincrónicas, aisladas y resecables

Alrededor del 9,4-12,2% de los pacientes con metástasis pulmonares son candidatos al tratamiento radical local, que incluye cirugía R0, radioterapia y terapia de ablación.

Aunque no existen ensayos controlados aleatorizados, la cirugía se considera el método de tratamiento local con el mayor beneficio (supervivencia a cinco años 25-35%). La radioterapia y la terapia de ablación pueden considerarse medidas alternativas para los pacientes que no son aptos para la cirugía debido a la localización del tumor, la función pulmonar residual esperada, la tolerancia del paciente o su voluntad.

Diferentes parámetros bien documentados se consideran factores pronósticos desfavorables, como un intervalo libre de enfermedad corto (< 12 meses), edad avanzada, el tamaño (> 2 cm) y el número de MPC (> 3), CEA elevado, histología del tumor primario, metástasis hepáticas previas, márgenes quirúrgicos positivos (R1 o R2), lobectomía pulmonar y ganglios linfáticos hiliares o mediastinales positivos. Según los resultados de un metanálisis realizado por González y cols., la supervivencia a cinco años de los pacientes con MPC es del 44,4% (IC 95%: 40,5-48,7%) tras una MP. En este metanálisis, las metástasis en los ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares se asociaron a un mayor riesgo de muerte (HR 1,65; IC 95%: 1,38-2,02) y las metástasis

FIGURA 1



ganglionares múltiples tuvieron el mayor impacto en la supervivencia (HR 2,04; IC 95%: 1,72-2,41).

Criterios para resección pulmonar en CCR

- Paciente con adecuado perfil riesgo/beneficio frente a una cirugía pulmonar. (Adecuada reserva cardiopulmonar).
- Primario controlado o controlable.
- Ausencia de metástasis extrapulmonares.
- En caso de metástasis hepáticas sincrónicas, controladas o pasibles de tratamiento con intención curativa.
- Cirugía con intención R0.
- Imposibilidad de realizar diagnóstico diferencial de MPC con otras patologías pulmonares por otro método.
- Metástasis pulmonar sintomática (neumotórax recidivante, hemoptisis).

### Extensión de la resección pulmonar y tipo de abordaje

Considerando que se trata de pacientes con metástasis pulmonares en el contexto de una enfermedad ya diseminada por vía hematogena, que potencialmente requerirán resecciones pulmonares subsecuentes, el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares debe lograr una resección completa R0 preservando la mayor cantidad de parénquima posible priorizando la calidad de vida como resultado (*outcome*). La mayoría de las lesiones metastásicas pulmonares son periféricas y fácilmente accesibles a la resección en cuña. Para lesiones grandes o centrales, la segmentectomía, la lobectomía y ocasionalmente la neumonectomía pueden ser necesarias. La Sociedad Europea de Cirujanos Torácicos informó en 2021 una prevalencia de resecciones en cuña de 61% y 39% de resecciones anatómicas (lobectomía 26%, segmentectomía 11%, bilobectomía 1%, neumonectomía 1%).

La elección del abordaje quirúrgico depende del número de metástasis, su localización, la reserva funcional y si la enfermedad se limita a un hemitórax. El abordaje convencional por toracotomía permite una mayor exploración palpatoria pero es más invasivo, mientras que el abordaje mínimamente invasivo por videotoracoscopia (VATS) permite una exploración inicial de la cavidad para descartar irresecabilidad, menor estadía hospitalaria, menos complicaciones y generación de adherencias. Sin embargo, presenta mayor dificultad palpatoria de lesiones no visibles por tomografía y un manejo ventilatorio más complejo, sobre todo en pacientes con patología pulmonar de base. La creciente aceptación de la VATS se ha observado al comparar grandes series de pacientes operados antes de 2010, cuando la VATS se utilizaba en < 20% de los casos con la reciente base de datos holandesa, en la que se realizó VATS en el 75% de los casos. Se ha informado que, en la última década, el abordaje VATS aumentó de < 20% hasta > 50% de todas las metastasectomías pulmonares.

Esto puede explicarse por la mejora de las técnicas de imagen y por la creciente aceptación de la VATS en el tratamiento del cáncer de pulmón. En la actualidad, ambos métodos presentan resultados oncológicos equivalentes en términos de control local, supervivencia a largo plazo y tasas de recidiva, incluso en ausencia de una palpación bimanual formal con la VATS.

González y cols. describen, al comparar los resultados posoperatorios entre los dos abordajes, una tasa significativamente inferior de complicaciones cardiopulmonares y una menor duración de estancia hospitalaria luego de la VATS. Los mejores resultados asociados a la VATS se observaron a pesar de que los pacientes de este grupo eran ligeramente más añosos, frágiles y con más comorbilidades que los del grupo de toracotomía. De todas formas, es imperioso priorizar la resección segura R0 con márgenes adecuados y no un abordaje en particular.

Ante la eventualidad de lesiones pulmonares bilaterales, la elección del tipo de abordaje se regirá por los criterios antes mencionados, pudiendo realizarse un abordaje simultáneo en casos muy selectos teniendo en cuenta el compromiso de la mecánica ventilatoria y de los mecanismos de compensación. En caso contrario, en primer término, se realizará la cirugía del lado que requiere la resección de menor volumen de parénquima. Esto permitirá abordar el lado que requiere una resección mayor, con mejor reserva funcional para la ventilación unipulmonar.

### Manejo de adenopatías mediastinales

Las series de autopsias demostraron una incidencia del 33% de metástasis mediastínicas en pacientes con carcinoma no pulmonar. La incidencia de metástasis intratorácicas en ganglios linfáticos durante la cirugía de resección pulmonar por cáncer colorrectal es superior a la de otros cánceres epiteliales y oscila entre el 12 y el 44%. En estas series retrospectivas, las metástasis ganglionares mediastinales fueron un indicador negativo significativo para la supervivencia. Hamaji y cols. informaron los resultados de 319 pacientes sometidos a evaluación mediastinal durante la MP por CCR, con una supervivencia a 5 años del 48% en el grupo con ganglios mediastinales negativos y del 21% en el grupo con ganglios positivos. Si bien no existen estudios aleatorizados, la disección sistemática o muestreo de ganglios mediastinales en el momento de la resección pulmonar parece razonable. No está recomendada la linfadenectomía terapéutica, pero el relevamiento permite el establecimiento de expectativas con los pacientes en cuanto al pronóstico, determinar en el intraoperatorio utilidad de la resección pulmonar y después, si la terapia adyuvante es inminente o si se puede seguir una estrategia de observación en pacientes con muestreo ganglionar negativo.

### Margen quirúrgico adecuado

La recidiva local posoperatoria en el margen quirúrgico sigue siendo un problema importante que oscila entre el 4 y el 31% tras los procedimientos de MP.

La distancia del margen quirúrgico se reconoce como un punto crítico de la resección en cuña, que es el procedimiento más comúnmente realizado en el tratamiento de las metástasis pulmonares. En realidad, en la práctica clínica, el margen quirúrgico libre de tumor se comprueba macroscópicamente y, si es necesario, mediante exámenes histológicos de secciones congeladas. Aunque macroscópicamente el margen quirúrgico parece suficiente, alrededor del 10% de las resecciones pueden ser microscópicamente incompletas. Para prevenir la recurrencia local, V. W. Rusch aconsejó extirpar una cuña de parénquima pulmonar en forma de cono circunferencial alrededor del nódulo y tomar con ella un margen de 0,5-1,0 cm de tejido pulmonar normal en todas las direcciones. Sin embargo, se observaron aumentos significativos de la recidiva local en los casos de metástasis pulmonares reseçadas con una distancia del margen quirúrgico inferior a 7 mm. Se identificaron células cancerosas satélites, una fuente potencial de recidiva local, en el 99,7% de los nódulos situados a menos de 7,4 mm del tumor. Por lo tanto, varios autores sugieren un margen de 10 mm. Por este motivo, los tumores cercanos a estructuras broncovasculares pueden requerir resecciones anatómicas para obtener margen de seguridad.

### Experiencia en el Hospital Italiano de Buenos Aires

En nuestro centro, en el período comprendido entre julio de 2008 y junio de 2018, se operaron 138 pacientes por metástasis pulmonares; de ellos, 70 pacientes fueron excluidos debido a que presentaban tumores primitivos distintos del colorrectal. Finalmente, 68 pacientes fueron incluidos en el análisis. Se realizó un total de 99 cirugías en los 68 pacientes; en cuanto al abordaje quirúrgico de la cirugía inicial, 54 (79,4%) se operaron mediante toracotomía y 15 (21,7%) a través de VATS. Con una mediana de seguimiento de 38 meses (IQR 18-72) desde la cirugía de metástasis, la supervivencia

global fue 77% (IC 95%: 65-86%) y 55% (IC 95%: 40-68%) a los 2 y 5 años, respectivamente. Se realizó un análisis para identificar posibles factores asociados a progresión y supervivencia a largo plazo. En cuanto a la progresión luego del tratamiento quirúrgico, evidenciamos en el análisis univariado que la sincronidad de las metástasis ( $p = 0,011$ ), la afectación de más de un lóbulo ( $p = 0,007$ ) y la resección de más de 3 nódulos ( $p = 0,031$ ) son factores de riesgo con asociación estadísticamente significativa, pero sin significación estadística en el análisis multivariado.

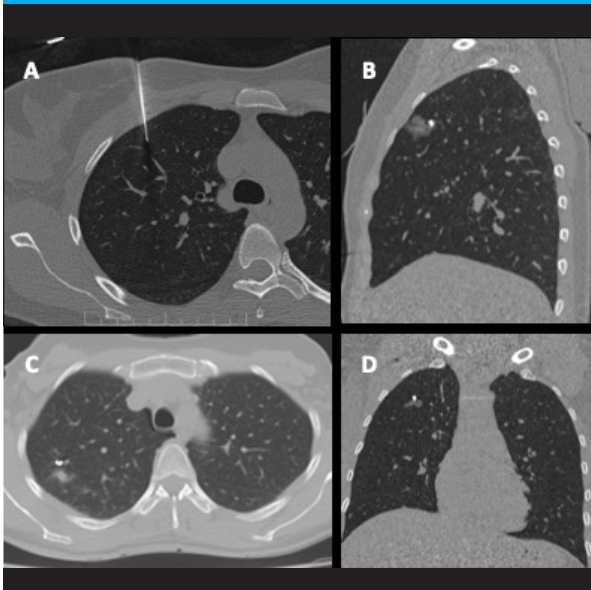
En cuanto a la supervivencia global, el hallazgo de lesiones en más de un lóbulo ( $p = 0,015$ ) y la resección de más de 3 nódulos ( $p = 0,011$ ) presentaron una asociación estadísticamente significativa tanto en el análisis univariado como en el multivariado con una menor supervivencia global.

En cuanto a la seguridad de los márgenes de resección, en nuestro centro utilizamos la marcación preoperatoria con microespiral (*microcoil*) guiada bajo tomografía computarizada de nódulos menores de 1 cm a 2 o más cm de la pleura visceral y certificación de margen adecuado  $> 1$  cm y verificación del plano intersegmentario en nódulos de mayor tamaño para determinar la extensión de la resección necesaria (1 o más segmentos). Desde octubre de 2017 hasta abril de 2023, hemos registrado 72 pacientes y 76 marcaciones mediante colocación de *coil*, con posterior resección pulmonar por VATS exitosa previa localización intraoperatoria de *coil* mediante radioscopia, con complicaciones postpunción únicamente grado I (Figs. 2 a 5).

### Metástasis pulmonares de cáncer no colorrectal

La mayor parte de la bibliografía sobre metastasectomía pulmonar está basada en la experiencia en cáncer colorrectal (CCR). Sin embargo, existen diversos tumores primarios con afinidad para diseminarse al pulmón: renal, osteosarcoma, mama, melanoma, tumores de cabeza y cuello. Para su tratamiento específico, suelen extrapolarse beneficios, indicaciones, evaluación preoperatoria y técnicas derivadas del manejo de metástasis de CCR.

■ FIGURA 2



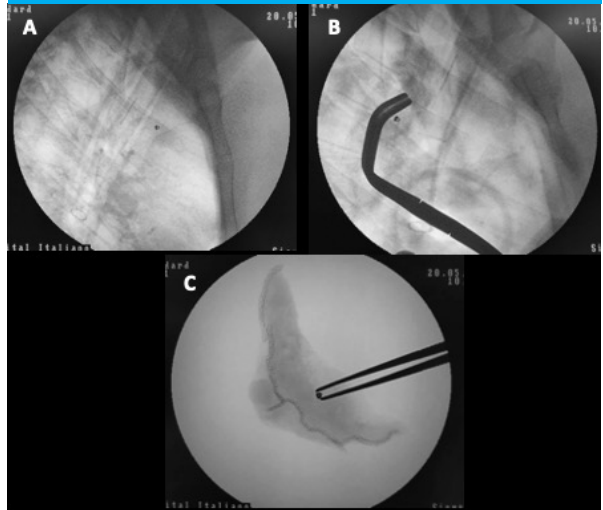
A: Procedimiento de colocación de *microcoil* guiado bajo tomografía. B: Visualización de la aguja y el *coil*. C y D: Imágenes axiales y coronales, donde se advierte el *coil*, próximo al tumor y una pequeña hemorragia pulmonar localizada tras el procedimiento

■ FIGURA 3



Disposición del paciente y los equipos de radioscopia y videotoroscopia dentro del quirófano

■ FIGURA 4



Procedimiento quirúrgico. A. Localización radioscópica intraoperatoria del *microcoil*. B. *Microcoil* sujetado con pinza Satinsky. C. Radiografía de la pieza quirúrgica correspondiente a la segmentectomía pulmonar atípica que contiene el *microcoil*

■ FIGURA 5



Pieza quirúrgica seccionada con *microcoil*

### Bibliografía

- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK, et al. NCCN Guidelines Insights: Colon Cancer, Version 2.2018. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(4):359-69.
- Buchler T. Microsatellite Instability and Metastatic Colorectal Cancer-A Clinical Perspective. Front Oncol. 2022;12:888181.
- Casiraghi M, De Pas T, Maisonneuve P, Brambilla D, Ciprandi B, Galetta D, et al. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases." J Thorac Oncol. 2011;6(8):1373-8.
- González M, Brunelli A, Szanto Z, Passani S, Falcoz PE. Report from the European Society of Thoracic Surgeons database 2019: current surgical practice and perioperative outcomes of pulmonary metastasectomy. Eur J Cardiothorac Surg. 2021;59(5):996-1003.
- González M, Gervaz P. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. Future Oncol. 2015;11(2 Suppl):31-3.
- Hamaji M, Cassivi SD, Shen KR, Allen MS, Nichols FC, Deschamps C, et al. Is lymph node dissection required in pulmonary metastasectomy for colorectal adenocarcinoma? Ann Thorac Surg. 2012;94(6):1796-800.
- Hou J, et al. Gene heterogeneity in metastasis of colorectal cancer to the lung. Semin Cell Dev Biol. 2017;64:58-64.
- Kanzaki R, Fukui E, Kanou T, Ose N, Funaki S, Minami M, et al. Preoperative evaluation and indications for pulmonary metastasectomy. J Thorac Dis. 2021;13(4):2590-602.
- Milošević M, Edwards J, Tsang D, Dunning J, Shackcloth M, Batchelor T, et al. Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer: updated analysis of 93 randomized patients-control survival is much better than previously assumed. Colorectal Dis. 2020;22(10):1314-24.
- Nelson DB, Tayob N, Mitchell KG, Correa AM, Hofstetter WL, Sepesi B, et al. Surgical margins and risk of local recurrence after wedge resection of colorectal pulmonary metastases. J Thorac Cardiovasc Surg. 2019;157(4):1648-55.
- Pfanschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of

- pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(1):324-38.
- Renaud S, Alifano M, Falcoz PE, Magdeleinat P, Santelmo N, Pagès O, et al. Does nodal status influence survival? Results of a 19-year systematic lymphadenectomy experience during lung metastasectomy of colorectal cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(4):482-7.
  - Rusch VW. Pulmonary metastasectomy. Current indications. *Chest.* 1995;107(6 Suppl):322S-331S.
  - Treasure T, Farewell V, Macbeth F, Batchelor T, Milošević M, King J, et al. The Pulmonary Metastasectomy in Colorectal Cancer cohort study: Analysis of case selection, risk factors and survival in a prospective observational study of 512 patients. *Colorectal Dis.* 2021;23(7):1793-803.
  - van Dorp M, Beck N, Steup WH, Schreurs WH. Surgical treatment of pulmonary metastases in the Netherlands: data from the Dutch Lung Cancer Audit for Surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(4):768-74.
  - Wang Z, Wang X, Yuan J, Zhang X, Zhou J, Lu M, et al. Survival Benefit of Palliative Local Treatments and Efficacy of Different Pharmacotherapies in Colorectal Cancer With Lung Metastasis: Results From a Large Retrospective Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(2):e233-55.
  - Welter S, Theegarten D, Trarbach T, Maletzki F, Stamatis G, Tötsch M. Safety distance in the resection of colorectal lung metastases: a prospective evaluation of satellite tumor cells with immunohistochemistry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(5):1218-22.

## Utilidad de la inteligencia artificial en el diagnóstico y tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo

Rodrigo A. Gasque y Emilio Quiñonez

*La mente que se abre a una nueva idea  
jamás volverá a su tamaño original.  
Oliver Wendell Holmes*

La inteligencia artificial (IA) puede definirse de manera general como el estudio y empleo de algoritmos y técnicas que permiten a las máquinas razonar e imitar funciones cognitivas humanas, tales como la resolución de problemas, el reconocimiento de patrones, objetos y palabras, así como la toma de decisiones. A partir de ahora y con fines didácticos, emplearemos como sinónimos las palabras "máquina" y "computadora"

Las raíces de la IA se encuentran en múltiples campos, que incluyen la robótica, la filosofía, la psicología, la lingüística y la estadística. A modo de introducción, gran parte de los desarrollos actuales en inteligencia artificial se han centrado en cuatro subcampos principales que se presentan a continuación:

- Aprendizaje automático (*machine learning, ML*): este subcampo se centra en el desarrollo de algoritmos y modelos que permiten a las máquinas reconocer, aprender y predecir patrones, así como realizar tareas específicas sin una programación explícita (a diferencia de los programas de computadora tradicionales). El ML es particularmente útil para identificar patrones sutiles en grandes conjuntos de datos, los cuales pueden ser imperceptibles para los seres humanos que llevan a cabo análisis manuales. Además, se apoya en técnicas que permiten establecer relaciones no lineales y efectos multivariados más complejos e indirectos que el análisis estadístico convencional.
- Procesamiento de lenguaje natural (*natural language processing, NLP*): es un subcampo que se centra en dotar a las máquinas con la capacidad de entender el lenguaje humano. Para lograr una comprensión del lenguaje equiparable a la humana, los sistemas de NLP han evolucionado más allá del simple reconocimiento de palabras, incorporando análisis semántico y sintáctico, así como la generación automática de texto.
- Redes neuronales artificiales (*artificial neural networks, ANN*): algunos autores han incluido este subcampo dentro del ML, ya que está inspirado en la estructura y funcionamiento del sistema nervioso biológico. Estas redes consisten en capas de nodos o unidades simples interconectadas, llamadas "neuronas artificiales", que colaboran para procesar información y llevar a cabo tareas específicas. Las ANN procesan señales donde cada conexión entre las neuronas tiene un peso que modula la contribución de una neurona a la siguiente. Durante el entrenamiento del modelo, estos pesos se ajustan mediante algoritmos de

aprendizaje, permitiendo que la red aprenda y reconozca patrones, clasifique datos y tome decisiones;

- Visión por computadora (*computer vision, CV*): este subcampo busca emular la capacidad humana para comprender imágenes y videos, permitiendo reconocer objetos y escenas mediante el uso de algoritmos y sistemas computacionales. La CV se aplica a una variedad de áreas, como la detección de patrones, el seguimiento de movimientos, el análisis de imágenes, la conducción autónoma y la realidad aumentada.

Este extenso abanico de funciones y herramientas ha posibilitado la integración de la IA en diversos aspectos de la vida humana, especialmente en el ámbito del cuidado de la salud. En la actualidad, múltiples líneas de investigación se están desarrollando para explorar la aplicabilidad de la IA en el campo de la cirugía, examinando sus posibles beneficios en la detección y tratamiento de diversas enfermedades.

Es ampliamente reconocido que el pronóstico desfavorable de los tumores malignos gastrointestinales se atribuye en gran medida a la presencia de metástasis en órganos distantes del sitio primario. En la actualidad, la enfermedad metastásica se contempla como un proceso sistémico y de múltiples etapas; el hígado, los ganglios linfáticos y el peritoneo son destinos frecuentes, seguidos por el pulmón y otros órganos. Tanto de manera conjunta como individual, estas metástasis representan la principal causa de muerte vinculada al cáncer del tubo digestivo.

Por consiguiente, el diagnóstico temprano y el tratamiento eficaz de estas metástasis son de vital importancia, ya que pueden cambiar radicalmente el pronóstico de la enfermedad y en consecuencia la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Es en este punto clave donde la utilidad de la IA florece y desempeña un papel protagónico.

A continuación, detallaremos las principales áreas de aplicación y desarrollo de la IA, acompañadas de la evidencia más reciente, en las diferentes etapas de la atención y cuidado de pacientes con metástasis del cáncer del tubo digestivo.

Para facilitar la lectura y comprensión de esta temática, hemos dividido las diferentes áreas de investigación en las siguientes secciones:

1. Evaluación del riesgo prequirúrgico
2. Diagnóstico preoperatorio y planificación quirúrgica
3. Toma de decisiones intraoperatorias

4. Determinación de patología e histología intraoperatoria
5. Aplicación en cirugía laparoscópica y mínimamente invasiva
6. Evaluación del riesgo posoperatorio
7. Robots autónomos e IA
8. Nanotecnología

### Evaluación del riesgo prequirúrgico

El ML (Fig. 1) ha demostrado su eficacia en la evaluación del riesgo prequirúrgico gracias a su capacidad para procesar rápidamente grandes cantidades de datos. Esto se logra mediante el análisis de variables clínicas y analíticas preoperatorias a través de modelos y algoritmos que intentan predecir la ocurrencia de complicaciones y mortalidad previas a un procedimiento quirúrgico, proporcionando recomendaciones individualizadas. Este análisis abarca desde datos simples y rutinarios hasta la interpretación de electrocardiogramas, la evaluación del desempeño cognitivo preoperatorio e incluso la "reinterpretación" de escalas de riesgo bien conocidas, como el ASA (American Society of Anesthesiologists) y el ACS-SRC (American College of Surgeons Surgical Risk Calculator). De esta forma, la IA también puede desarrollar estrategias para mitigar y disminuir la morbimortalidad inherente a estos procedimientos.

Como detallaremos en la próxima sección, recientemente se ha empleado en este campo el uso de la radiómica para estudiar la sarcopenia como factor pronóstico de supervivencia en pacientes con hepatocarcinoma y otros tumores hepáticos.

### Diagnóstico preoperatorio y planificación quirúrgica

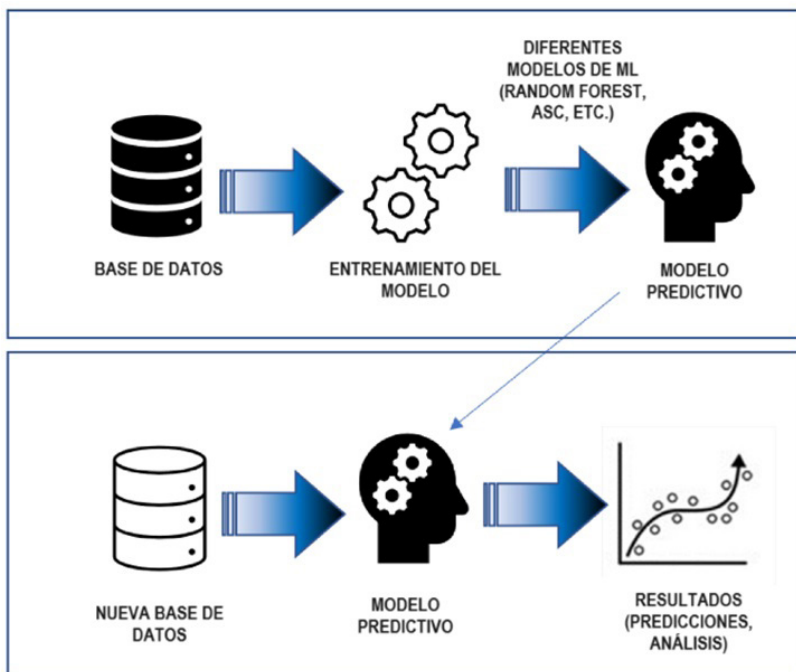
Los diferentes métodos de diagnóstico por imágenes se utilizan antes de la cirugía para brindar más información sobre la patología y la anatomía del paciente, lo cual es esencial para la planificación preoperatoria. En este contexto, los algoritmos de ML pueden utilizarse para mejorar la precisión diagnóstica del método y la toma de decisiones preoperatorias.

El uso del ML para evaluar tomografías computarizadas (TC) ha demostrado resultados comparables e incluso mejores en sensibilidad y especificidad diagnóstica en comparación con los médicos especialistas en diagnóstico por imágenes. Estos modelos pueden mejorarse aún más para proporcionar información sobre tumores específicos y variantes anatómicas.

Los avances en la interpretación algorítmica de imágenes médicas han dado lugar al surgimiento de la radiómica, un campo que implica el análisis de imágenes para proporcionar información sobre la fisiología o la patología de una enfermedad. En un estudio reciente de Bian y col. de Shanghai, China, se evaluó la presencia de metástasis ganglionares en 734 pacientes con adenocarcinoma ductal de páncreas mediante TC. Se aplicaron técnicas de ML y radiómica, obteniéndose áreas bajo la curva ROC de 0,91 y 0,81, respectivamente en contraposición del 0,65 obtenido por los especialistas en imágenes. De esta manera, las metástasis ganglionares predichas por los modelos de IA se asociaron con una peor supervivencia global ( $p = 0,004$ ).

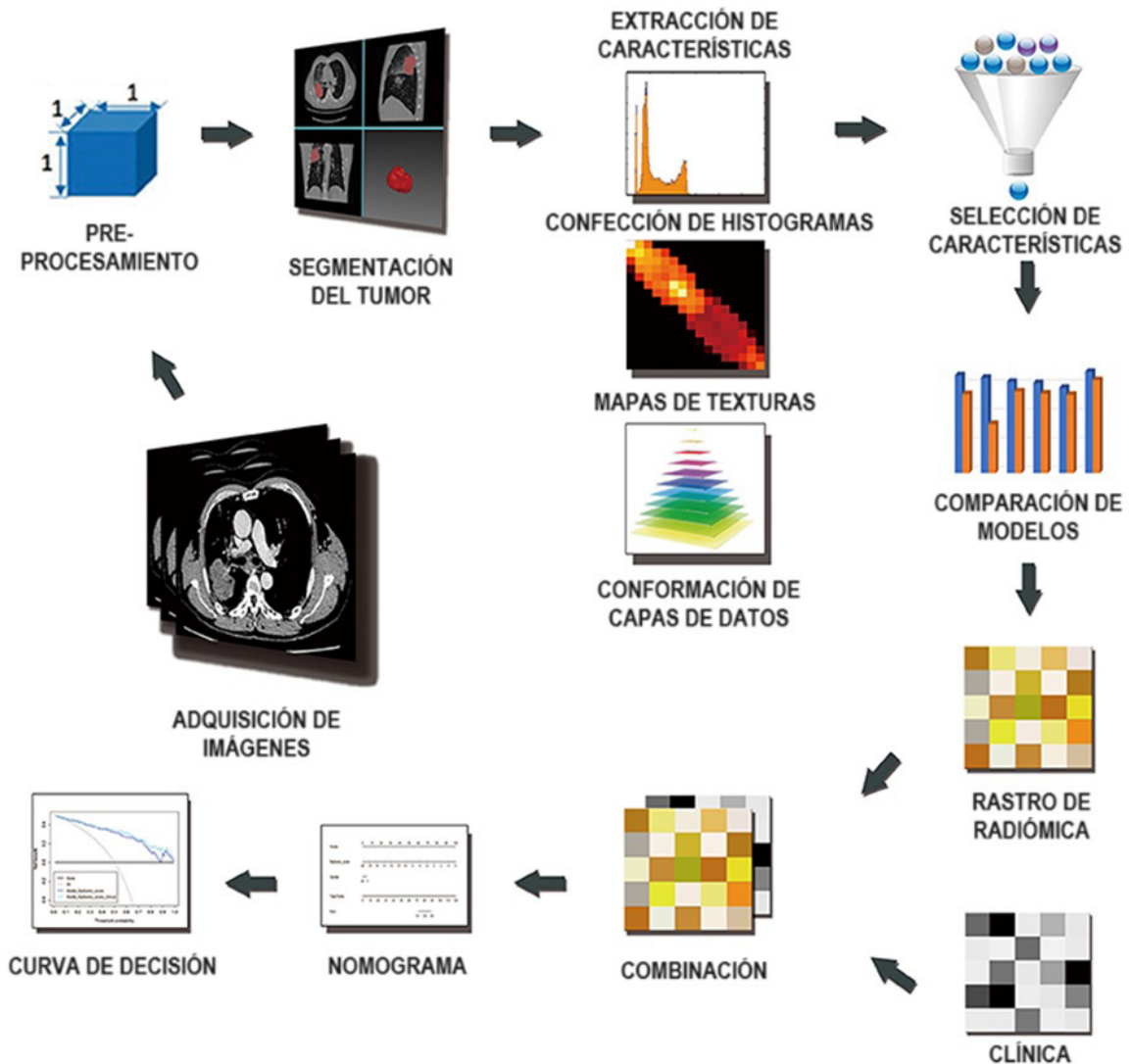
La radiómica (Fig. 2) contribuye con una capa adicional de análisis a la habilidad de los algoritmos de ML para interpretar imágenes médicas, demostrando

FIGURA 2



Esquema que representa el comportamiento genérico de los sistemas de ML (tomado y modificado de Tomanik E, et al. Machine-Learning-Based Digital Twins for Transient Vehicle Cycles and Their Potential for Predicting Fuel Consumption. Vehicles. 2023;5(2):583-604)

■ FIGURA 2



Esquema que representa el flujo de trabajo de la radiómica (tomado y modificado de Hong D, et al. Radiomics Signature as a Predictive Factor for EGFR Mutations in Advanced Lung Adenocarcinoma. Front Oncol. 2020; 10:28)

una oportunidad única en oncología quirúrgica, donde el análisis adecuado de la imagen puede estar asociado con diversos pronósticos. Las características utilizadas en radiómica incluyen el análisis de la intensidad de las señales y la distribución de estas. Debido a que los tumores benignos y malignos tienen diferentes microambientes celulares y expresan diferentes marcadores específicos, la radiómica aplicada a resonancia magnética nuclear (RMN) puede mejorar la capacidad de diferenciar tumores malignos o benignos del tejido normal. La evidencia sugiere que la radiómica puede diferenciar distintos subtipos de cáncer basados en el perfil molecular único y la apariencia resultante en las imágenes de cada subtipo. Por lo tanto, esta podría mejorar las tasas de supervivencia y recurrencia de la enfermedad a través de la identificación temprana de ella o de sus metástasis.

### Toma de decisiones intraoperatorias

Los algoritmos y enfoques de IA, capacitados para anticipar resultados y pronósticos en la fase preoperatoria, pueden ser de suma utilidad en la toma de decisiones intraoperatorias. Estos programas, entrenados con datos que abarcan desde signos vitales hasta electrocardiografía y pérdidas sanguíneas, se destacan como herramientas poderosas para reducir en tiempo real diversos factores de riesgo intraoperatorios. La IA, al analizar problemas críticos como la hipertensión o la hipotensión, hiperlactacidemia, hipoxemia o hemorragia masiva, puede disparar alertas que permitan al cirujano evitar efectos no deseados de su accionar. La navegación intraoperatoria ha experimentado una mejora sustancial gracias a tecnologías como las redes

neuronales artificiales convolucionales, la realidad aumentada y la proyección 3D sobre estructuras anatómicas. Este avance facilita, por ejemplo, el diagnóstico de metástasis hepáticas mediante ultrasonido intraoperatorio o la detección de metástasis ganglionares en el eje celíaco. Estas innovaciones amplían y mejoran (al mejor modo del concepto "human augmentation") de manera considerable las habilidades del cirujano.

En este contexto, los modelos de ML pueden identificar combinaciones específicas de parámetros asociadas con resultados desfavorables. Este enfoque no solo contribuye a la mejora del desempeño quirúrgico, sino también desempeña un papel crucial en la prevención de complicaciones al señalar oportunidades para intervenciones tempranas. La colaboración entre la experiencia médica y la IA redefine la toma de decisiones intraoperatorias, optimizando el proceso y mejorando los resultados posoperatorios.

**Determinación de patología e histología intraoperatoria**

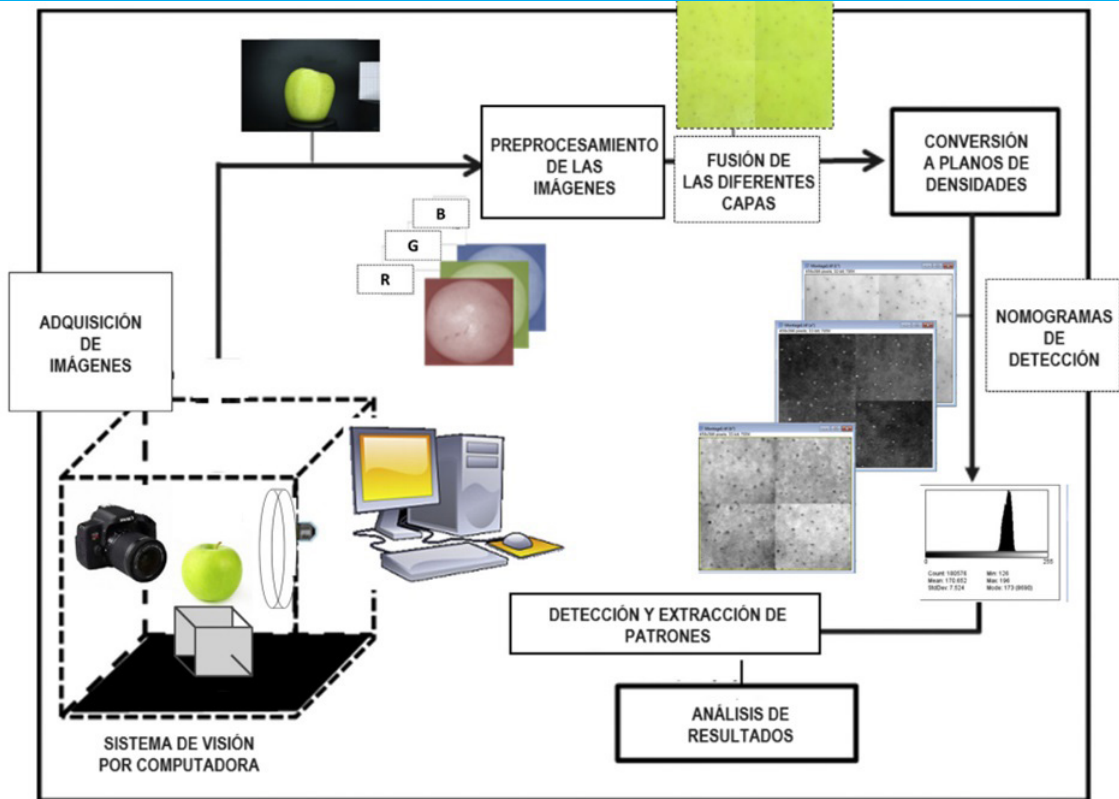
Como se mencionó en la introducción, uno de los campos de la IA que ha suscitado un interés particular en los últimos años es la "visión por computadora" (Fig. 3). Esta disciplina abarca la utilización de la IA

para interpretar imágenes radiológicas y llevar a cabo análisis histológicos intraoperatorios. El procedimiento estándar para analizar muestras de patología intraoperatoria implica la extirpación de una parte del tumor o ganglio y su traslado al laboratorio para su preparación e interpretación por un médico patólogo. Este proceso, que puede prolongarse considerablemente o incluso no estar disponible, extiende la duración del procedimiento quirúrgico y no está exento de errores de interpretación que dificultan un diagnóstico certero y oportuno.

La aplicación de algoritmos de visión por computadora en cirugía puede extenderse para incluir la caracterización de patrones histológicos o moleculares. Para llevar a cabo esto se ha utilizado la espectroscopia Raman para determinar la huella molecular de las muestras. Esto permite, por ejemplo, distinguir tejidos en función de su composición química específica.

Dicho método ha sido empleado en el diagnóstico de metástasis peritoneales de cáncer gástrico, logrando una sensibilidad del 81,5% y una especificidad del 84,9% en comparación con el análisis realizado por médicos especialistas (AUC [área debajo de la curva] 0,85 con un tiempo promedio de análisis de 20 minutos por paciente). Este también se ha utilizado en el diagnóstico de metástasis ganglionares en muestras de congelación intraoperatoria combinada con redes

■ FIGURA 3



Esquema que representa el flujo de trabajo de la visión por computadora. (Tomado y modificado de Cárdenas-Pérez S, et al. Evaluation of the ripening stages of apple by means of computer vision system. Biosystems Engineering, 2017;159:46-58)

neuronales artificiales convolucionales. Utilizando la técnica de imagen digital de todo el preparado (*Whole Slide Imaging*, una tecnología que permite escanear y archivar preparados histológicos en alta resolución), se ha logrado una precisión diagnóstica de hasta AUC 0,943435. Además, la combinación de redes neuronales artificiales convolucionales y la visión por computadora ha sido de utilidad para el diagnóstico de colangiocarcinoma perihiliar de manera intraoperatoria.

### Aplicación en cirugía laparoscópica y mínimamente invasiva

Además de ayudar en las resecciones tumorales, la CV tendrá un impacto en muchos otros aspectos de la cirugía, especialmente con la creciente implementación de la cirugía mínimamente invasiva y robótica.

En el futuro, los algoritmos de procesamiento de imágenes en cirugía podrían operar en tiempo real, analizando videos capturados durante el procedimiento y ofreciendo a los cirujanos una extensa variedad de información adicional, estructurada y potencialmente aplicable. Un ejemplo concreto de su utilidad sería la mejora de las imágenes obtenidas mediante laparoscopia. Esto se vuelve crucial debido a desafíos como la iluminación no uniforme o deficiente, la presencia de superficies y sustancias que absorben la luz (como la sangre), así como otras condiciones que disminuyen la visibilidad. Estos factores pueden conducir a un aumento del riesgo quirúrgico y a una disminución de la eficiencia del equipo quirúrgico. En este sentido, los algoritmos de visión por computadora pueden desempeñar un papel clave en mitigar tales problemas, mejorando la calidad visual y contribuyendo así a una cirugía más segura y eficaz. Estas aplicaciones tienen el potencial de mejorar significativamente la facilidad de uso de la laparoscopia durante la cirugía, disminuyendo el riesgo

de interpretar erróneamente la anatomía y potencialmente disminuir los tiempos quirúrgicos.

La IA, especialmente el ML, también desempeña un papel protagónico en los sistemas de navegación y realidad aumentada (Fig. 4), guiando al cirujano en cirugías oncológicas o ayudando a detectar ganglios linfáticos potencialmente comprometidos por tumor.

### Evaluación del riesgo posoperatorio

Después de realizar un procedimiento, el cirujano debe ser capaz de clasificar a los pacientes según la probabilidad de ocurrencia de complicaciones posoperatorias. Los pacientes de alto riesgo clasificados de manera incorrecta pueden ser internados en salas generales, lo que limitaría la frecuencia de las evaluaciones de los pacientes y daría lugar a tasas más altas de morbilidad y mortalidad. Loftus y cols. lograron desarrollar un modelo de inteligencia artificial capaz de utilizar datos de laboratorios preoperatorios y perioperatorios, signos vitales y variables de anestesia intraoperatoria (como la fracción inspirada de oxígeno [FiO<sub>2</sub>] intraoperatoria) para identificar a los pacientes con riesgo de complicaciones posoperatorias. En el futuro, tecnologías similares podrían integrarse en la historia clínica electrónica y enviar alertas móviles a los médicos, permitiendo ajustes más rápidos en la atención al paciente.

### Robots autónomos e IA

Si bien las aplicaciones previamente mencionadas de IA/ML mejorarán significativamente los resultados quirúrgicos, las aplicaciones más impactantes de la IA implicarán el desarrollo de robots autónomos que puedan expandir estos algoritmos. La autonomía

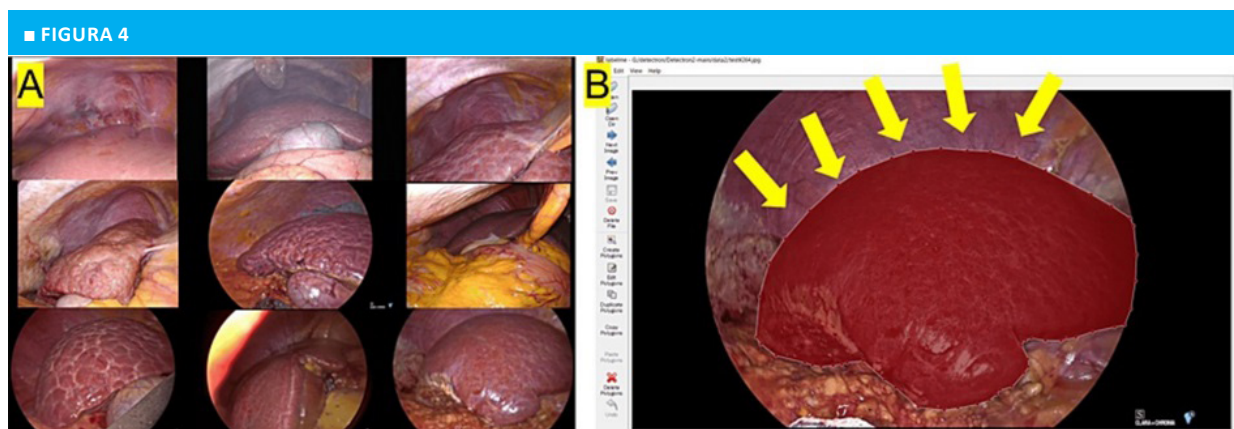


FIGURA 4 Sistema de navegación intraoperatoria por realidad aumentada. A: Se extrajeron un total de 380 imágenes de videos de cirugías hepáticas laparoscópicas. B: Las siluetas del hígado en todas las imágenes fueron anotadas por cirujanos experimentados utilizando la herramienta LabelMe®. Las flechas amarillas indican el borde de resección en las imágenes (extraído de Kasai M, et al. Laparoscopic Projection Mapping of the Liver Portal Segment, Based on Augmented Reality Combined with Artificial Intelligence, for Laparoscopic Anatomical Liver Resection. *Cureus*. 2023;15(11):e48450)

del robot puede clasificarse según la necesidad de intervención humana en la función de este. Dentro de la escala propuesta: un 0 denota una máquina que no tiene autonomía inherente y, en cambio, es completamente controlada por el operador; un 1 representa un robot que el operador controla, pero proporciona algún grado de asistencia, y del 2 al 5 representan niveles variables de autonomía; un 5 representa la "verdadera autonomía" de la máquina sin necesidad de intervención humana. Actualmente, la mayoría de las máquinas quirúrgicas se clasifican en el nivel 0 o 1, con máquinas como el sistema quirúrgico Da Vinci® y sistemas endoscópicos robóticos que se ubican claramente en estas categorías. Se han descrito aplicaciones de robots automatizados de nivel 2 que pueden realizar suturas de manera autónoma. En la etapa actual, los autómatas están limitados a tareas simples, aunque existen investigaciones para desarrollar máquinas que puedan realizar tareas más complejas de manera independiente. Algunos experimentos utilizando tejido fantasma han mostrado éxito al utilizar robots autónomos para resear tejido anormal o realizar anastomosis de intestino delgado. Aun así, estos estudios de prueba de concepto muestran que los robots autónomos de nivel superior podrían surgir más pronto de lo que parece. Estos robots integrarían múltiples modalidades sensoriales, desde la visión por computadora hasta la sensación táctil y la información propioceptiva o auditiva.

### Nanotecnología

La selectividad de las nanopartículas también puede aprovecharse para la terapia de ablación dirigida contra ciertos tipos de cáncer. Por ejemplo, se utilizaron nanopartículas sintéticas de lipoproteína de alta densidad para facilitar la entrega de agentes ablativos fototérmicos a células de hepatocarcinoma en modelos murinos, reduciendo la carga tumoral y estimulando la respuesta inmunitaria local. Tecnologías similares podrían aplicarse a otras técnicas de ablación, incluyendo radiación, crioterapia y electroporación, en una amplia variedad de cánceres. Además de su uso en oncología quirúrgica, la nanotecnología puede permitir a los cirujanos operar a escala nanométrica. La microscopía de fuerza atómica (AFM, por sus siglas en inglés) podría ser parte integral de la nanocirugía en el futuro.

### Limitaciones de la IA

Como ocurre con cualquier nueva tecnología, la IA y cada uno de sus subcampos pueden estar expuestos a expectativas no realistas generadas por los medios de comunicación masivos, lo que puede llevar a una gran decepción y desilusión. La IA no es una "panacea" ni una "solución milagrosa" que pueda

proporcionar respuestas a todas nuestras preguntas. De hecho, existen casos en los que los métodos analíticos tradicionales han superado al ML e incluso situaciones en las que, al utilizar ML, no se han mejorado los resultados. Al igual que con cualquier empresa científica, el rendimiento y la utilidad de la IA dependen de si se está formulando la pregunta correcta y si se cuenta con los datos adecuados para responder a esa pregunta. La construcción de protocolos de ML depende de grandes cantidades de datos para crear algoritmos generalizables. Tanto los conjuntos de datos de entrenamiento como los de prueba aún requieren anotaciones, mano de obra y tiempo. Además, los algoritmos de ML identifican patrones a partir de variables sin interpretación o análisis crítico y pueden estar propensos a sesgos dentro del conjunto de datos. En algunos casos, ciertos cambios mínimos o fluctuaciones en los datos de entrada pueden afectar drásticamente la salida del modelo. Del mismo modo, datos deficientes, como baja calidad de video o imagen, pueden tener efectos perjudiciales en la calidad del modelo. Además, en los modelos de NLP existe el riesgo de alucinación o alucinación artificial (también llamada confabulación o delirio) donde se genera una respuesta segura que no parece estar justificada por sus datos de entrada o entrenamiento.

Las preocupaciones éticas en torno al uso de la IA se centran en la supervisión y la responsabilidad. Es importante que la IA sea probada y verificada antes de su uso clínico real, pero actualmente no hay un organismo rector ni un proceso de aprobación para revisar los algoritmos de ML en la atención clínica, y mucho menos para la cirugía autónoma. Esto es especialmente importante debido al efecto de la "caja negra", que prevalece en particular en los algoritmos de aprendizaje profundo. Debido a la existencia de capas "ocultas" en las redes neuronales de aprendizaje profundo, a menudo no queda del todo claro cómo el modelo de IA llega a su resultado, y esto puede limitar la confianza que los médicos y los pacientes depositan en las recomendaciones hechas por estos algoritmos. Sin entidades que revisen dichos algoritmos, la IA seguirá siendo principalmente experimental. Hay muchas preocupaciones legales con respecto al uso de la IA en cirugía. Una de las preocupaciones más destacadas entre los médicos es la responsabilidad y confidencialidad. Actualmente, casi no hay jurisprudencia sobre la legalidad de la IA en entornos clínicos. Igualmente, a mediados de diciembre del año 2023, la Unión Europea ha conseguido su objetivo de ser la primera región del mundo que se dotará de una ley integral para regular la IA. Por lo tanto, las entidades legales deben establecer cómo se maneja la negligencia médica y la responsabilidad si hay complicaciones debido al uso de la IA. Finalmente, en casos donde los datos se almacenan en la nube o en casos donde los datos se obtienen de fuentes múltiples, puede haber preocupaciones sobre la privacidad de los datos. Así, con cada aplicación de la IA, los términos deben delinear

claramente términos médico-legales, quién es dueño de los datos cargados y cómo se pueden monetizar los modelos.

### Implicaciones para el cirujano

Aunque existen barreras importantes que deben abordarse antes de que la IA pueda implementarse de manera más amplia en la atención directa al paciente, es evidente cuán poderosa puede ser para encontrar patrones y facilitar o dirigir la atención médica en el futuro. Aunque algunos cirujanos pueden estar preocupados por la posibilidad de que la IA reemplace oportunidades laborales en el futuro, se debería ver a la IA como una herramienta dinámica para mejorar las habilidades de los cirujanos y brindar una atención óptima al paciente. Los algoritmos de IA en el futuro cercano mejorarán potencialmente el diagnóstico de enfermedades y mejorarán la predicción de complicaciones. Estos algoritmos pueden consolidar vastas cantidades de datos, más de los que cualquier cirujano podría procesar razonablemente de manera cognitiva, y, por lo tanto, pueden ser ideales para ayudar a los cirujanos a identificar pacientes en riesgo de ciertas complicaciones, haciendo que las cirugías sean más seguras. Cuando se aproveche adecuadamente, la IA ayudará a reducir la carga cognitiva y permitirá a los cirujanos centrarse más en aspectos cruciales de la atención al paciente. La IA puede mejorar muchos aspectos de esta, pero las máquinas no pueden reemplazar el aspecto humano de la medicina y la cirugía.

Aunque la IA permitirá analizar conjuntos de datos masivos y encontrar patrones que anteriormente se habrían pasado por alto, la IA no disminuye ni anula la necesidad de la interacción humana y la relación cirujano-paciente. La relación cirujano-paciente sigue siendo un aspecto esencial de la atención y es vital para ganar la confianza del paciente. Dada la naturaleza compleja de los algoritmos de ML es posible que los pacientes no estén dispuestos a confiar en las recomendaciones de

la IA, especialmente en el futuro cercano. Por lo tanto, los cirujanos seguirán siendo fundamentales en la atención a los pacientes y pueden servir como defensores de los muchos usos de la IA en el futuro. Aunque los cirujanos en el futuro puedan utilizar la IA para mejorar el diagnóstico, la gestión médica y los procedimientos quirúrgicos, es fundamental que no confíen únicamente en estos algoritmos. La dependencia exclusiva de la IA puede llevar a la "desprofesionalización" y derivar en la omisión de errores cometidos por estos algoritmos.

Finalmente, aunque la IA/ML puede ayudar a mejorar muchos otros aspectos y facetas de la atención al paciente, es de vital importancia recordar que es muy probable que los cirujanos sean finalmente los responsables de interpretar los patrones identificados por la IA y determinar el papel y uso de estos. Por lo tanto, es vital que los cirujanos trabajen con científicos de datos y expertos en aprendizaje automático. La IA tiene el potencial de ser una herramienta poderosa, pero solo será tan útil como los cirujanos que la utilicen.

### Conclusiones

La IA tiene el potencial de mejorar el diagnóstico de enfermedades, asistir a los cirujanos en la identificación de pacientes en riesgo de complicaciones y facilitar la realización de cirugías mínimamente invasivas. A pesar de los posibles beneficios, la implementación actual de la IA se ve restringida por la necesidad de grandes cantidades de datos, inquietudes sobre la integridad de los datos de entrada y consideraciones éticas y legales. Es imperativo que los cirujanos aborden estos problemas y desempeñen un papel activo en determinar las mejores formas de implementar la IA para optimizar la atención al paciente.

**Agradecimientos:** *Nuestro agradecimiento a los "chatbots" ChatGPT 4.0® (OpenAI) y Perplexity AI® por su valiosa contribución en la redacción de este texto. Su asistencia ha sido fundamental para mejorar la calidad y claridad de la información expuesta, facilitando y enriqueciendo el proceso creativo.*

### Bibliografía

- Amin A, Cardoso S, Suyambu J, et al. Future of Artificial Intelligence in Surgery: A Narrative Review. *Cureus*. 2024;16(1):e51631.
- Bahl M, Barzilay R, Yedidia AB, Locascio NJ, Yu L, Lehman CD. High-risk breast lesions: A machine learning model to predict pathologic upgrade and reduce unnecessary surgical excision. *Radiology*. 2018;286(3):810-8.
- Barash Y, Klang E, Lux A, Konen E, Horesh N, Pery R, et al. Artificial intelligence for identification of focal lesions in intraoperative liver ultrasonography. *Langenbeck's Arch Surg*. 2022;407(8):3553-60.
- Bari H, Wadhvani S, Dasari BV. Role of artificial intelligence in hepatobiliary and pancreatic surgery. *World Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2021;13(1):7.
- Bian Y, et al. Artificial intelligence to predict lymph node metastasis at CT in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Radiology*. 2023;306(1):160-9.
- Bihorac A, Ozrazgat-Baslanti T, Ebadi A, Motaei A, Madkour M, Pardalos PM, et al. MySurgeryRisk: Development and Validation of a Machine-learning Risk Algorithm for Major Complications and Death After Surgery. *Ann Surg*. 2019;269(4):652-62.
- Buchanan BG. A (very) brief history of artificial intelligence. *AI Magazine*. 2005;26(4):53.
- Chang F-C, et al. Magnetic resonance radiomics features and prognosticators in different molecular subtypes of pediatric Medulloblastoma. *PLoS One*. 2021;16(7):e0255500.
- Chen JL, Gurski RR, Takahashi K, Andersson R. Gastrointestinal cancer metastasis. *Gastroenterol Res Pract*. 2012;2012:415498.
- Chen X, Wu Z, He Y, Hao Z, Wang Q, Zhou K, et al. Accurate and Rapid Detection of Peritoneal Metastasis from Gastric Cancer by AI-Assisted Stimulated Raman Molecular Cytology. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(21):e2300961.
- Choti MA, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002;235(6):759.
- Cui X, et al. Performance of a deep learning-based lung nodule detection system as an alternative reader in a Chinese lung cancer

- screening program. *Eur J Radiol.* 2022;146:110068.
- Cutillo CM, et al. Machine intelligence in healthcare—Perspectives on trustworthiness, explainability, usability, and transparency. *NPJ Digital Medicine.* 2020;3(1):47.
  - Daoust F, et al. Handheld macroscopic Raman spectroscopy imaging instrument for machine-learning-based molecular tissue margins characterization. *J Biomed Opt.* 2021;26(2):022911.
  - Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation.* 2015;132(20):1920-30.
  - European Commission. "Proposal for a Regulation of the European Parliament and of the Council Laying Down Harmonised Rules on Artificial Intelligence (Artificial Intelligence Act) and Amending Certain Union Legislative Acts." EUR-Lex, 21 Apr. 2021.
  - Fairchild AT, et al. A deep learning-based computer aided detection (CAD) system for difficult-to-detect brain metastases. *Int J Radiat Oncol.* 2023;115(3):779-793.
  - Forte JC, et al. Comparison of machine learning models including preoperative, intraoperative, and postoperative data and mortality after cardiac surgery. *JAMA Network Open.* 2022;5(10):e2237970-e2237970.
  - Gumbs AA, et al. Artificial intelligence surgery: How do we get to autonomous actions in surgery? *Sensors.* 2021;21(16):5526.
  - Hashimoto DA, Rosman G, Rus D, Meireles OR. Artificial Intelligence in Surgery: Promises and Perils. *Ann Surg.* 2018;268(1):70-6.
  - Hashimoto DA, Witkowski E, Gao L, Meireles O, Rosman G. Artificial intelligence in anesthesiology: Current techniques, clinical applications, and limitations. *Anesthesiology.* 2020;132(2):379-94.
  - Hassan AM, Rajesh A, Asaad M, Nelson JA, Coert JH, Mehrara BJ, Butler CE. Artificial Intelligence and Machine Learning in Prediction of Surgical Complications: Current State, Applications, and Implications. *Ann Surg.* 2023;89(1):25-30.
  - Hollon TC, et al. Near real-time intraoperative brain tumor diagnosis using stimulated Raman histology and deep neural networks. *Nature Medicine.* 2020;26(1):52-8.
  - Hoyer DP, Ting S, Rogacka N, Koitka S, Hosch R, Flaschel N, et al. AI-based digital histopathology for perihilar cholangiocarcinoma: A step, not a jump. *J Pathol Inform.* 2023;15:100345.
  - Hu D, Gong Y, Seibel EJ, Sekhar LN, Hannaford B. Semi-autonomous image-guided brain tumour resection using an integrated robotic system: A bench-top study. *Int J Med Robot Comp.* 2018;14(1):e1872
  - Kim YG, Kim S, Cho CE, Song IH, Lee HJ, Ahn S, et al. Effectiveness of transfer learning for enhancing tumor classification with a convolutional neural network on frozen sections. *Sci Rep.* 2020;10(1):21899.
  - Koçak B, Durmaz EŞ, Ateş E, Kılıçkesmez Ö. Radiomics with artificial intelligence: A practical guide for beginners. *Diagn Interv Radiol.* 2019;25(6):485.
  - Kumar S, Singhal P, Krovi VN. Computer-vision-based decision support in surgical robotics. *IEEE Design & Test.* 2015;32(5):89-97.
  - Laessig MA, et al. Potential implementations of blockchain technology in patient safety: A high-level overview. In: *Blockchain in Healthcare: From Disruption to Integration.* Cham, Switzerland: Springer; 2023. pp. 117-40.
  - Lee SM, et al. Development and validation of a prediction model for need for massive transfusion during surgery using intraoperative hemodynamic monitoring data. *JAMA Network Open.* 2022;5(12):e2246637-e2246637.
  - Lee, RY, et al. 'Artificial Intelligence in Surgery, Surgical Subspecialties, and Related Disciplines'. *Artificial Intelligence, IntechOpen,* 13 Dec. 2023.
  - Li X, Shi Y. Computer vision imaging based on artificial intelligence. In: *2018 International Conference on Virtual Reality and Intelligent Systems (ICVRIS).* Hunan, China: IEEE; 2018. pp. 22-5.
  - Liu Z, Wu Y, Khan AA, Lun LU, Wang J, Chen J, et al. Deep learning-based radiomics allows for a more accurate assessment of sarcopenia as a prognostic factor in hepatocellular carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2024;25(1):83-90.
  - Loftus TJ, et al. Artificial intelligence and surgical decision-making. *JAMA Surgery.* 2020;155(2):148-58.
  - Loftus TJ, et al. Association of postoperative undertriage to hospital wards with mortality and morbidity. *JAMA Network Open.* 2021;4(11):e2131669-e2131669
  - Loftus TJ, Upchurch GR, Bihorac A. Use of artificial intelligence to represent emergent systems and augment surgical decision-making. *JAMA Surgery.* 2019;154(9):791-2.
  - Myers TG, Ramkumar PN, Ricciardi BF, Urish KL, Kipper J, Ketonis C. Artificial intelligence and orthopaedics: An introduction for clinicians. *J Bone Joint Surg Am.* 2020;102(9):830.
  - Nadkarni PM, Ohno-Machado L, Chapman WW. Natural language processing: an introduction. *Journal of the American Medical Informatics Association.* 2011;18(5):544-51.
  - Ouyang D, Theurer J, Stein NR, Hughes JW, Elias P, He B, et al. Electrocardiographic deep learning for predicting post-procedural mortality: a model development and validation study. *Lancet Digit Health.* 2024;6(1):e70-e78.
  - Pecqueux M, et al. The use and future perspective of artificial intelligence—A survey among German surgeons. *Frontiers in Public Health.* 2022;10:982335.
  - Price WN, Gerke S, Cohen IG. Potential liability for physicians using artificial intelligence. *JAMA.* 2019;322(18):1765-6.
  - Rampat R, et al. Artificial intelligence in cornea, refractive surgery, and cataract: Basic principles, clinical applications, and future directions. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology (Philadelphia, Pa.).* 2021;10(3):268.
  - Ren Y, et al. Performance of a machine learning algorithm using electronic health record data to predict postoperative complications and report on a mobile platform. *JAMA Network Open.* 2022;5(5):e2211973-e2211973.
  - Ruiz-Fernández D, Galiana-Merino JJ, de Ramón-Fernández A, Vives-Boix V, Enríquez-Buendía P. A dcp-based method for improving laparoscopic images. *J Med Syst.* 2020;44:1-9.
  - Saeidi H, et al. Autonomous robotic laparoscopic surgery for intestinal anastomosis. *Science Robotics.* 2022;7(62):eabj2908.
  - Savage N. How AI is improving cancer diagnostics. *Nature.* 2020;579(7800):S14-S16.
  - Shademan A, Decker RS, Opfermann JD, Leonard S, Krieger A, Kim PC. Supervised autonomous robotic soft tissue surgery. *Sci Transl Med.* 2016;8(337):337ra64.
  - Shahian DM, et al. Predictors of long-term survival after coronary artery bypass grafting surgery: Results from the Society of Thoracic Surgeons adult cardiac surgery database (the ASCERT study). *Circulation.* 2012;125(12):1491-500.
  - Shur JD, et al. Radiomics in oncology: A practical guide. *Radiographics.* 2021;41(6):1717-32.
  - Sica M, Piazzolla P, Amparore D, Verri P, De Cillis S, Piramide F, et al. 3D Model Artificial Intelligence-Guided Automatic Augmented Reality Images during Robotic Partial Nephrectomy. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(22):3454.
  - Szeliski R. *Computer vision: algorithms and applications.* Springer Science & Business Media; 2010.
  - Tapia J, Knoop E, Mutný M, Otaduy MA, Bächer M. Makesense: Automated sensor design for proprioceptive soft robots. *Soft Robot.* 2020;7(3):332-45
  - Voulodimos A, Doulamis N, Doulamis A, Protopapadakis E. Deep learning for computer vision: A brief review. *Comput Intel Neurosc.* 2018;2018:7068349.
  - Wang J, et al. Hepatocellular carcinoma growth retardation and PD-1 blockade therapy potentiation with synthetic high-density lipoprotein. *Nano Letters.* 2019;19(8):5266-76.
  - Wang K, et al. Combination of ablation and immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Where we are and where to go. *Front Immunol.* 2021;12:792781.
  - Wendler T, van Leeuwen FWB, Navab N, van Oosterom MN. How molecular imaging will enable robotic precision surgery : The role of artificial intelligence, augmented reality, and navigation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(13):4201-24.
  - Xia W, Chen E, Pautler S, Peters T. Laparoscopic image enhancement based on distributed retinex optimization with refined information fusion. *Neurocomputing.* 2022;483:460-73.
  - Xie X, Li J, Zhong Y, Fang Z, Feng Y, Chen C, Zou J, Si Y. A risk prediction model based on machine learning for postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with non-cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res.* 2023;35(12):2951-60.
  - Yang G-Z, et al. Medical robotics—Regulatory, ethical, and legal considerations for increasing levels of autonomy. *Science Robotics.* 2017;2:eaam8638.

## Encuesta nacional

Emilio Quiñonez y Martín de Santibañes

**Quando creíamos que teníamos todas las respuestas, de pronto, cambiaron todas las preguntas.**

Mario Benedetti

Una encuesta hecha a profesionales de la salud puede tener un valor significativo en el ámbito científico, ya que puede proporcionar datos empíricos sobre actitudes, conocimientos o prácticas dentro de un campo específico. Al recopilar información directamente de colegas con experiencia en el tema de estudio, se pueden obtener percepciones valiosas que pueden contribuir al avance del conocimiento en esa área.

Sin embargo, cuando se envían encuestas por correo electrónico y la participación es voluntaria, existen limitaciones importantes que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, la tasa de respuesta puede ser baja, lo que podría introducir sesgos en los resultados al no representar de manera equitativa a toda la población objetivo. Aquellos que deciden participar podrían tener características diferentes de aquellos que optan por no hacerlo, lo que afectaría la validez de los resultados.

Además, al depender de la autoidentificación y el autoinforme de los participantes, existe la posibilidad de sesgos de percepción y de memoria que podrían distorsionar los datos recopilados. Sin un control directo sobre las condiciones en las que se completan las encuestas, como ocurre en un entorno controlado de investigación, se incrementa el riesgo de errores metodológicos y manipulaciones no intencionadas en las respuestas.

En resumen, si bien las encuestas a profesionales pueden tener un valor científico significativo al proporcionar información directa de colegas con experiencia en un tema específico, la metodología utilizada, como el envío por correo electrónico y la participación voluntaria, puede introducir limitaciones importantes en la validez y la fiabilidad de los resultados obtenidos. Es fundamental ser consciente de estas limitaciones al interpretar y generalizar los hallazgos derivados de encuestas con tales características.

Se llevó a cabo una encuesta mediante correo electrónico por parte de la Asociación Argentina de Cirugía y a través de plataformas de redes sociales; se obtuvo un total de 324 respuestas. Del total de participantes, el 25,9% correspondió a profesionales de edades comprendidas entre los 30 y 40 años, el 29,9% en el rango de 40-50 años, y el 23,5% en el rango de 50-60 años. En relación con el género, el 81,5% de los encuestados fueron del sexo masculino. Con referencia al ámbito de práctica asistencial, el 53,7% indicó desempeñarse tanto en el sector público como en el sector privado.

Con respecto a la distribución geográfica de los participantes, el 57,1% pertenecía a centros ubicados en localidades con una población superior a 500 000 habitantes, mientras que el 28,4% provenía de ciudades grandes, donde la población superaba los 100 000 habitantes. El 87,7% de los encuestados eran miembros de la Asociación Argentina de Cirugía. En cuanto a su formación académica, la mayoría había completado la residencia en cirugía general, seguido por un 25,6% que había realizado residencias o *fellowships* completos en cirugía hepatobiliopancreática (HPB).

En relación con la participación en ateneos sobre el manejo multidisciplinario de patologías digestivas, el 66,4% afirmó llevar a cabo estas actividades en sus servicios. En cuanto al volumen de casos, el 43,2% de los participantes realizaban entre 20 y 50 resecciones de colon al año, mientras que el 25,6% realizaba menos de 20 resecciones anuales.

En cuanto a la realización de resecciones hepáticas por metástasis, el 33,3% de los encuestados realizaba menos de 10 procedimientos al año, y el 36,9% indicó no realizar ninguna resección hepática por metástasis. Respecto de la conducta frente a una metástasis hepática de origen en el tubo digestivo, el 61,7% presentaba el caso en ateneos multidisciplinarios y el 13,6% realizaba interconsultas con el Servicio de Oncología.

En relación con la experiencia en el manejo de metástasis en otros órganos distintos del hígado en pacientes con cáncer del tubo digestivo, el 37% afirmó tener experiencia en metástasis pulmonares, seguido por un 26,5% en órganos retroperitoneales y un 23,85% en otras localizaciones.

En cuanto a la percepción sobre los avances técnicos más relevantes de los últimos 10 años en relación con las resecciones hepáticas para el tratamiento de metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 25,6% consideró que la cirugía ahorradora de parénquima era la más importante, seguida por un 19,4% que mencionó las ablaciones de tumores con técnicas percutáneas y otro 19,4% que mencionó la cirugía mínimamente invasiva, ya sea laparoscópica, robótica o de formato híbrido.

En relación con la formación en estas técnicas antes del año 2010, el 35,6% indicó haber realizado rotaciones en servicios de alto volumen, mientras que un 35,2% no participó en cursos de formación práctica ni en rotaciones en servicios de alto volumen, ni en formación teórica.

En cuanto a la percepción sobre la utilidad de la inteligencia artificial en el diagnóstico, interpretación de imágenes y evaluación de piezas de anatomía patológica en los próximos años, el 87,3% de los participantes consideró que sería beneficiosa.

Con respecto a la implementación de soluciones de inteligencia artificial en el centro de trabajo para mejorar el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 74,1% indicó que no se habían implementado o considerado implementar dichas soluciones.

En relación con las áreas en las que la inteligencia artificial podría ser más beneficiosa para el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 81,5% mencionó el diagnóstico por imágenes, mientras que el 53,1% destacó su utilidad en la gestión de datos clínicos y registros médicos electrónicos. Respecto de las principales barreras que dificultan la implementación de la inteligencia artificial en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 72,2% mencionó la falta de conocimiento y capacitación en inteligencia artificial, y el 56,5% señaló los costos de implementación como una dificultad.

En cuanto a la percepción sobre el trasplante hepático como opción de tratamiento para metástasis hepáticas de cáncer colorrectal bajo estrictas indicaciones,

el 68,8% de los encuestados afirmó considerarlo como una opción válida, mientras que un 17,9% indicó lo contrario. Con respecto a la posibilidad de desarrollo de la cirugía robótica en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo en la Argentina, el 52,8% expresó una visión afirmativa, mientras que el 38% consideró que no justificaría el gasto asociado.

En relación con la capacidad del servicio para llevar a cabo cualquier tipo de tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 52,2% de los participantes indicó no estar en condiciones de realizarlo, principalmente debido a la falta de infraestructura, según el 62,7% de los encuestados.

En cuanto a los mayores desafíos en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 61,7% mencionó la identificación temprana de metástasis y el 61,1% destacó el acceso a terapias avanzadas como los principales desafíos.

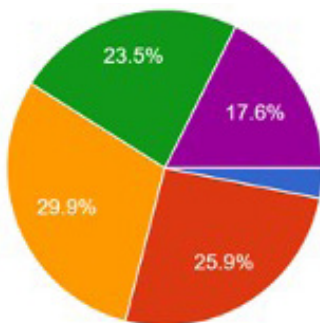
En relación con la evaluación de la calidad de vida después del tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, el 60,5% de los participantes indicó realizarla a través de evaluaciones clínicas, mientras que el 30,6% mencionó no llevar a cabo dicha evaluación.

A continuación, los resultados obtenidos por pregunta.

## Encuesta

### 1. Señale su edad

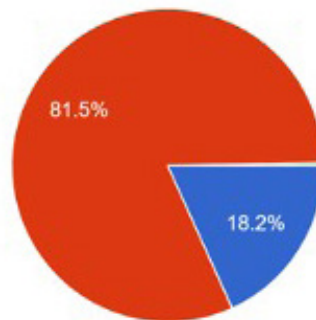
- ▣ Menor de 30 años
- ▣ Entre 31 y 40 años
- ▣ Entre 41 y 50 años
- ▣ Entre 51 y 60 años
- ▣ Más de 60 años



324 respuestas

### 2. Seleccione una de las opciones

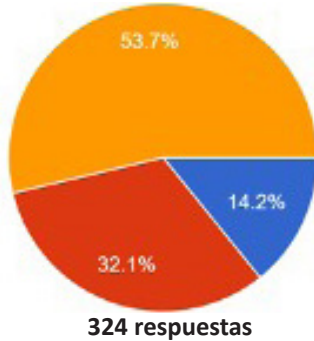
- ▣ Femenino
- ▣ Masculino
- ▣ Preferiría no contestar
- ▣ Otros



324 respuestas

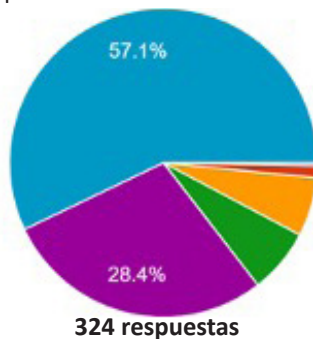
3. ¿Dónde realiza Ud. su práctica asistencial?

- Sector Público
- Sector Privado
- Ambos



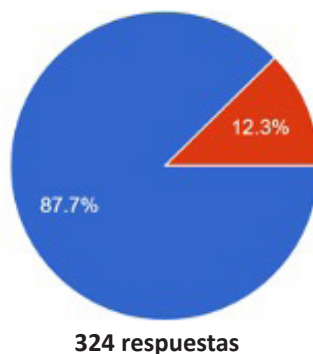
4. ¿Cuál es su ciudad de residencia?

- Pueblo chico (localidad de menos de 2 000 habitantes, con población rural agrupada)
- Pueblo grande (localidad de entre 2 000 y 20 000 habitantes)
- Ciudad chica (localidad entre 20 000 y 50 000 habitantes)
- Ciudad mediana (localidad entre 50 000 y 100 000 habitantes)
- Ciudad grande (localidad entre 100 000 y 500 000 habitantes)
- Metrópolis: más de 500 000 habitantes.



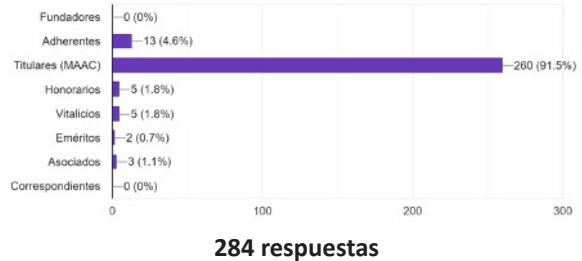
5. ¿Es Ud. miembro de la Asociación Argentina de Cirugía?

- Sí
- No



6. Si respondió afirmativamente a la pregunta anterior, seleccione a qué categoría pertenece:

- Fundadores
- Adherentes
- Titulares (MAAC)
- Honorarios
- Vitalicios
- Eméritos
- Asociados
- Correspondientes



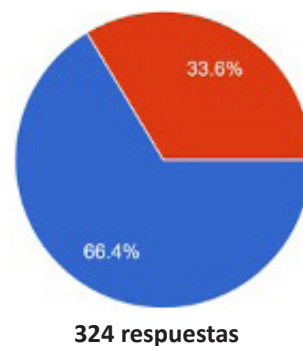
7. ¿Cuál es su grado de formación? (puede seleccionar más de 1 opción)

- Residencia de Cirugía General completa
- Concurrencia de Cirugía General completa
- Residencia o fellowship completo en Cirugía HPB
- Residencia o fellowship completo en Cirugía de Tórax
- Residencia o fellowship completo en Coloproctología
- Residencia en Cirugía Oncológica
- Rotaciones por servicios especializados en la Argentina
- Rotaciones por servicios especializados en el exterior
- Aún no completó su formación
- Otros



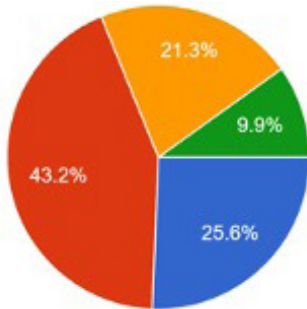
8. ¿Tiene en el servicio donde Ud. realiza su principal actividad quirúrgica ateneos multidisciplinares relacionados directamente con la patología digestiva?

- Sí
- No



9. ¿Cuál es el número aproximado de tumores de colon operados en su servicio por año?

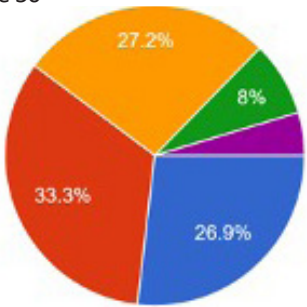
- Menos de 20
- Entre 21 y 50
- Entre 51 y 100
- Más de 100



324 respuestas

10. ¿Qué número de resecciones hepáticas por metástasis del cáncer de tubo digestivo se realizan por año en su servicio?

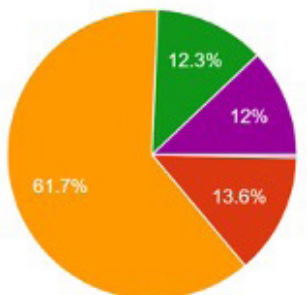
- No se realizan
- Menos de 10
- Entre 11 y 30
- Entre 31 y 50
- Más de 50



324 respuestas

11. Frente al diagnóstico de una metástasis hepática cuyo primario es del tubo digestivo, Ud:

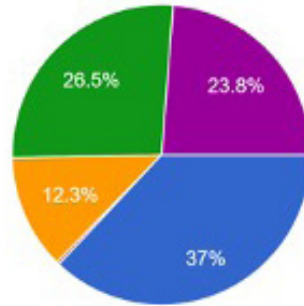
- Considera que son irresecables
- Realiza interconsulta con Oncología
- Presenta el caso en un ateneo multidisciplinario
- Deriva a centro donde se realiza cirugía hepática
- Toma conducta quirúrgica, de ser posible



324 respuestas

12. ¿Ha tenido experiencia en el manejo de metástasis en otros órganos además del hígado en pacientes con cáncer del tubo digestivo?

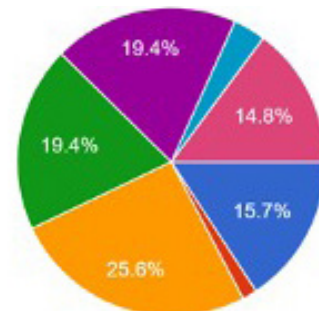
- Pulmón
- Hueso
- Partes blandas
- Órganos retroperitoneales
- Otro



324 respuestas

13. ¿Cuál de estos avances técnicos Ud. cree que han sido de los más importantes en los últimos 10 años con respecto a las resecciones hepáticas para el tratamiento de las metástasis del tubo digestivo?

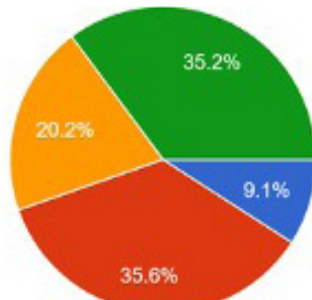
- ALPPS
- R1 vascular
- Cirugía ahorradora de parénquima
- Cirugía min invasiva (laparoscópica, robótica, híbridas)
- Ablación de tumores con técnicas percutáneas
- Tratamientos endovasculares
- No sabe/no contesta



324 respuestas

14. Si usted realizó su formación antes del año 2010, ¿cómo realizó su formación en las opciones técnicas mencionadas en la pregunta anterior?

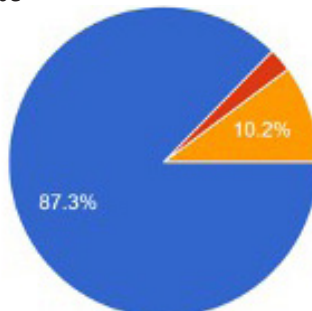
- ▣ Cursos *hands on*
- ▣ Rotaciones por servicios de alto volumen
- ▣ En forma teórica
- ▣ Ninguna de las anteriores



253 respuestas

15. ¿Considera Ud. que la inteligencia artificial será de utilidad en los próximos años para el diagnóstico, interpretación de imágenes y evaluación de piezas de anatomía patológica?

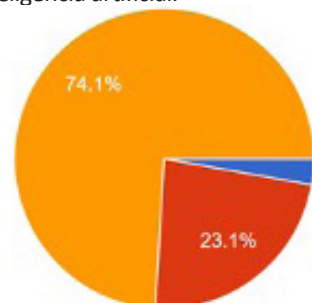
- ▣ Sí
- ▣ No
- ▣ No sabe



324 respuestas

16. ¿Su centro médico ha implementado o considera implementar soluciones de inteligencia artificial para mejorar el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de las metástasis del cáncer del tubo digestivo?

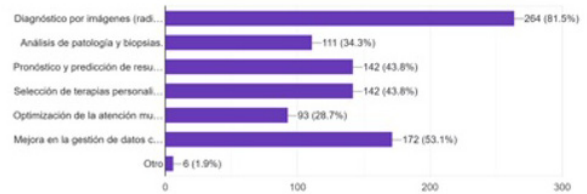
- ▣ Sí, ya hemos implementado soluciones de inteligencia artificial.
- ▣ Estamos considerando la implementación de soluciones de inteligencia artificial.
- ▣ No, no hemos considerado la implementación de inteligencia artificial.



324 respuestas

17. ¿En qué áreas cree que la inteligencia artificial podría ser más beneficiosa para el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo? (Puede seleccionar múltiples opciones).

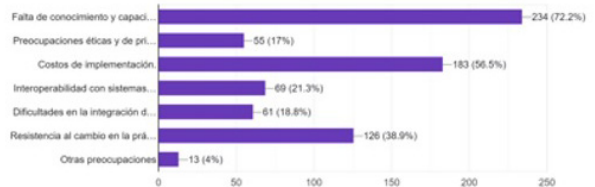
- ▣ Diagnóstico por imágenes (radiología, tomografía, resonancia magnética, etc.).
- ▣ Análisis de patología y biopsias.
- ▣ Pronóstico y predicción de resultados.
- ▣ Selección de terapias personalizadas.
- ▣ Optimización de la atención multidisciplinaria.
- ▣ Mejora en la gestión de datos clínicos y registros médicos electrónicos.
- ▣ Otro



324 respuestas

18. ¿Cuáles son las principales preocupaciones o barreras que identifica en la implementación de la inteligencia artificial, en el tratamiento de metástasis del cáncer del tubo digestivo? Puede seleccionar múltiples opciones.

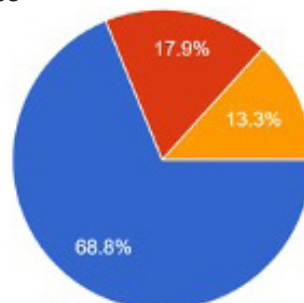
- ▣ Falta de conocimiento y capacitación en inteligencia artificial.
- ▣ Preocupaciones éticas y de privacidad de datos.
- ▣ Costos de implementación.
- ▣ Interoperabilidad con sistemas existentes.
- ▣ Dificultades en la integración de datos clínicos.
- ▣ Resistencia al cambio en la práctica clínica.
- ▣ Otras preocupaciones



324 respuestas

19. ¿Considera al trasplante hepático como una opción de tratamiento en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal bajo estrictas indicaciones?

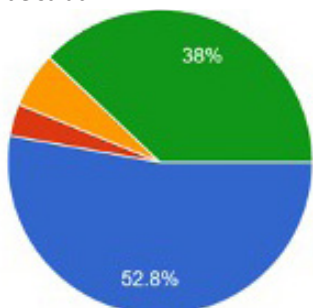
- ▣ Sí
- ▣ No
- ▣ No sabe



324 respuestas

20. ¿Considera posible en la Argentina el desarrollo de la cirugía robótica en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal o las metástasis del cáncer del tubo digestivo?

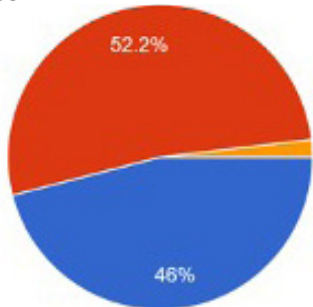
- Sí
- No
- No sabe
- No se justifica el gasto de tener un robot en mi centro de salud



324 respuestas

21. Considera Ud. que el servicio al que usted pertenece está en condiciones de ofrecerle tratamiento a cualquier metástasis del cáncer del tubo digestivo

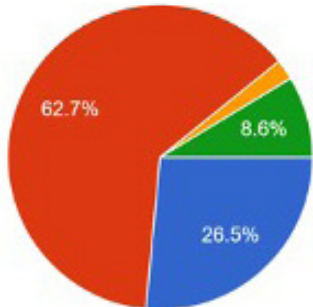
- Sí
- No
- No sabe



324 respuestas

22. Si su respuesta a la pregunta anterior fue NO, ¿cuál de las siguientes considera que es la razón más importante?

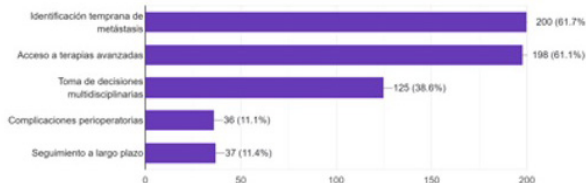
- Falta de capacitación
- Falta de infraestructura
- Falta de convencimiento
- Ninguna de las anteriores



185 respuestas

23. ¿Cuál considera que es el mayor desafío en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo en la actualidad? (puede seleccionar varias)

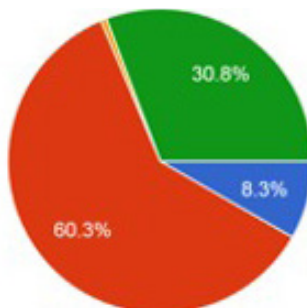
- Identificación temprana de metástasis
- Acceso a terapias avanzadas
- Toma de decisiones multidisciplinarias
- Complicaciones perioperatorias
- Seguimiento a largo plazo



324 respuestas

24. ¿Cómo evalúa la calidad de vida de sus pacientes después del tratamiento de metástasis del cáncer del tubo digestivo en su centro?

- Encuestas de calidad de vida
- Evaluación clínica
- Otros métodos (especificar)
- No se mide



324 respuestas

## Conclusiones

*Emilio Quiñonez y Martín de Santibañes*

***Ignora las balas, ignora a todos tus enemigos y concéntrate en tu productividad y todo estará bien.***

*Thomas Starzl*

En los últimos años se ha observado un avance notable en las estrategias terapéuticas para tratar las metástasis hepáticas derivadas del cáncer del tubo digestivo. Este progreso se ha reflejado en un aumento significativo en la disponibilidad y eficacia de terapias dirigidas, la introducción de la inmunoterapia, así como en el desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas. Estas innovaciones han demostrado mejorar tanto la supervivencia, como la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología. A pesar de tales avances, la integración óptima de la quimioterapia sistémica con la resección hepática sigue siendo un área de incertidumbre, especialmente en pacientes con metástasis potencialmente resecables. Se necesitan más estudios de nivel 1 para establecer el momento óptimo y la combinación de estas terapias. La eficacia de la quimioterapia y las terapias dirigidas, particularmente en pacientes con mutaciones de KRAS, requiere una investigación más profunda, junto con la exploración de biomarcadores tumorales específicos y nuevas técnicas de imagen para mejorar la detección temprana de las metástasis hepáticas. El futuro de la investigación en este campo debe enfocarse en comprender mejor el perfil biológico de las muestras tumorales y en desarrollar modelos experimentales de metástasis más precisos. Esto facilitará una mejor selección de pacientes para ensayos clínicos que investiguen terapias dirigidas innovadoras. La personalización de los tratamientos, basada en la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta, es un aspecto crucial que ha emergido en los últimos años. Este enfoque, respaldado por un abordaje multidisciplinario, no solo optimiza la terapia, sino también minimiza los efectos adversos asociados con los tratamientos oncológicos. Además, se observa un creciente interés en la investigación de terapias innovadoras, como la terapia génica y la terapia celular, que ofrecen perspectivas prometedoras para el tratamiento de las metástasis del cáncer del tracto

digestivo en un futuro cercano. Estos avances prometen abrir nuevas vías en la lucha contra esta enfermedad devastadora.

En cuanto a los avances técnicos, se ha observado que la cirugía ahorradora de parénquima hepático y la modulación portal son contribuciones significativas que han aumentado la resecabilidad de las metástasis del cáncer del tubo digestivo y han reducido la mortalidad posoperatoria, especialmente la relacionada con insuficiencia hepática poshepatectomía. El uso de técnicas como el ALPPS ha profundizado aún más nuestra comprensión de la funcionalidad hepática y el fenómeno de hipertrofia hepática asociado con este tipo de estrategia quirúrgica.

En lo que respecta a la tecnología se anticipa que la inteligencia artificial desempeñará un papel cada vez más importante, tanto en el análisis de imágenes como en la evaluación de anatomías patológicas, lo que probablemente se convertirá en una práctica habitual en el corto plazo. Del mismo modo, las lecciones aprendidas durante la pandemia, particularmente en la adaptación de métodos de enseñanza, se integrarán de manera sistemática en la educación de posgrado.

Aunque los abordajes robóticos ya son comunes en muchos lugares del mundo, su adopción en la Argentina puede depender más de consideraciones económicas que de la aceptación de su utilidad clínica. Sin embargo, su implementación seguirá siendo un aspecto para tener en cuenta en la mejora continua de los tratamientos para las metástasis del cáncer digestivo.

Esto refleja la percepción y la situación actual de los cirujanos argentinos en relación con los avances, desafíos y perspectivas en el tratamiento de las metástasis del cáncer del tubo digestivo, evidenciando la importancia de la formación continua, la adopción de nuevas tecnologías y la mejora en la infraestructura para proporcionar una atención de calidad a los pacientes con esta patología.

