

# Metastasis hepáticas. Análisis de la sobrevida y del valor de la Quimioterapia sistemática en los adenocarcinomas

Alberto Viola Alles, Bety's Ortega y Simón Leivobici

Se estudia la incidencia de metástasis hepáticas en un total de 1049 enfermos portadores de tumores de diferente histopatología, centrandó el análisis sobre los adenocarcinomas digestivos y genitales. En este grupo la incidencia alcanzó el 29%. La sobrevida promedio más prolongada correspondió a los tumores ováricos: 12.7 meses y la más corta a los pancreáticos: 2 meses. Se hacen consideraciones sobre la acción terapéutica de la quimioterapia sistémica administrada, la que parece prolongar la sobrevida, aunque sin alcanzar real significación estadística. Finalmente se postula la necesidad de la estratificación clínica de este tipo de pacientes para mejor orientar los tratamientos, y también se marcan guías terapéuticas generales.

## INTRODUCCION

Un alto porcentaje de pacientes neoplásicos fallecen con metástasis hepáticas, estimándose que el 40% de ellos lo hacen por insuficiencia hepatocítica.

En un estudio realizado por Jaffe (10), en 390 enfermos con metástasis hepáticas no tratadas, se vió que el compromiso hepático fue el factor predominante en el condicionamiento de la sobrevida, independientemente de la presencia de metástasis en otros sectores.

Señala Bengmark (2), que la sobrevida a 6 meses de los pacientes con hígado metastásico secundario a cáncer gástrico y pancreático es del 13%; y de 34% en los rectocólicos. Mientras que al año sobreviven el 9%, 3%, y 18% respectivamente para las mismas localizaciones.

Numerosas publicaciones hacen referencia a las indicaciones y resultados terapéuticos frente a esta situación clínica, destacando el valor de la cirugía

*Departamento de Oncología. Facultad de Medicina. Montevideo - Uruguay.*

(1)(6)(18)(19), quimioterapia (4)(5)(12)(13)(14)(15)(17), radioterapia (3)(11)(16), o la combinación de alguno de ellos (7)(8)(9).

Orientamos el análisis de muestra casuística no solo al conocimiento del porcentaje de metástasis hepáticas en diferentes variedades tumorales, sino también a la evaluación de la sobrevida en función de la quimioterapia sistémica recibida.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 1049 historias clínicas de pacientes portadores de tumores de distintos órganos y variada histopatología. De ellos 360 eran neoplasias digestivas, 373 genitales, 158 sarcomas de partes blandas y 158 linfomas Hodgkinianos. (Cuadro 1). En esta

CUADRO 1  
METASTASIS HEPATICAS (\*)

	TUMORES PRIMITIVOS	
	No.	%
(*) TU. DIGESTIVOS	360	34.3
Estómago	85	
Colo-rectales	133	
Páncreas	133	
(*) TU. GENITALES	373	35.5
Endometrio	55	
Ovárico	94	
Cuello Uterino	224	
(*) TU. PARTES BLANDAS	158	15
(*) LINFOMAS HODGKINIANOS	158	15
TOTAL	1049	

(\*) Departamento de Oncología, Facultad de Medicina Montevideo, Uruguay.

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 5 de agosto de 1981.

Prof. Adj., Médico colaborador y Asistente.

Dirección: Lavalleja 2048 - Apto. 1. Montevideo (Dr. A. Viola Alles).

población el 16.3%, 171 casos presentaron metástasis hepáticas.

El diagnóstico de afectación hepática fue clínico, enzimológico y centellográfico en un alto porcentaje de la serie. La confirmación anatomopatológica existió en aquellos enfermos sometidos a laparotomía exploradora, o en los que el diagnóstico fue realizado durante el acto quirúrgico condicionado por la extirpación del tumor primario. La laparoscopia fue un procedimiento poco utilizado.

Los 1049 casos fueron agrupados según su variedad anatomopatológica, correspondiendo a 509 adenocarcinomas, 224 carcinomas espinocelulares, 158 sarcomas de partes blandas y 158 linfomas Hodgkinianos. Circunscribiremos al análisis de la serie a los adenocarcinomas por ser el núcleo más numeroso. (Cuadro 2).

CUADRO 2

## METASTASIS HEPATICAS (\*)

METASTASIS SEGUN VARIEDAD HISTOLOGICA			
	No. Enf.	METASTASIS	
		No.	%
ADENOCARCINOMA	509	149	29.2
C. ESPINOCELULAR	224	8	3.5
SARCOMAS	158	7	4.4
LINFOMAS	158	7	4.4
TOTAL	1.049	171	16.3

La edad promedio para cada una de las variedades consideradas, así como la distribución por sexos se ven en el Cuadro 3.

El tratamiento efectuado consistió, la mayoría de las veces, en la asociación de citostáticos, administrados por vía sistémica. En aparato digestivo se recurrió al esquema tipo FUME, recibiendo 5 Fluoruracilo como monodroga 10 enfermos. Para los tumores ováricos la poliquimioterapia más usada fue el CMF o el Hexa-CAF, el Alkerán se indicó solo en 3 casos.

CUADRO 3

## METASTASIS HEPATICAS

EDAD	Adeno	C.Epider-	Sarcoma	Linfoma
	Carcinoma	moide		
(Promedio)	57.6	59.2	51.5	44.4
SEXO				
Masculino	78		4	6
Femenino	71	8	3	1

(\*) Departamento de Oncología, Facultad de Medicina Montevideo, Uruguay.

La sobrevida fue evaluada en meses, considerándose este período a partir del diagnóstico de la metástasis, ya que los pacientes tratados iniciaron la quimioterapia sistémica inmediatamente de confirmado el compromiso tumoral hepático.

## RESULTADOS

La incidencia de metástasis hepáticas para cada uno de los grupos histopatológicos considerados fue del 29% para los adenocarcinomas, 4.4% para los sarcomas de partes blandas y linfomas y 3.5% para los carcinomas espinocelulares.

Teniendo en cuenta exclusivamente a los 149 adenocarcinomas con hígado metastásico, éstos correspondieron a distintos órganos; como se ve en el Cuadro 4.

CUADRO 4

## METASTASIS HEPATICAS (\*)

ADENOCARCINOMAS			
	No. Enf.	METASTASIS	
		No.	%
ESTOMAGO	83	23	27.7
COLON	144	46	31.9
PANCREAS	133	53	39.3
OVARIO	94	26	27.3
ENDOMETRIO	55	1	1.8
TOTAL	509	149	29.2

La sobrevida promedio para este conjunto de pacientes fue de 7.4 meses, siendo 4,3 para quienes no recibieron quimioterapia y 9.5 meses cuando la recibieron (Cuadro 5).

CUADRO 5

## SOBREVIDA SEGUN VARIEDAD HISTOLOGICA

	SOBREVIDA (M)	Promedio	Quimio- terapia	Sin QT
Adenocarcinoma	(149)	7.4	9.5	4.3
C. Espinocelular	(8)	2.0		2.0
Sarcomas	(7)	5.4	5.4	
Linfomas	(7)	14.4	14.4	

El análisis de la sobrevida en función de los tumores determinantes de metástasis hepáticas mostró que la misma osciló entre 2 meses para los tumores pancreáticos y 12.7 meses en los de origen ovárico, (Cuadro 6)

CUADRO 6

METASTASIS HEPATICAS (\*)  
SOBREVIDA SEGUN LOCALIZACION  
ADENOCARCINOMAS

		SOBREVIDA (M)		
		Promedio	Quimio-terapia	Sin QT
ESTOMAGO	(23)	5.9	8.8	4.0
COLON	(46)	9.1	14.1	6.0
PANCREAS	(53)	2.0		2.0
OVARIO	(26)	12.7	14.5	5.3
ENDOMETRIO	( 1)		51	

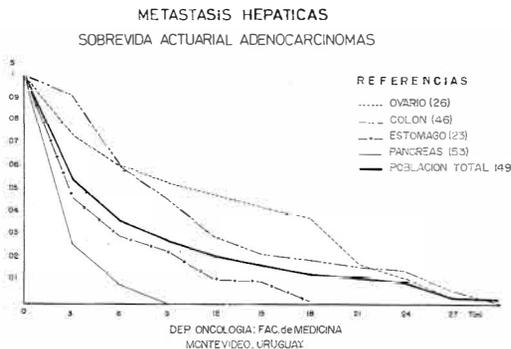
A su vez, en estómago, colon y ovario, como para el global de la serie, la sobrevida, fue más prolongada con quimioterapia que sin el uso de ella.

Por el contrario, ninguno de los 53 portadores de cáncer de páncreas fue sometido a tratamientos sistémicos.

El único caso de adenocarcinoma de endometrio con metástasis hepática vivió 51 meses, en él se administraron gestágenos y quimioterapia citostática.

La curva de sobrevida para cada uno de los tumores se ve en la Gráfica 1.

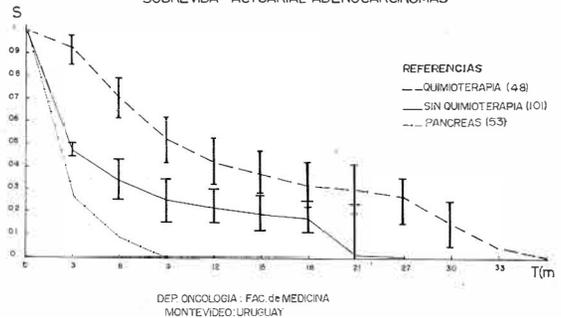
Si se estudian separadamente los adenocarcinomas con metástasis hepáticas que recibieron quimioterapia, de aquellos que no lo hicieron, se obtiene la Gráfica 2. En dicha curva la superioridad del uso de los citostáticos solo alcanza significación



GRAFICA 1

(\*) Departamento de Oncología, Facultad de Medicina Montevideo, Uruguay.

METASTASIS HEPATICAS  
SOBREVIDA ACTUARIAL ADENOCARCINOMAS



GRAFICA 2

estadística en el curso de los primeros meses. Sin embargo, el grupo de enfermos sin quimioterapia está gravado por la presencia de los 53 casos de tumores pancreáticos, que son precisamente quienes mueren más precozmente.

CONCLUSIONES

De nuestra serie parece desprenderse que viven más aquellos enfermos con adenocarcinomas con metástasis hepáticas, cuando reciben quimioterapia sistémica. Sin embargo la prolongación de la sobrevida no alcanza tener real significación estadística. Más valor cobra este dato, si pensamos que los resultados se obtienen de grupos no randomizados, en los que los pacientes liberados a su propia evolución y dejados sin quimioterapia fueron aquellos de peor pronóstico por la importante repercusión general, gran difusión metastásica extra hepática y/o insuficiencia hematológica.

El relativo éxito de la quimioterapia sistémica, obliga necesariamente a buscar otros recursos, o a una adecuada combinación de ellos, para mejorar los resultados terapéuticos.

En este sentido es fundamental no considerar al enfermo portador de metástasis hepáticas como una entidad clínica homogénea. La estratificación de estos pacientes en base a parámetros histológicos; biológicos (metástasis precrónica, sincrónica o metacrónica con respecto al tumor primario); anatómicos (topografía, volumen metastásico, número de las mismas, vascularización); cinéticos (tiempo de duplicación tumoral), permitirán ajustar los tratamientos y sus indicaciones, a ese más profundo conocimiento de la afección.

Como directivas terapéuticas prácticas creemos que:

- a - las metástasis únicas son pasibles de cirugía.
- b - las metástasis múltiples pueden beneficiar de la quimioterapia, sea ella sistémica o por perfusión con o sin ligadura de la arteria hepática, para lograr una mayor concentración citostática en el lecho tumoral.
- c - las metástasis acompañadas de intenso dolor, pueden ser tratadas con irradiación, asociada o no a la quimioterapia. Debiéndose tener siempre en cuenta el riesgo de sumación de la hepatotoxicidad de ambos recursos.

De cualquier forma el portador de metástasis hepáticas pasa a ser un paciente de muy mal pronóstico y a quien hay que buscar brindarle no solo una más larga sobrevivida, cosa que no siempre es posible, sino mejorar la calidad de la misma.

## SUMMARY

### Hepatic Metastasis

#### Analysis of survival time and the value of systemic chemotherapy in adenocarcinomas

The authors study the incidence of hepatic metastasis in a series of 1049 patients bearing tumors of different histopathology; centering the analysis on digestive and genital adenocarcinomas.

In this group the incidence reached 29%.

The longest mean survival time was found in ovary tumors: 12.7 months; and the shortest mean survival time was found in pancreatic tumors: 2 months.

The authors analyze the therapeutical effect of the systemic chemotherapy administered, which seems to lengthen the survival time, however without a statistical significance.

Finally the authors speak about the need for a clinical stratification of these patients in order to give a better treatment orientation and to mark the general therapy guidelines.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ALEXANDRE J.H., GUERRIERI M.T. Treatment of hepatic metastasis of colonic cancer. *Ann. Chir* 30: 1028, 1976.
- BENGMARK S., BRIX M., BORJESSON B., et al. Treatment of hepatic tumors. *Digestion* 3: 309, 1970.
- BORGELT BB., BRADY LW., GRIFFIN N., et al. The palliation of hepatic metastases: Results of the radiation therapy. Oncology group Pilot Study. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 4: 139, 1978.
- D'AURIA A.E., IRIONDO L.S., PRIARIO J.C.: Tratamiento de las metástasis hepáticas por infusión intra arterial. *Cir Urug* 42: 16, 1972.
- EL DOMEIRI A.A. Treatment of hepatic metastases in cancer of the colon and rectum. A preliminary report. *Cancer* 45: 2245, 1980.
- FRANCILLON J., MOREL J.J., TISSOT E., et al.: Simultaneous treatment of hepatic metastases and colorectal cancers. *Ann. Gastroenterol Hepatol*, 15: 193, 1979.
- FRIEDMAN M., CASSIDY M., LEVINE M., et al. Combined modality therapy of hepatic metastases. *Cancer* 44: 906, 1979.
- GLICKMAN A.S., SODERBERG C., LEONE L., et al. Management of hepatic metastases by combined chemotherapy and radiation. *Proc. Am. Assoc. Res.* 19: 406, 1978.
- HERBSMAN H., HASSANA A., GARDNER B., et al.: Treatment of hepatic metastases with a combination of combination of hepatic artery infusion chemotherapy and external radiotherapy. *Surg. Gyne. Obst.* 147: 13, 1978.
- JAFFE B.M., DONEGAN W.L., WATSON F., et al.: Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg. Gyne. Obst.* 127: 273, 1964.
- KRAUT J. W., EARLE J.D. Radiation therapy's role in the management of liver metastases. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1: 977, 1976.
- MOERTEL C.G., REITMEIER R.J.: Chemotherapy of gastrointestinal cancer. *Surg. Clin. N. Amer.* 59: 411, 1975.
- OBERFIELD R.A., Mc Caffrey J.A., POLIO J., et al.: Prolonged and continuous percutaneous intra-arterial hepatic infusion chemotherapy in advanced metastatic liver adenocarcinoma from colorectal primary. *Cancer* 44: 414, 1979.
- PATT Y.Z., MAVLIGIT G.M., CHUANG V.P., et al.: Percutaneous hepatic arterial infusion of Mitomycin C and Floxuridine (FUDR). An effective treatment for metastatic colorectal carcinoma in the liver. *Cancer* 46: 261, 1980.
- PETREK J.A., MINTON J.P.: Treatment of hepatic metastases by percutaneous hepatic arterial infusion. *Cancer* 43: 2182, 1979.
- PRASAD B., LEE M.Y. and HENDRICKSON F.R.: Irradiation of hepatic metastases. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys* 2: 129, 1977.
- RAPAPORT A.H., BURLESON R.I. Survival of patients treated with systemic fluorouracil for hepatic metastases. *Surg. Gyne. Obst.* 138: 773, 1970.
- WANEBO H.J., SAMOGLON C., ATTIYEH H., et al. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. *Am J Surg.* 135: 81, 1978.
- WILSON S.M., ADSON H.A. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg.* 111: 330, 1976.