

**Papel de la resección hepática como parte del
tratamiento oncoquirúrgico del cáncer avanzado de
mama y melanoma con afectación hepática**

Tesis doctoral presentada por

Mireia Caralt i Barba

Directores de tesis

Ramon Charco i Torra

Manel Armengol i Carrasco

Barcelona, 2013

Papel de la resección hepática como parte del tratamiento
oncoquirúrgico del cáncer avanzado de mama y melanoma con
afectación hepática

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

Trabajo de tesis doctoral presentada por **Mireia Caralt i Barba** para obtener el
grado de Doctor.

Dirigida por el Dr Ramon Charco i Torra y Manel Armengol i Carrasco.

Barcelona, 2013

El Dr Ramon Charco Torra y el Prof Manel Armengol Carrasco, del Hospital Vall d'Hebron, certifican que la tesis doctoral titulada "Papel de la resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico del cáncer avanzado de mama y melanoma con afectación hepática" presentada por Mireia Caralt i Barba ha sido realizada bajo su dirección y cumple todos los requisitos que dicta la normativa para la presentación de tesis doctorales vigente en el Departament de Cirurgia, Universitat Autònoma de Barcelona.

Dr Ramon Charco Torra

Prof Manel Armengol Carrasco

Mireia Caralt i Barba

Barcelona, 13 de Mayo de 2013

ABREVIATURAS

TC: tomografía computarizada

MHCM: metástasis hepáticas de cáncer de mama

MHM: metástasis hepáticas de melanoma

RH: resección hepática

Tabla de contenido

Introducción	6
Evolución de la cirugía hepática	7
Anatomía del hígado	8
Técnicas de control vascular	9
Cirugía laparoscópica	12
Instrumentos más utilizados en la cirugía hepática	13
Principales estrategias para aumentar la resecabilidad de los tumores hepáticos	15
De la cirugía hepática al trasplante y del trasplante a la cirugía hepática	16
Evolución del tratamiento oncológico	17
Metástasis hepáticas de origen colorectal	17
Metástasis hepáticas de origen no colorectal no neuroendocrino	17
Metástasis hepáticas de cáncer de mama	18
Metástasis hepáticas de melanoma	21
Tratamiento quirúrgico de las MHCM y MHM	24
Justificación	27
Objetivos	29
Material y Métodos	31
Valoración quirúrgica	32
Morbilidad y mortalidad	33
Metástasis sincrónicas y metacrónicas	34
Análisis estadístico	34
Resultados	35
Metástasis hepáticas de cáncer de mama	36

Tumor primario	36
Metástasis hepáticas	37
Cirugía hepática y postoperatorio	38
Recidiva	40
Re-hepatectomía	41
Mortalidad	41
Supervivencia	42
Metástasis hepáticas de melanoma	44
Tumor primario	44
Metástasis hepáticas	46
Metástasis extrahepáticas	48
Cirugía hepática y postoperatorio	49
Recidiva	50
Supervivencia	50
Discusión	53
Metástasis hepáticas de cáncer de mama	54
Metástasis hepáticas de melanoma	57
Conclusiones	62
Bibliografía	65
Apéndice	76

Introducción

Evolución de la cirugía hepática

Han transcurrido muchos años desde los primeros escritos sobre la función y anatomía del hígado hasta las técnicas más modernas y actuales de la cirugía hepática. Ya en tiempos de la Antigua Grecia se conocía la capacidad de regeneración hepática como cuenta la leyenda de Prometeo (Hesíodo, 750-700 AC) en la mitología griega. Zeus castigó a Prometeo por haber robado y dado fuego a los humanos atándolo a una roca y enviando un águila que devoraba su hígado cada día¹. Cada noche, tras el ataque del ave, el hígado regeneraba y volvía a su tamaño normal, lo que condenó Prometeo a un dolor eterno. También se tenían conocimientos básicos de anatomía, y el médico griego Galeno (130-200 AC) describió los lóbulos hepáticos y su vascularización describiéndolo como una fuente de sangre¹.

Hasta finales del siglo XIX sólo se habían descrito casos anecdóticos de cirugía hepática por Ambroise Paré en París en el sXVI, JC Massie en Estados Unidos en 1859 y Victor von Bruns en Alemania en 1870¹. Los casos de cirugía hepática eran escasos debido al difícil control de la hemorragia, potenciado por una doble vascularización del hígado, y la mayoría de ellos eran traumáticos con resecciones del tejido hepático exteriorizado fuera de la cavidad abdominal¹. A partir de entonces se empezaron a describir las primeras resecciones programadas con éxito. Carl Langenbuch realizó la primera colecistectomía y resección hepática en Berlín en 1888². William W. Keen realizó la primera hepatectomía en Estado Unidos en 1891 mediante la técnica “finger fracture” para dividir el parénquima hepático. Michel Kousnetzoff y Jules Pensky³ propusieron en 1896 utilizar una sutura continua “de colchón” como control del sangrado en la línea de sección. Pringle⁴ describió en 1908 la compresión temporal del ligamento portal. Aunque los mayores avances en la cirugía hepática todavía estaban por llegar, estas técnicas utilizadas hasta entonces son las bases de las técnicas quirúrgicas utilizadas en la actualidad.

Anatomía del hígado

Los mayores avances en la técnica quirúrgica que comportaron una disminución de la mortalidad no llegaron hasta la mitad del siglo XX. La descripción detallada de la anatomía hepática ha permitido tener un mejor conocimiento de la vascularización hepática y mayor control del sangrado operatorio. El control del sangrado ha sido el elemento fundamental para el progreso de la cirugía hepática⁵.

Couinaud publicó en 1954 su trabajo sobre la división del hígado en segmentos, basándose en la bifurcación de las ramas portales y de las venas suprahepáticas⁶. Es la denominada anatomía funcional del hígado. Describió ocho segmentos basándose en las proyecciones verticales de las venas suprahepáticas que dividen el hígado en cuatro secciones. La división de estas secciones en un plano horizontal conforman los segmentos hepáticos. Cada segmento recibe una rama de la tríada portal independiente formada por arteria porta y conducto biliar. Denominó estas fronteras anatómicas cisuras aunque éstas no corresponden con las cisuras de la anatomía morfológica clásica. Su importancia radica en que éstas son las líneas fundamentales para la penetración en el interior del parénquima hepático. Años más tarde, el Comité Científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática (IHPBA) creó un Comité de Terminología que aprobó de forma unánime una nueva nomenclatura de anatomía hepática y resecciones hepáticas. Esta clasificación se conoce como la Terminología de Brisbane 2000⁷.

Una de las tecnologías que ha permitido mostrar con más detalle la anatomía del hígado ha sido la ecografía intraoperatoria⁸. Makuuchi introdujo el concepto de

ecografía intraoperatoria de rutina en la cirugía hepática⁸. Esta prueba de imagen permite no sólo identificar el número y la localización exacta de las lesiones intrahepáticas, sino también su relación con las estructuras vasculares que no son visibles a simple vista. La ecografía intraoperatoria se ha convertido en una herramienta imprescindible en la cirugía hepática moderna⁹.

Técnicas de control vascular

Desde que en 1950 Honjo¹⁰ realizó la primera resección hepática anatómica, se ha avanzado mucho en el desarrollo de las diferentes técnicas de resección hepática. Gracias a ello, la mortalidad postoperatoria tras una hepatectomía pasó de ser del 50% en los años 60, al 10% en los años 80¹¹ y al 1% en los años 90¹².

En la cirugía hepática las técnicas de resección han ido evolucionando con el tiempo al igual que los aparatos utilizados o los sellantes que nos ayudan a mantener la superficie de sección sin pérdidas biliares o sanguíneas.

Maniobra de Pringle.

A principio del siglo XX, y mucho antes de la descripción de los segmentos hepáticos por Couinaud, J. Hogarth Pringle describió la oclusión de todo el pedículo hepático mediante una pinza vascular con el objetivo de minimizar las pérdidas sanguíneas en los traumatismos hepáticos⁴. Esta técnica también se aplica en la actualidad en las resecciones hepáticas y se suele realizar con un torniquete ajustable. Esta maniobra interrumpe el flujo aferente del hígado pero deja intacto el flujo eferente por las venas suprahepáticas. La maniobra de Pringle, con plena vigencia en la

actualidad, ha supuesto uno de los avances más importantes en el control de la hemorragia en cirugía hepática.

La oclusión se realiza de forma muy variable dependiendo de la calidad del parénquima hepático y del equipo quirúrgico. Para pacientes con metástasis que han recibido quimioterapia, intervalos de 15 minutos de oclusión alternados con 5 minutos de descanso suele ser un procedimiento habitual^{13,14}.

Control vascular aferente-eferente.

Descrita en 1952 por Lortat-Jacob¹⁵ para las hepatectomías derechas, se trataba en disecar y ligar los elementos vasculares aferentes (arteria hepática y vena porta derechas) y los elementos vasculares eferentes (vena suprahepática derecha) antes de la transección del parénquima lo que permite una clara demarcación del límite de resección. En ocasiones, la disección de la vena suprahepática puede ser dificultosa y además suelen existir comunicaciones arteriales y portales con el hígado izquierdo. Es por ello que la mayoría de grupos suelen ligar la vena suprahepática eferente al final de la transección. Aunque esta técnica, fue descrita para el hígado derecho, es igual de válida para el hígado izquierdo.

Control vascular intraparenquimatoso.

Esta técnica fue descrita por Ton That Tung en 1965¹⁶ y consta en la transección del parénquima hepático sin seccionar previamente los elementos vasculares. Estos serán ligados en el interior del parénquima hepático durante la transección. Aunque inicialmente no se describía ninguna maniobra de oclusión de los vasos, en la actualidad se suele realizar la maniobra de Pringle previa a la resección. Esta técnica significó un avance importante ya que permitió resecar el volumen de parénquima necesario a demanda sin necesidad de grandes hepatectomías y de esta

manera preservar el máximo de parénquima. Al realizar la disección y sección de los vasos dentro del parénquima hepático se evitan además posibles lesiones durante la disección hilar debidas a las posibles variantes anatómicas del hilio hepático.

Exclusión vascular total.

Descrita por Heaney en 1966¹⁷, se utiliza para abordar tumores de gran tamaño o centrales, adyacentes a la vena cava y venas suprahepáticas. Consiste en excluir completamente el flujo vascular del hígado, tanto aferente (pedículo hepático) como eferente (vena cava infrahepática y vena cava suprahepática). Produce un trastorno hemodinámico considerable con descenso del retorno venoso y aumento de las resistencias periféricas. Por ello hay que disponer, en caso de necesidad, de un sistema de *by-pass* veno-venoso desde el territorio infradiafragmático al supradiafragmático. Para evitar el daño producido por la isquemia, se puede combinar esta técnica con la perfusión de una solución de preservación a 4°C para enfriar el hígado. Basado en las técnicas utilizadas en el trasplante hepático, se puede realizar una hepatectomía total con resección “ex situ” del tumor y autotrasplante del hígado¹⁸. Otros autores prefieren realizar la perfusión “in situ” y realizar la resección mediante exclusión vascular total¹⁹.

Control vascular aferente-no eferente.

Fue descrita inicialmente por Bismuth²⁰ en 1989. En primer lugar se disecan y ocluyen los elementos del hilio sin ligarlos, se libera el lóbulo hepático derecho y posteriormente se realiza la transección del parénquima con ligadura intrahepática de los elementos portales y suprahepáticos.

Dissección extraglissoniana.

Esta técnica descrita por Launois²¹ en 1992, basada en la prolongación de la cápsula de Glisson que rodea los elementos del pedículo, consta en la disección en bloque del pedículo (derecho o izquierdo por separado) sin necesidad de abrir el tejido conectivo que lo rodea para su posterior ligadura u oclusión. Requiere penetrar en el tejido hepático por encima y por debajo de la placa hilar, realizando una incisión en la cara anterior del hígado y en la parte posterior al pedículo portal para individualizar el pedículo. Por otro lado, si se tracciona y diseca distalmente el pedículo derecho se puede tener también el control de los segmentos posteriores y anteriores derechos.

Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal.

La rama portal correspondiente al segmento a reseca se puede ocluir con un catéter-balón que se introduce por punción con ayuda de la ecografía intraoperatoria. Esta técnica no está muy difundida en occidente y se requiere de amplios conocimientos de ultrasonografía intraoperatoria²².

Cirugía laparoscópica

Entre otros avances, el desarrollo y perfeccionamiento de nuevos aparatos para la transección hepática ha permitido que en los últimos años se haya iniciado el abordaje laparoscópico en la cirugía hepática. Fundamentalmente, las ventajas de la laparoscopia frente a la cirugía abierta son una disminución del dolor postoperatorio y una reducción de la estancia hospitalaria²³ ofreciendo los mismos resultados oncológicos que la cirugía abierta²⁴. Como inconvenientes, la pérdida de sensibilidad táctil y falta de visión tridimensional durante la cirugía puede llevar a una disección

dificultosa de los vasos y por tanto un menor control del sangrado. Actualmente ya se disponen de sistemas 3D que palian este inconveniente²⁵.

Se han descrito técnicas que combinan la cirugía abierta con la laparoscópica: la *hand-assisted laparoscopic hepatectomy*²⁶ que consta en utilizar un *hand-port* adicional para facilitar la progresión de la cirugía y la *laparoscopy-assisted hepatectomy*²⁷ donde el hígado se moviliza con el abordaje laparoscópico pero la transección hepática se realiza mediante visión directa con una mini-laparotomía.

Instrumentos más utilizados en la cirugía hepática

A parte del mejor conocimiento de la anatomía hepática y por tanto del control de los pedículos vasculares, el refinamiento de los nuevos instrumentos quirúrgicos han contribuido a minimizar la hemorragia en la cirugía hepática. La transección hepática se ha realizado clásicamente con maniobras manuales, la llamada “digitoclasia”, o con pinzas, la llamada “kellyclasia”. En las últimas décadas han aparecido múltiples instrumentos y aparatos que han perfeccionado la técnica minimizando el sangrado. A continuación comentamos los más destacados.

Disección de parénquima hepático

El Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA®) se ha convertido en uno de los instrumentos de elección para la cirugía hepática. El tejido hepático es fragmentado por ultrasonidos y aspirado dejando expuestos las estructuras vasculares y biliares.

El TissueLink® consta de un electrodo cilíndrico que emite radiofrecuencia monopolar asociado a un líquido conductivo (suero fisiológico) que permite la disección y el sellado del tejido sin producir quemaduras.

El Hidrojet® utiliza agua a presión para fragmentar el parénquima y exponer los vasos y conductos.

Sellantes de vasos

Como sellantes de los vasos se han desarrollado el bisturí armónico y el Ligasure®, ambos con forma de pinza y dos palas que se cierran. El efecto sellante del bisturí armónico se basa en los ultrasonidos, mientras que el Ligasure® se basa en la radiofrecuencia monopolar. Ambos sistemas se utilizan en la cirugía laparoscópica ya que permite la destrucción del parénquima hepático así como el sellado de los vasos.

Las grapadoras y endograpadoras con carga vascular también se pueden utilizar para ligar y seccionar los vasos.

Instrumentos y productos hemostáticos

La coagulación con gas Argón facilita mucho la hemostasia en la cirugía hepática ya que produce una coagulación superficial sin profundizar en el parénquima hepático.

Para prevenir y tratar el sangrado de la superficie de resección hepática se han desarrollado diferentes productos hemostáticos locales en los últimos años. Estos nuevos productos son la celulosa oxidada²⁸, la esponja de gelatina absorbible²⁹, el colágeno microfibrilar³⁰ y los sellantes de fibrina³¹.

Principales estrategias para aumentar la resecabilidad de los tumores hepáticos

A parte de las mejoras en el conocimiento anatómico del hígado, de las técnicas e instrumentos quirúrgicos, el abordaje terapéutico de los pacientes con metástasis hepáticas también ha evolucionado.

A pesar de que un tumor sea técnicamente resecable, si el futuro remanente hepático es demasiado pequeño la cirugía puede estar contraindicada debido al elevado riesgo de insuficiencia hepática en el postoperatorio³². En estos casos, se puede combinar la cirugía con la embolización portal que tiene como objetivo conseguir una hipertrofia del lóbulo contralateral y así, al cabo de unas semanas, realizar la exéresis quirúrgica con seguridad³³. En los casos que en el lóbulo remanente haya metástasis es recomendable tratarlas localmente para evitar su posible crecimiento asociado a la hipertrofia. Si la oclusión portal es quirúrgica se resecarán en el mismo acto, y si la embolización es por radiología intervencionista se podrán utilizar técnicas como la radiofrecuencia³⁴.

En pacientes con enfermedad bilobar inicialmente irresecable, algunos grupos proponen, en enfermos seleccionados, un abordaje mediante hepatectomía en dos tiempos³⁵. En un primer tiempo se realizará una hepatectomía para resecar el número máximo de metástasis. Mientras el hígado remanente se hipertrofia, se administra quimioterapia sistémica para evitar el crecimiento de las lesiones restantes. En un segundo tiempo, se realiza una nueva hepatectomía para resecar las lesiones restantes, siempre y cuando las lesiones no hayan progresado³⁵.

De la cirugía hepática al trasplante y del trasplante a la cirugía hepática

Paralelamente a los avances de la cirugía hepática, el trasplante hepático también ha evolucionado a lo largo de las últimas décadas. Desde que Starzl³⁶ realizara el primer trasplante hepático en 1968, la mejoría de la técnica quirúrgica, anestésica, del postoperatorio y del manejo de la inmunosupresión ha hecho que en determinadas patologías el trasplante sea el tratamiento de elección. Los avances en cirugía hepática han permitido aplicar técnicas realizadas en las resecciones hepáticas al trasplante, como la preservación de la vena cava y el *shunt* porto-cava. La escasez de injertos hepáticos para trasplante ha hecho que se desarrollen alternativas al trasplante cadáver. Entre otras está el trasplante “Split” y trasplante con injerto parcial procedente de donante vivo. El trasplante “Split” es la división de un injerto hepático para realizar dos trasplantes, habitualmente a un niño y a un adulto. En ambos tipos de trasplante, la experiencia adquirida en las resecciones hepáticas ha sido fundamental para dividir los hígados.

De forma recíproca, las mejoras en el trasplante hepático han permitido también aplicar determinadas técnicas en la cirugía hepática como en el caso de hepatectomías extremas descritas anteriormente.

Evolución del tratamiento oncológico

Todos estos avances en la cirugía hepática se han producido por la gran necesidad de tratar pacientes con hepatocarcinoma en el mundo asiático y con metástasis hepáticas, fundamentalmente de cáncer de colon, en el mundo occidental.

Las metástasis son los tumores malignos más frecuentes en el hígado y su evolución dependerá del origen del tumor primario. Clásicamente se clasifican en: colorectales, no colorectales neuroendocrinas y no colorectales no neuroendocrinas.

Metástasis hepáticas de origen colorectal

El origen más habitual de las metástasis hepáticas es el carcinoma colorectal. Debido al elevado número de pacientes afectados de cáncer colorectal, y asumiendo que el 50% de estos pacientes van a tener metástasis en algún momento de su evolución, existe una amplia experiencia en RH en este tipo de metástasis en centros dedicados a la cirugía hepática. Hay más de 3000 artículos acerca de este tipo de tratamiento. De forma general podemos decir que la RH de las metástasis de cáncer colorectal consigue unas supervivencias del 40% a 5 años³⁷⁻⁴¹.

Metástasis hepáticas de origen no colorectal no neuroendocrino

Sin embargo, la experiencia de las RH de metástasis de origen no colorectal no neuroendocrino es mucho menor. El origen de este tipo de tumores es muy variado: páncreas, mama, origen ginecológico, estómago, melanoma, origen urológico, sarcomas retroperitoneales, etc. A excepción del páncreas y el estómago, una característica importante de este tipo de tumores es que están fuera del territorio portal y por lo tanto la diseminación de las células tumorales se produce a través de la

circulación sistémica. En consecuencia, este tipo de cáncer metastásico se considera que es una enfermedad sistémica, y por lo tanto, cabe la posibilidad que en el momento de aparición de la metástasis hepática, las células tumorales hayan alcanzado otros órganos también y se produzcan metástasis extrahepáticas al mismo tiempo⁴².

Por lo tanto, la cirugía de las metástasis hepáticas de este tipo de tumores es una cuestión en amplio debate y, en tumores donde la mediana de supervivencia es corta, generalmente no se realiza. Sin embargo, la aparición de más y mejores tratamientos sistémicos hace que el tratamiento "radical" de las metástasis hepáticas, como parte del tratamiento oncoquirúrgico, pueda jugar un papel importante en el control local de la enfermedad y quizás en el mejor pronóstico de la misma. En este contexto, el cáncer de mama es el paradigma de tumor sólido donde los tratamientos han impactado claramente en la supervivencia en los últimos años y un número importante de pacientes presentan una supervivencia superior a los 5 años⁴³, a pesar de tener enfermedad metastásica. Por otra parte, la evolución irregular de los pacientes con melanoma donde, aunque la mediana de supervivencia rara vez excede un año, hay ocasiones donde la supervivencia es extraordinariamente alta (de hecho la resección de metástasis pulmonares se asocia a mejor pronóstico)⁴⁴, nos ha llevado a considerar la resección de las metástasis hepáticas en estos dos tipos tumorales.

Metástasis hepáticas de cáncer de mama

La evolución natural del cáncer de mama no tratado presenta una mediana de supervivencia inferior a 3 años, con algunos casos excepcionales de supervivencias

largas de hasta 18 años tal y como describieron algunos autores en las primeras décadas del siglo XX⁴⁵⁻⁴⁸. En series más actuales, se describe la presencia de metástasis hepáticas aisladas en un 5-25% de los casos⁴⁹⁻⁵⁷. La aparición de metástasis hepáticas confiere un peor pronóstico con una mediana de supervivencia de menos de 6 meses⁵⁸ si no se administra tratamiento y de no más de 24 meses si se administra quimioterapia, local o sistémica, u hormonoterapia^{52-57,59-61}.

La mayoría de recidivas de la enfermedad y desarrollo de metástasis se producen durante los primeros 10 años tras la cirugía del tumor primario y, aunque poco frecuentes, pueden ocurrir a partir de los 20 años⁶². Esto hace que la definición de curación en el contexto de cáncer de mama sea dificultosa ya que se producen recidivas tardías.

La respuesta al tratamiento puede ser muy heterogénea entre enfermos y se han descrito patrones de enfermedad con historia natural favorables. Esto hace que el pronóstico sea mejor en unos que en otros⁶³. No se dispone en la actualidad de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren el beneficio de la resección de las metástasis frente a los tratamientos exclusivamente sistémicos. Así pues, en enfermos con buena respuesta tras la resección de las metástasis como parte del tratamiento oncoquirúrgico es difícil determinar si la evolución fue debida al tratamiento sistémico, a la cirugía o al propio curso favorable de la enfermedad.

Actualmente se definen 3 “subtipos” de cáncer de mama desde un punto de vista genómico-clínico: 1) Luminal A y B: se caracterizan por la expresión de genes receptores de estrógenos y genes relacionados con ellos, pocas mutaciones en p53 y con fenotipo más o menos agresivo. 2) Fenotipo basal *like* o triple negativo: sin

expresión de receptores hormonales ni HER2 (*human epidermal growth factor receptor* 2), pero presencia de mutaciones en p53 y expresión de EGFR (*epidermal growth factor receptor*) y citoqueratinas. 3) Subtipo HER2. Esta clasificación es importante a la hora de seleccionar el tratamiento sistémico ya que permite realizar una terapia más individualizada⁶⁴.

En las últimas décadas se ha producido un gran avance en los tipos de tratamientos sistémicos con aparición de nuevos fármacos. A modo de resumen, los agentes de primera elección en el cáncer de mama metastásico son las antraciclinas (adriamicina, epirrubicina) y taxanos (paclitaxel, docetaxel)⁶⁴. Los fármacos utilizados como de segunda línea o en caso de progresión de la enfermedad son la gemcitabina, capecitabina, alcaloides de la vinca (vinorelbina) y las antraciclinas liposomales⁶⁴, junto a la recientemente incorporada eribulina⁶⁵. En los últimos años se han desarrollado una serie de agentes dirigidos al desarrollo tumoral y su capacidad de diseminación, si bien la gran mayoría de ellos se encuentran en fase de investigación clínica: inhibidores del proteosoma (bortezomib)⁶⁶, inhibidores de la farnesiltransferasa (lonafarnib y tipifarnib)⁶⁷, inhibidores de las tirosina quinasa (gefitinib, erlotinib o lapatinib)⁶⁸, fármacos multiselectivos (sunitinib o sorafenib)⁶⁹ o inhibidores de la mTOR (*mammalian target of rapamycin*) como el everolimus⁷⁰, recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de tumores de mama con receptores hormonales⁷¹. En los últimos años se ha utilizado el bevacizumab, anticuerpo monoclonal dirigido frente al factor de crecimiento vascular derivado del endotelio (VEGF) implicado en la angiogénesis tumoral⁷². Recientemente nuestro centro ha publicado un artículo sobre la seguridad de someter a cirugía pacientes en tratamiento con bevacizumab⁷³.

En los casos que los receptores hormonales sean positivos, se administrará terapia hormonal. Actualmente se utilizan los antiestrógenos (tamoxifeno) en mujeres premenopáusicas⁷⁴ e inhibidores de la aromatasas (letrozol, anastrozol o exemestano) en las mujeres postmenopáusicas⁷⁵. Como fármacos de segunda o tercera línea, se pueden utilizar esteroides sexuales como los progestágenos, el fulvestrant⁶⁴ y, en ocasiones, everolimus en combinación con exemestano⁷⁰.

En los casos que HER2 sea positivo se administra el anticuerpo monoclonal trastuzumab (o la molécula pequeña lapatinib) asociado al tratamiento quimioterápico convencional⁶⁴ si bien en los últimos meses están apareciendo nuevos fármacos dirigidos contra el receptor HER2, con un importante impacto en el pronóstico de las mujeres, tales como pertuzumab o TDM-1⁷⁶.

Metástasis hepáticas de melanoma

Desafortunadamente, en el tratamiento del melanoma no se había producido ningún avance en el desarrollo de fármacos tan efectivos como en otros cánceres hasta estos últimos años. Según la American Joint Committee on Cancer Stage IV la mediana de supervivencia de los pacientes con melanoma metastásico es de menos de un año^{77,78}. Pocos pacientes responden a los tratamientos sistémicos^{77,79}. A excepción de ipilimumab, del que haremos una breve mención posteriormente, no se ha aprobado ningún tratamiento más allá de los fármacos de primera línea y los estudios clínicos son el único tratamiento que se puede ofrecer en este contexto. Ningún estudio fase 3 controlado y aleatorizado ha demostrado mejorar la supervivencia en los pacientes con melanoma metastásico^{78,80-82}.

Actualmente, el tratamiento sistémico se basa en quimioterapia, inmunoterapia o bio-quimioterapia⁸³. La dacarbazina es el agente antineoplásico más utilizado y ha sido el tratamiento estándar por delante de otros como la fotemustina, cisplatino o vinblastina, aunque no presenta un porcentaje de respuestas objetivas más allá del 20% o respuestas completas más allá del 5%⁸⁴. Aunque nunca se ha demostrado que prolongue la supervivencia en estudios controlados y aleatorizados, la dacarbazina es el antineoplásico más utilizado para comparar tratamientos nuevos^{78,85}.

El hecho de que hasta en un 5% de los pacientes con melanoma metastásico no se identifique el melanoma primario sugiere que exista una cierta actividad inmunológica que haga regresar el tumor primario pero que es resistente a las células tumorales metastásicas⁸⁶. El interferón-alfa produce un efecto antiproliferativo y antiangiogénico así como modulador de la actividad de las células *natural killer*⁸⁷. Sin embargo, es difícil establecer una clara relación dosis-respuesta, y estudios comparando quimioterapia con dacarbazina e interferón-alfa no han demostrado una mejoría en la supervivencia⁸⁷. La interleuquina-2, factor de crecimiento de las células T, no tiene efecto directo citotóxico sobre los melanocitos pero activa las células *natural killer* para formar *lymphokine activated killer cells* con capacidad para lisar los melanocitos⁸³. A pesar de las acciones antitumorales, la interleuquina-2 a altas dosis es tóxica con múltiples efectos secundarios que limita su utilización⁸³. Se han descritos respuestas completas en un 6% y respuestas parciales en un 10%⁸³. La tasa de respuesta parece asociarse a la localización de las metástasis siendo del 16% en los casos de metástasis viscerales⁸⁸.

Dado los diferentes mecanismos de acción de los tratamientos anteriores, se ha probado la combinación de quimioterapia y tratamiento inmunológico, la llamada bio-quimioterapia⁸³. La interleuquina-2 y el interferón-alfa no interfieren en la respuesta a la quimioterapia⁸³. Aunque la combinación de ambos fármacos produce una mayor

respuesta al tratamiento que los fármacos aislados, no ha significado una mejoría en la supervivencia global⁸³.

En los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas y combinaciones de fármacos: “vacunas terapéuticas”⁸⁹, ipilimumab⁹⁰ y vemurafenib⁹¹. Ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 de origen humano que bloquea el antígeno 4 citotóxico asociado a los linfocitos T (CTLA-4), que es un regulador negativo de los linfocitos T, y por lo tanto aumenta la activación de las células T y su proliferación⁹². Se ha descrito prolongación de la supervivencia en pacientes tratados con ipilimumab asociado a vacuna gp100⁹³ o a dacarbazina⁹⁴. Este fármaco ha sido recientemente aprobado por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de pacientes con melanoma en segunda línea⁹⁵. Además del ipilimumab, vemurafenib ha sido también aprobado últimamente por las agencias regulatorias⁹⁶. El 60% de los melanomas presentan mutaciones en el gen que codifica la proteína quinasa serina-treonina (BRAF)⁹⁷. Los melanomas portadores de la mutación BRAF V600E activan la vía de la proteína quinasa mitógena activada (MAPK) favoreciendo la proliferación celular y previniendo la apoptosis⁹⁸. Vemurafenib es un potente inhibidor de la quinasa con especificidad para la mutación BRAF V600E de las células cancerígenas⁹¹. Recientemente, se han publicado estudios con un aumento de la supervivencia con tratamiento con vemurafenib⁹⁹.

El comportamiento del melanoma puede ser diferente según si se trata de melanoma cutáneo o ocular¹⁰⁰. El hígado es la localización más habitual de las metástasis en pacientes con melanoma de origen ocular. Entre un 40-80% de estos pacientes presentan metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico del primario¹⁰¹. Por el contrario, el melanoma cutáneo produce metástasis hepáticas sólo en un 15-20% de los pacientes y más frecuentemente en otros órganos¹⁰⁰. Los

tratamientos sistémicos consiguen un escaso control de la enfermedad alcanzando tan sólo unas tasas de respuesta del 10-30%¹⁰². Quizás el vemurafenib pueda ser una excepción, con respuestas objetivas de alrededor del 45-50%, si bien es verdad que son de corta duración en la mayoría de los pacientes⁹¹.

Tratamiento quirúrgico de las MHCM y MHM

El avance y mejoría de los tratamientos sistémicos con aparición de nuevas moléculas ha permitido tener un mejor control de la enfermedad metastásica en el cáncer de mama. Además, en los últimos años, la mejoría en las técnicas de cirugía hepática así como en los cuidados postoperatorios, ha supuesto un descenso en la morbi-mortalidad asociada a este tipo de cirugía, lo que ha permitido operar más enfermos afectados de metástasis hepáticas. Como consecuencia de estos avances, la resección hepática en casos seleccionados se debería considerar como parte del tratamiento oncoquirúrgico de las MHCM.

Las MHM son frecuentes, principalmente en el melanoma de origen ocular. Como hemos comentado anteriormente, no existe ningún tratamiento sistémico con buenos resultados por lo que la resección quirúrgica es la única opción potencialmente eficaz.

Existe poca experiencia en la literatura sobre el tratamiento quirúrgico de pacientes con MHCM y/o MHM. La mayoría de los pocos casos descritos forman parte de grandes series de enfermos con metástasis de origen no colorectal no neuroendocrino^{42,103} o son casos clínicos aislados^{104,105} aunque existen algunos estudios con un razonable número de pacientes, particularmente en el cáncer de mama. La mayoría de estos estudios son heterogéneos donde se mezclan diferentes

periodos de estudio, escaso número de pacientes con diferentes tratamientos adyuvantes, pacientes con metástasis sincrónicas y metacrónicas, y tiempos entre el diagnóstico y la RH muy variables^{42,106-113}. En algunas series, se mezclan pacientes con metástasis multiorgánicas y hepáticas¹¹⁴⁻¹¹⁷, con pacientes con afectación hepática exclusiva^{118,119}. Esta gran variabilidad hace que sea difícil llegar a algoritmos terapéuticos entre los diferentes grupos.

Los pocos estudios sobre la RH de MHCM describen una supervivencia acumulada a 5 años entre el 18% y 61%. En el caso de las MHM está entre el 16% y 53%. (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Bibliografía sobre resección hepática por MHCM

	N	Mediana edad	Intervalo libre enfermedad*	Supervivencia acumulada 3 años	Supervivencia acumulada 5 años	Recidiva hepática
Adam'06 ¹¹⁴	85	47	34	-	37%	33%
Sakamoto'05 ¹²⁰	34	51	22.8	52%	21%	56%
Vlastos'04 ¹¹⁸	31	46	42 [†]	(85% 2a)	61%	13%
Elias'03 ¹²¹	54	49 [§]	39 [§]	50%	34%	46%
Pocard'01 ¹¹⁶	65	47 [§]	59,6	71%	(46% 4a)	-
Maksan'00 ¹¹⁹	9	44	-	51%	51%	22%
Selzner'00 ¹²²	17	48	29	35%	22%	66%
Yoshimoto'00 ¹¹⁷	25	51,3	31,9	(71% 2a)	27%	48%
Kondo'00 ¹²³	6	42,5	42 [†]	60%	40%	50%
Raab'98 ¹²⁴	34	47	27,3 [†]	-	18,4%	-

* Tiempo entre la cirugía de la mama y el diagnóstico de las metástasis hepáticas (meses)

† Tiempo entre la cirugía de la mama y la cirugía hepática (meses)

§ Mediana

a: años

Tabla 9. Bibliografía sobre resección hepática por MHM

	Origen	N	Mediana supervivencia ^m	Supervivencia acumulada (5 años)
Elias (1998) ¹¹⁵	No descrito	10	20	<20%
Lang (1999) ¹²⁵	No descrito	10	-	16% ^a
Aoyoma (2000) ¹²⁶	Ocular	10 ^b	27	53,2%
Rose (2001) ¹⁰⁸	No descrito	18 ^b	28	29%
Wood (2001) ¹⁰⁶	No descrito	9 ^b	27,7	-
Hsueh (2003) ¹⁰⁹	Ocular	5	-	<5%
Kadijkian (2005) ¹¹⁰	Ocular	14 ^b	25	50% ^c
Crook (2006) ¹¹¹	No descrito	5	-	-
Pawlick (2006) ¹¹²	Ocular / Cutáneo	16 / 24	29,4 / 23,6	20,5% / 0%
Herman (2006) ¹¹³	Ocular y Cutáneo	10	22	-

^a: Tumores no colorectales no neuroendocrinos

^b: Intención de resección curativa

^c: Extraído de gráfico

^d: Ausencia de metástasis extrahepáticas viscerales

^m meses

Justificación

A diferencia de las metástasis hepáticas del cáncer colorectal, no existe un claro consenso ni tampoco existen guías clínicas que marquen con claridad cuándo se debe realizar una resección hepática en pacientes con metástasis hepáticas de tumores no colorectales no neuroendocrinos. Tanto el cáncer avanzado de mama como el melanoma, ambos con afectación hepática, son enfermedades sistémicas donde la recidiva tumoral después de la resección hepática puede aparecer, incluso años después del tratamiento. Así pues, en el marco de las metástasis hepáticas de origen no colorectal no neuroendocrinas, el tratamiento quirúrgico de las MHCM y las MHM es un tema ampliamente debatido.

Dado que existen pocas alternativas terapéuticas, la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas puede ser una buena opción asociada al tratamiento sistémico siempre que se asocie a una baja morbi-mortalidad. Dicho tratamiento sistémico en el caso del cáncer de mama ha impactado claramente en la supervivencia. Aunque en el melanoma los tratamientos sistémicos no ofrecen buenos resultados, en ocasiones los pacientes pueden tener supervivencias extraordinariamente altas.

Por estas razones, en el Hospital Universitari Vall d'Hebron consideramos la resección hepática en pacientes con MHCM y MHM como parte del tratamiento oncoquirúrgico. El análisis de estos resultados es la justificación de esta tesis doctoral.

Dado que el número de pacientes con MHM tratados quirúrgicamente en el Hospital Universitari Vall d'Hebron era bajo decidimos analizar conjuntamente los pacientes del Hospital Clínic ya que seguían los mismos criterios de resección.

Objetivos

Objetivo general

Determinar el papel de la resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico en los pacientes con cáncer de mama avanzado y de melanoma con metástasis hepáticas y ver si la resección hepática en estos pacientes sigue estando justificada.

Objetivos específicos

1. Conocer la supervivencia de los pacientes a los que se les ha practicado una resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico del cáncer de mama avanzado con metástasis hepáticas.
2. Analizar el impacto del momento de aparición de las MHCM en relación a la supervivencia.
3. Conocer la supervivencia de los pacientes a los que se les ha practicado una resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico del melanoma con metástasis hepáticas.
4. Analizar la recidiva del melanoma tras la resección hepática por metástasis de melanoma.
5. Analizar la supervivencia de los pacientes con melanoma a los que se les ha practicado una resección hepática en relación a su origen ocular o cutáneo.

Material y Métodos

Se revisaron los pacientes operados de MHCM en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y de los operados de MHM en el Hospital Universitari Vall d'Hebron y en el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Valoración quirúrgica

La indicación de la resección de las metástasis en este tipo de cáncer (mama y melanoma) fue cambiando a lo largo del periodo de estudio. Al inicio, éramos muy reticentes a operar este tipo de metástasis ya que se trata de una enfermedad sistémica. Sin embargo, el avance y la mejoría de los diferentes tipos de antineoplásicos a lo largo de los años han permitido que la enfermedad se estabilizara en determinados pacientes con cáncer de mama. En el caso del melanoma, aunque no ha habido mejoría en los tratamientos sistémicos, la evolución de la enfermedad es irregular y se han descrito ocasionalmente supervivencias altas. Paralelamente, la técnica quirúrgica así como los cuidados postoperatorios mejoraron a lo largo del tiempo, lo que nos permitió empezar a resecar los pacientes con MHCM y MHM con mayor eficacia y seguridad.

Una vez los pacientes afectos de cáncer de mama y de melanoma controlados por el servicio de oncología son diagnosticados de metástasis hepáticas, se realiza un estudio de extensión completo para valorar la presencia de enfermedad extrahepática. Se realizaron de forma rutinaria TC tóraco-abdominal, cerebral y gammagrafía ósea. Desde el año 2000 y de forma progresiva, se realizó además PET-TC.

Los enfermos con metástasis hepáticas se presentaron en la sesión multidisciplinar (cirugía, oncología y radiología) de Tumores Hepatobiliopancreáticos en el Hospital Vall d'Hebron, y en el Comité de Cirugía Hepática en el Hospital Clínic i Provincial. En estas sesiones, se valoró cada paciente según el estado general, el

tratamiento sistémico recibido, la posibilidad de resección quirúrgica de las metástasis y la presencia de enfermedad extrahepática.

Los criterios de selección para la RH fueron: tener un buen estado general, poder realizar una resección completa y segura de la enfermedad hepática en ausencia de metástasis extrahepáticas

Aquellos enfermos tributarios de resección quirúrgica fueron valorados en la consulta externa de cirugía hepática. Se explicó el tipo de intervención propuesta en cada caso y los pacientes firmaron el consentimiento informado.

Cirugía hepática y postoperatorio

Todos los pacientes fueron intervenidos por cirujanos expertos en cirugía hepática, tanto del Hospital Vall d'Hebron como del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Tras la cirugía, los pacientes permanecieron en la unidad de cuidados críticos postquirúrgicos durante el postoperatorio inicial y posteriormente en la planta de hospitalización de cirugía.

Seguimiento

Durante los primeros 6 meses tras la cirugía los pacientes fueron controlados en las consultas de cirugía y de oncología. Transcurridos estos primeros meses, y una vez la recuperación de la cirugía fue completa, el seguimiento fue únicamente por el servicio de oncología. Se continuaron aplicando los protocolos de seguimiento establecidos en cada hospital.

Morbilidad y mortalidad

Se analizó la morbilidad postquirúrgica y la causa de defunción de los pacientes. Hemos definido la morbilidad y mortalidad postoperatoria como aquellas

que tienen lugar durante el ingreso hospitalario de la cirugía hepática o durante los primeros 30 días después de la cirugía.

Metástasis sincrónicas y metacrónicas

Definimos metástasis sincrónicas como aquellas que se diagnostican al mismo tiempo que el tumor primario o durante los 2 primeros meses después del diagnóstico del tumor primario. Las metástasis metacrónicas son aquellas que se diagnostican a partir del tercer mes del diagnóstico del tumor primario.

Análisis estadístico

Toda la información fue recogida de forma prospectiva pero analizada de forma retrospectiva a partir de las bases de datos de ambos hospitales. Se analizaron los datos de pacientes con resecciones MHCM de las bases de datos del Hospital Universitari Vall d'Hebron, y de pacientes con MHM de las bases de datos del Hospital Universitari Vall d'Hebron y del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. La revisión de los datos fue aprobada por el comité ético de ambos hospitales.

Aunque el test utilizado para comparar la asociación de dos variables categóricas es la χ^2 , debido al limitado número de pacientes de nuestro estudio hemos utilizado el test exacto de Fischer. Los datos se han expresado como mediana y rango. Hemos utilizado el método Kaplan-Meier para estimar la supervivencia acumulada de los pacientes y la supervivencia acumulada libre de enfermedad. Las diferencias de supervivencia se estudiaron mediante el test log-rank. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0,05$. Los estudios estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois).

Resultados

Entre Enero 1988 y Noviembre 2007, se realizaron 13 resecciones hepáticas por metástasis de cáncer de mama en 12 pacientes en el Hospital Vall d'Hebron. Se resecaron 14 pacientes por metástasis de melanoma en el Hospital Vall d'Hebron y Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

Metástasis hepáticas de cáncer de mama

Todos los pacientes con resecciones hepáticas por MHCM fueron mujeres. La mediana de edad en el momento de la hepatectomía fue de 58,4 años (r: 36-76). La mediana de seguimiento fue de 35,9 meses (r: 12-113,4).

Tumor primario

El tratamiento del tumor primario de mama fue la resección quirúrgica en todos los casos. En un 42% de los casos se realizó tumorectomía con linfadenectomía, y en el 58% restante el tratamiento fue una mastectomía radical (Tabla 1).

En la mayoría de los casos (92%) el tumor en la mama era un carcinoma ductal infiltrante. En la mitad de los pacientes se trataba de un T1, y en 50% restante un T2. Los ganglios axilares resultaron invadidos en un 55% de los casos (Tabla 1).

Tras la cirugía de la mama, todas las pacientes recibieron adyuvancia basada en quimioterapia asociada o no a hormonoterapia (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes con MHCM antes de la RH

Paciente	Cirugía mama	Patología	TNM estadio	Receptores hormonales	Tratamiento adyuvante
1	MRM	Ductal	T2N1M0	Positivo	Sí
2	MRM	Ductal	Desconocido	Desconocido	Sí
3	MRM	Ductal	T2N1M1	Desconocido	Sí
4	MRM	Ductal	Desconocido	Desconocido	Sí
5	TL	Ductal	T1N0M0	Positivo	Sí
6	TL	Ductal	T1N0M0	Positivo	Sí
7	MRM	Ductal	T1N1M0	Positivo	Sí
8	MRM	Ductal	Desconocido	Positivo	Sí
9	TL	Lobulillar	T2N1M0	Positivo	Sí
10	TL	Ductal	T2N0M1	Positivo	Sí
11	MRM	Ductal	N1M0*	Positivo	Sí
12	TL	Ductal	T1N0M0	Positivo	Sí

MRM: Mastectomía Radical Modificada; TL: Tumorectomía + Linfadenectomía; *: T desconocida

Metástasis hepáticas

En 2 pacientes, las metástasis fueron sincrónicas al tumor primario. Fueron operadas 6 y 7 meses respectivamente después de la cirugía de la mama. En ambos casos se realizó tratamiento adyuvante de las metástasis previo a la cirugía hepática: un paciente recibió quimioterapia y el otro hormonoterapia.

Los 10 pacientes restantes presentaron metástasis metacrónicas. La mediana de tiempo entre la cirugía previa de la mama y el diagnóstico de las MHCM fue de 54,6 meses (r: 15-219). Tras su diagnóstico, la mediana de tiempo de resección de las MHCM fue de 2,9 meses (r: 1,2-53). Durante este tiempo, 4 pacientes (40%) recibieron quimioterapia adyuvante, y uno de ellos hormonoterapia asociada (Tabla 2).

Tabla 2. Metástasis hepáticas de cáncer de mama

Paciente	Metástasis sincrónicas	Intervalo cirugía mama - diagnóstico MHCM*	Intervalo diagnóstico MHCM – RH*	Tratamiento sistémico antes RH	Metástasis extrahepática
1	No	15,1	1,2	No	No
2	No	Desconocido	Desconocido	Desconocido	No
3	Sí	0	6,2	Sí	No
4	No	213,9	2	No	No
5	No	53,5	1,7	No	No
6	No	29,6	7,3	Sí	No
7	No	219,5	32,6	Sí	Hueso
8	No	54,6	53,5	Sí	No
9	No	41,9	11,5	Sí	No
10	Sí	0	7,7	Sí	No
11	No	185,2	2,7	No	No
12	No	96,5	2,9	No	No

* meses

Como excepción a los criterios de resección, se practicó una hepatectomía a un paciente con metástasis óseas. Se trataban de metástasis óseas diagnosticadas 32 meses antes de la cirugía hepática y que habían permanecido estables durante todo este tiempo (Tabla 2).

Cirugía hepática y postoperatorio

Durante el acto operatorio se realizó en todos los pacientes una ecografía hepática intraoperatoria para descartar lesiones hepáticas no conocidas previamente que pudieran contraindicar la resección hepática y/o asegurar una extirpación completa.

En 6 pacientes se realizó una hepatectomía mayor (resección de 3 o más segmentos) (Tabla 3). Ningún paciente falleció en el postoperatorio.

En la mayoría de los pacientes, el margen de resección de la pieza era mayor a 1 cm. Sólo en 3 casos fue menor de 1 cm: en 2 pacientes el margen era menor de 1 cm sin invasión tumoral, mientras que en el otro el margen estaba invadido (Tabla 3).

Tabla 3. Cirugía hepática de las MHCM

Pte	Edad	Hepatectomía	Margen resección*	Receptores hormonales	Estancia hospital ^d	Morbilidad tras RH	Tratamiento sistémico post RH
1	41	Seg IV	>1	Desconocido	10	No	Sí (A,C)
2	52	Seg VII		Desconocido	8	No	No
3	73	Izquierda extendida	>1	Desconocido	24	Bilirragia Estenosis biliar	Desconocido
4	67	Izquierda	>1	Negativo	6	No	Sí (C,Cst,V,5FU,Mtx)
5	60	Central	invadido	Negativo	8	No	Sí (no especificado)
6	36	Derecha	<1	Desconocido	9	Bilirragia	Sí (Cap,H)
7	53	Izquierda	>1	Positivo	7	No	Sí (Cap, Vnr)
8	76	Derecha	>1	Positivo	8	No	Sí (C,Cst,Mtx,5FU,H)
9	61	Seg VI, VII	>1	Positivo	6	No	Desconocido
10	50	Seg VI, VII	>1	Positivo	6	No	Sí (H)
11	57	Seg VIII	>1	Positivo	6	No	Sí (H)
12	60	Seg VI, VII	<1	Negativo	12	No	No

A: adriamicina
C: ciclofosfamida
Cst: corticosteroides
V: vincristina
5FU: 5-fluoruracilo

Mtx: metotrexato
Cap: capecitabina
H: tratamiento hormonal
Vnr: vinorelbina

d: días
*: centímetros
Seg: segmentectomía
Pte: paciente

Durante el postoperatorio 2 pacientes presentaron bilirragia (16,6%). En uno de ellos se resolvió de forma espontánea sin complicaciones posteriores. El segundo caso también se resolvió espontáneamente pero presentó una estenosis biliar que requirió la realización de una hepaticoyeyunostomía al cabo de 7 meses.

La estancia mediana de hospitalización fue de 8 días (r: 6-24).

Tras la cirugía hepática, 8 de los 12 pacientes (66%) recibieron tratamiento sistémico (quimioterapia y/o hormonoterapia). Estos pacientes siguieron los protocolos de tratamiento adyuvante establecidos en nuestro centro (Tabla 3). En dos pacientes no fue posible conseguir dicha información.

Recidiva

Siete pacientes (58,3%) desarrollaron recidiva a nivel hepático. La mediana del tiempo de aparición de la recidiva fue de 36,1 meses (r: 7,8-71,7). Entre estos pacientes, 3 presentaron además recidiva multiorgánica en pulmón, cerebro y hueso (Tabla 4).

Tabla 4. Seguimiento de los pacientes resecados por MHCM

Pte	Recidiva	Fallecido	Supervivencia tras RH ^m	Supervivencia libre de enfermedad tras RH ^m
1	Hepática	Sí	13,9	11,4
2	Hepática + Sistémica (Pulmones)	Sí	41,3	41,3
3	Hepática	Sí	46,3	36,1
4	Hepática	Sí	39,8	21
5	Hepática	No	113,4*	36,8*
6	Hepática + Sistémica (Hueso)	Sí	76,4	71,7
7	Hepática + Sistémica (Hueso, cerebro)	Sí	32,8	7,8
8	No	No	30,8*	30,8*
9	No	No	24,4*	24,4*
10	No	No	25,2*	25,2*
11	No	No	12*	12*
12	No	No	39,1*	39,1*

*:Vivo

m: meses

Pte: paciente

Re-hepatectomía

Un paciente (paciente número 5) presentó recidiva hepática en forma de metástasis en segmento II y IV. Se realizó una segunda hepatectomía 3 años después de la primera que consistió en tumorectomías de las lesiones. Al terminar la revisión, el paciente persiste vivo con una supervivencia de 113 meses (Tabla 4).

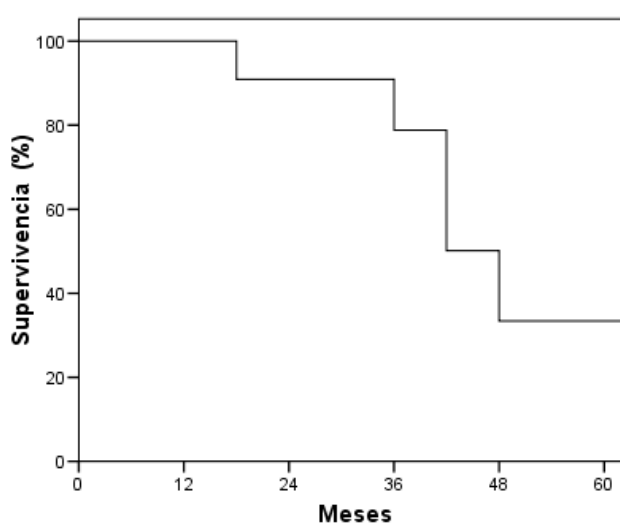
Mortalidad

Seis pacientes (50%) fallecieron durante el seguimiento. Todos ellos presentaron recidiva a nivel hepático y 3 de ellos recidiva multiorgánica asociada. La causa de la muerte fue en todos los pacientes la progresión de la enfermedad. Los 6 pacientes restantes permanecen vivos, y sólo uno presenta recidiva hepática (Tabla 4).

Supervivencia

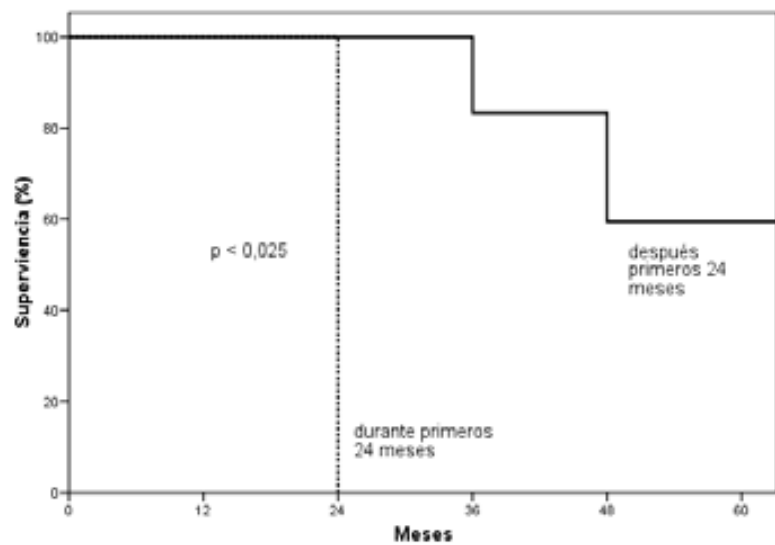
La mediana de supervivencia fue de 35,9 meses (r: 12-113). La supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años de toda la serie fue 100%, 79% y 33% respectivamente (Figura 1).

Figura 1. Supervivencia acumulada de los paciente resecados por MHCM



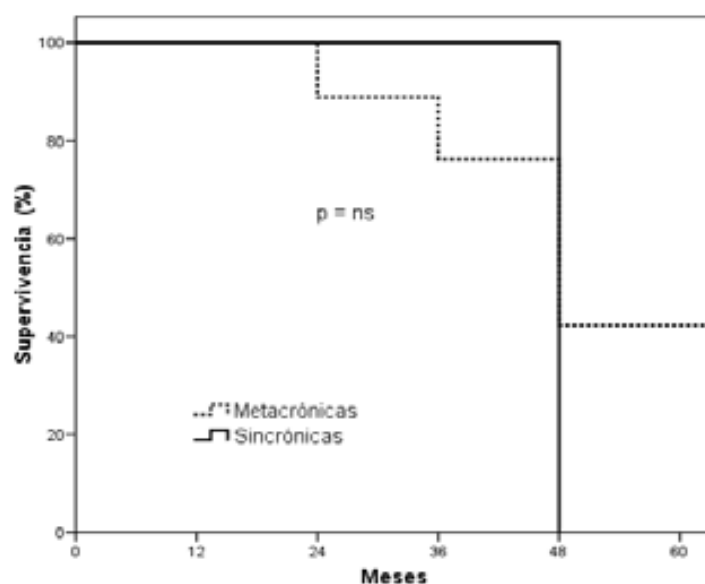
Metástasis metacrónicas. Según el momento de aparición de las metástasis metacrónicas dividimos a los pacientes en 2 grupos: aquellos que desarrollaron las MHCM durante los primeros 24 meses tras la cirugía de la mama (grupo 1), y aquellos que las desarrollaron después de los 24 meses (grupo 2). En el grupo 1, sólo un paciente presentó las MHCM durante los primeros 24 meses. En el grupo 2, ocho pacientes presentaron las MHCM después de los 24 meses. En un paciente (paciente 2), el momento de aparición de las MHCM era desconocido. La supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años en el grupo 1 fue de 100%, 0%, 0% y en el grupo de 100%, 83%, 60% respectivamente ($p < 0,025$) (Figura 2).

Figura 2. Supervivencia acumulada de los pacientes resecados por MHCM en función del tiempo de aparición de las metástasis hepáticas



Metástasis sincrónicas. No se encontraron diferencias significativas entre la supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años de las metástasis sincrónicas y metacrónicas (100%, 76%, 42% y 100%, 100%, 0%, respectivamente) (Figura 3).

Figura 3. Supervivencia acumulada de los paciente resecados por MHCM en función de metástasis sincrónicas o metacrónicas



Metástasis hepáticas de melanoma

Se han realizado 14 RH entre el Hospital Universitari Vall d'Hebron y el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. De estos pacientes, 8 fueron mujeres y 6 hombres. La mediana de edad en el momento de la cirugía hepática fue de 49,5 años (r: 25-68). La mediana de seguimiento fue de 26,6 meses (r: 0,5-103,5).

Tumor primario

El melanoma primario fue de origen cutáneo en 8 pacientes (57,1%) y ocular en 6 (42,9%). El tratamiento del tumor primario y los tratamientos sistémicos adyuvantes se resumen en la Tabla 5.

La mayoría de los pacientes no recibieron tratamiento sistémico después del tratamiento del melanoma. Sólo 4 pacientes (28,6%), todos con melanoma de origen cutáneo, recibieron inmunoterapia tras el tratamiento del primario (interferón, vacuna de células de melanoma o una combinación de ambos tratamientos).

Las características de los pacientes con MHM en función del origen del melanoma se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Características de los pacientes con MHM según el origen del melanoma.

	Ocular n=6	Cutáneo n=8	
Sexo (H/M)	2 / 4	4 / 4	ns
Mediana edad (años)	55 (r: 41-63)	46 (r: 25-68)	ns
Tratamiento melanoma	enucleación 3 radioterapia 3	escisión 2 escisión+linf 5 no tratamiento 1	-
TNM Melanoma			
T2N0, T3N0	*	4	-
T2N1		1	
Desconocido		3	
Tratamiento sistémico después tratamiento melanoma	0 / 6	4 / 8 (50%)	0,08
Tiempo desde tratamiento primario hasta diagnóstico MHM (meses)	73,6 ± 35,5	20,9 ± 20,1	< 0,02
Tratamiento sistémico antes RH	0	0	
RH (mayor/menor)	4 / 2	5 / 3	ns
Número de MHM			
Única	1 (16,7%)	6 (75%)	0,05
Múltiples	5 (83,3%)	2 (25%)	
Tratamiento sistémico después RH	2 / 6 (33,3%)	2 / 7 (28,6%)	ns
Mediana supervivencia (meses)	24,6 (r: 6,9-103,5)	26,9 (r: 0,5-68,6)	ns

H: Hombre; M: Mujer; *: no procede; linf: linfadenctomía

Metástasis hepáticas

Dos pacientes presentaron metástasis sincrónicas. Se diagnosticaron a los 2 y 0,7 meses tras el tratamiento del melanoma. La RH se realizó 1,5 y 1,9 meses respectivamente después de su diagnóstico.

Los restantes 12 pacientes desarrollaron metástasis metacrónicas durante el seguimiento. La mediana de tiempo entre el tratamiento del melanoma y el diagnóstico de las MHM fue de 49,1 meses (r: 6,7-120,7). La mediana de tiempo entre el diagnóstico de las MHM y la RH fue de 2,1 meses (r: 0-5,9). Ningún paciente recibió tratamiento adyuvante sistémico previo a la RH.

En 2 pacientes (paciente 8 y 13, Tablas 6 y 7), el diagnóstico de las MHM se realizó durante una laparotomía urgente por hemoperitoneo secundario a sangrado de las metástasis.

Tabla 6. Resección hepática de MHM y postoperatorio

Pte	Edad	Tipo RH	Urgente	Estancia	Morbilidad	Margen libre	Tamaño	Invasión vascular	Invasión biliar	Invasión linfática
1	48	Derecha	No	11	No	Sí	4,5	No	No	No
2	62	Seg VII	No	7	No	Sí	2	No	No	No
3	47	Seg VII	No	6	No	Sí	3,5	No	No	No
4	41	Derecha	No	7	No	Sí	2,5	No	No	No
5	51	Seg VI-VII	No	6	No	Sí	6	No	No	No
6	59	Izquierda extendida	No	13	Bilirragia	No	2,8	No	No	No
7	36	Seg VI	No	9	No	Sí	2,6	Micro	No	No
8	41	Izquierda extendida	Sí	9	No	Sí	9	No	No	Sí*
9	68	Derecha	No	12	Bilirragia Neumotórax	Sí	1,5	No	No	No
10	45	Izquierda	No	8	Bilirragia	Sí	0,9	No	No	No
11	62	Seg VI	No	6	Bilirragia	Sí	1,2	Micro	No	Sí*
12	68	Derecha	No	11	No	Sí	7,5	No	No	No
13	25	Derecha	Sí	17	Neumonía AVC	Sí	2	Micro	No	No
14	63	Izquierda	No	7	No	Sí	3	No	No	No

Pte: paciente

Seg: segmentectomía

*: ganglio cístico

cm: centímetros

Tabla 7. Seguimiento de los pacientes con MHM tras la cirugía hepática

Pte	Tratamiento tras RH	Recidiva	Muerto	Supervivencia	Supervivencia libre enfermedad
1	No	Hepática + Sistémica (pulmón, hueso)	Sí	103,5	62,8
2	No	Hepática + Sistémica (hueso)	Sí	26,3	12,9
3	Sí (IFN)	No	No	68,6 ^a	68,8
4	Sí (IFN)	Sistémica (ojo, psoas)	No	63,2 ^a	63,2
5	No	Hepática	Sí	6,9	2,8
6	No	Hepática + Sistémica (hueso)	Sí	20,6	19,9
7	Sí (IFN)	Sistémica (bazo, peritoneo)	Perdido	62,7	62,7
8	No	Hepática + Sistémica (peritoneo)	Sí	26,9	3,7
9	No	Sistémica (cerebro)	Sí	6,1	3,5
10	No	Sistémica (pulmón)	Sí	14,9	14,2
11	No	Sistémica (ingle)	No	37,5 ^a	37,5
12	Sí (Tici)	Sistémica (pulmones)	No	31,7 ^a	31,7
13	No	No ^b	Sí	0,5 ^b	^b
14	Sí (T+B, B+Tax)	Hepática	No	22,9 ^a	7,3

T+B: temozolamida+ bevacizumab	^a vivo	Pte: paciente
B+Tax: bevacizumab+taxol	^b fallecido durante el postoperatorio	
Tici: ticilimumab	^m meses	

Metástasis extrahepáticas

En un paciente se diagnosticaron metástasis ganglionares axilares durante el estudio de extensión previo a la RH. Como excepción a los criterios de resecabilidad, el paciente se sometió a cirugía hepática. Las metástasis ganglionares se resecaron al mismo tiempo que la RH.

A los 2 pacientes que tuvieron que ser operados de forma urgente por hemoperitoneo y que se diagnosticaron las MHM durante el acto quirúrgico no se pudo

realizar un estudio de extensión completo. En uno de los pacientes, se diagnosticó de una metástasis suprarrenal durante la cirugía urgente que también se resecó. En el otro paciente se diagnosticaron metástasis cerebrales durante el postoperatorio.

Cirugía hepática y postoperatorio

Ningún paciente presentaba cirrosis hepática ni ascitis en el momento de la RH, y la función hepática fue normal. En todos los casos, el tiempo de protrombina fue >80%, bilirrubina <1mg/dl y alanina aminotransferasa <200UI. En todos los pacientes se realizó una ecografía hepática intraoperatoria.

En 9 pacientes (64,3%) se realizó una hepatectomía mayor (3 o más segmentos). Sólo en un paciente el margen de resección resultó invadido. Las características de las piezas resecadas se describen en la Tabla 6.

Un paciente falleció en el postoperatorio 16 días tras la cirugía debido a una hemorragia cerebral secundaria a metástasis cerebrales. Este es el paciente que se intervino de forma urgente por hemoperitoneo y no se pudo realizar un estudio de extensión completo.

La estancia mediana de hospitalización fue de 8,5 días (r: 6-17).

Tras la RH, se administró tratamiento adyuvante sistémico a 5 pacientes. Dicho tratamiento se basó en interferón, ticilimumab, temozolamida asociado a bevacizumab o bevacizumab asociado a paclitaxel (Tabla 7).

Recidiva

Prácticamente todos los pacientes (92,3%) presentaron recidiva durante el seguimiento. Diez pacientes (76,9%) presentaron recidiva multiorgánica en hueso, pulmón, retroperitoneo, peritoneo, cerebro, ganglios inguinales y globo ocular. Seis pacientes (46,2%) presentaron recidiva a nivel hepático con una mediana de tiempo de aparición de 10,1 meses (r: 2,8-62,8) tras la RH. El tratamiento de la recidiva hepática consistió en tratamiento sistémico con quimioterapia en todos los pacientes excepto en un caso que se trató mediante radiofrecuencia.

Se analizó la recidiva acumulada en aquellos pacientes con ausencia de metástasis extrahepáticas en el momento de la RH. La recidiva acumulada a 1, 3 y 5 años fue de 25%, 58% y 77% respectivamente. Ningún paciente con MHM de origen cutáneo recidivó a nivel hepático.

Supervivencia

Un paciente se perdió durante el seguimiento. Hasta el último control, había presentado recidiva pero al final del estudio se desconocía si permanecía vivo.

La mediana de supervivencia fue de 26,3 meses (r: 0,5-103,5). La supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años de toda la serie fue 77%, 49% y 49% respectivamente. La causa de muerte fue la progresión de la enfermedad en todos los casos.

No se encontraron diferencias en la supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años cuando se compararon los pacientes con MHM sincrónicas y metacrónicas (75%, 44% y 44% vs 100%, 0% y 0%, respectivamente). Sin embargo, ningún paciente con metástasis sincrónicas vivió más de 3 años.

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años cuando se compararon los pacientes con MHM de origen ocular y origen cutáneo (83%, 56% y 56%, vs 71%, 43% y 43%, respectivamente).

Se analizó la supervivencia de los pacientes que no presentaban metástasis viscerales extrahepáticas en el momento de la RH. La mediana de supervivencia fue de 26,3 meses (r: 6,1-103,5). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 19,9 meses (r: 2,8-68,6). La supervivencia acumulada se muestra en la Figura 4. La supervivencia acumulada a 1, 3 y 5 años de los pacientes con melanoma de origen ocular y cutáneo fue de 83%, 56% y 56%, y de 80%, 60% y 60%, respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 5).

Figura 4. Supervivencia acumulada de los pacientes sin metástasis extrahepáticas en el momento de la cirugía

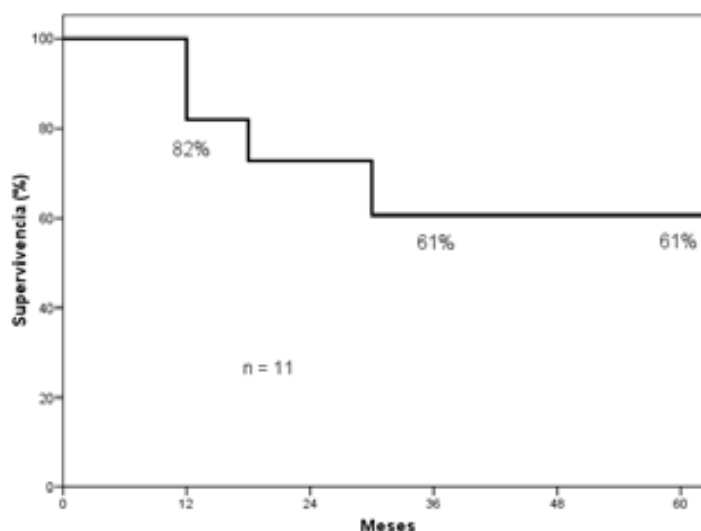
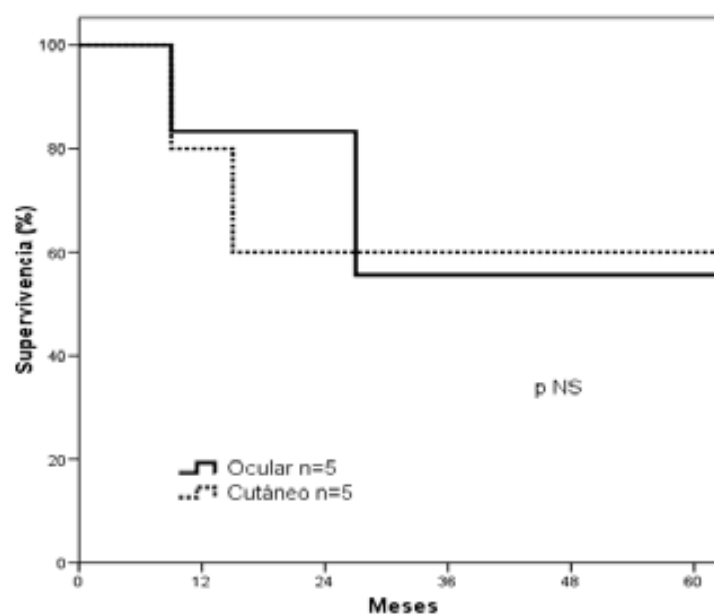


Figura 5. Supervivencia acumulada según el origen del melanoma (excluidos los pacientes con metástasis extrahepáticas).



Discusión

Metástasis hepáticas de cáncer de mama

Actualmente, la RH de las MHCM son consideradas por la mayoría de los grupos dedicados a la cirugía hepatobiliar siempre y cuando se garantice una baja morbilidad postoperatoria. En nuestra serie, la mortalidad postoperatoria fue nula. Teniendo en cuenta que la mitad de las RH fueron hepatectomías mayores y que la mayoría de los enfermos habían recibido quimioterapia previa a la cirugía, la morbilidad en nuestra serie fue baja igual que la descrita en la literatura^{114,121,124}.

A pesar de los buenos resultados en el postoperatorio y la administración de terapia sistémica antitumoral complementando la RH, más de la mitad de nuestros pacientes presentaron recidiva de la enfermedad. Si consideramos el cáncer de mama una enfermedad sistémica, es evidente que las células tumorales pueden extenderse por todo el organismo y producir metástasis hepáticas incluso después de la RH. En nuestra serie, de aquellos pacientes con margen de resección menor de 1 cm, sólo la paciente con el margen invadido presentó recidiva hepática 3 años después de la resección. De hecho es la paciente con mayor supervivencia de toda la serie. Por esta razón, las terapias sistémicas, como la quimioterapia, tienen un papel importante en el tratamiento de la enfermedad. Pocard¹¹⁶ y Yoshimoto¹¹⁷ utilizaron el concepto de “cirugía adyuvante” o “reducción quirúrgica de masa” sugiriendo que la RH previene la selección de clones resistentes a la quimioterapia y el aumento de la heterogeneidad celular, llevando a cabo a un mejor control de la enfermedad. Desafortunadamente, los estudios en la literatura, al igual que el nuestro, son muy heterogéneos en el tipo y duración de la quimioterapia. Pocard¹¹⁶ encontró que la presencia de ganglios

linfáticos axilares positivos y el tipo de hepatectomía (hepatectomía mayor) eran factores pronósticos que se correlacionaban con una significativa mayor tasa de recurrencia.

La supervivencia tras la RH de nuestra serie fue de 33% a 5 años, y la mediana de supervivencia fue casi de 3 años. Estos resultados fueron similares a los del hospital Paul Brousse en París¹¹⁴ y son muy prometedores si los comparamos a la supervivencia de los pacientes que no son tratados con cirugía o no reciben quimioterapia^{54,58,127,128}. Uno de los parámetros que impacta en la supervivencia es el intervalo libre de enfermedad entre la cirugía de la mama y la aparición de las metástasis hepáticas. En la mayoría de los estudios publicados, cuanto más largo es el intervalo libre de enfermedad, mejor supervivencia tras la RH^{116,118,123}. Selzner¹²² encontró una mediana de supervivencia de sólo 9 meses en pacientes que desarrollaron metástasis hepáticas durante el primer año después de la resección del tumor de mama. Al contrario, aquellos pacientes a quien las metástasis se diagnosticaron a partir de los 12 meses tras el diagnóstico inicial, la mediana de supervivencia fue de 27 meses. Pocard¹¹⁶ encontró una supervivencia a 3 años del 55% en aquellos pacientes que presentaron MHCM durante los primeros 48 meses, mientras que en los pacientes diagnosticados más allá de los 48 meses era del 86%. Maksan¹¹⁹ también observó una tendencia a una mayor supervivencia en los pacientes que presentaron las metástasis más allá de los 24 meses. Aunque el punto de corte de aparición de las metástasis es muy variado entre los diferentes autores, parece lógico pensar que cuanto mayor sea el tiempo entre la enfermedad localizada en la mama y la enfermedad metastásica mejor será la supervivencia. En nuestro estudio, encontramos que los pacientes con aparición de las metástasis más allá de 24 meses tenían una supervivencia más larga. Sin embargo hay que ser cautelosos a la hora de

hacer conclusiones ya que en nuestra serie sólo un paciente presentó metástasis antes de los 24 meses. En ocho, las metástasis se presentaron más allá de los 24 meses.

Los distintos regímenes de quimioterapia sistémica u hormonoterapia, tanto en el tumor primario en la mama, como en la MHCM, pueden influenciar en la supervivencia. La respuesta a la quimioterapia sistémica previa a la RH se ha descrito que puede influenciar la supervivencia¹¹⁴. Sin embargo, esta asociación no se pudo analizar en nuestro estudio.

El papel de los receptores hormonales en el momento de la RH no está claro. Sólo en la serie de Elias¹²¹ los receptores hormonales fueron un factor pronóstico. Los pacientes con receptores hormonales positivos presentaban una más larga supervivencia libre de enfermedad y mediana de supervivencia (44 vs 19 meses). Aunque Sakamoto¹²⁰ no encontró diferencias significativas, ningún paciente de su serie con receptores estrogénicos negativos sobrevivió más de 5 años. No podemos sacar ninguna conclusión de nuestra serie ya que todos aquellos pacientes que se conocía el estado de los receptores hormonales en la mama eran positivos. Cabe destacar que al menos 2 pacientes de nuestra serie con receptores hormonales positivos en el tumor primario presentaron receptores hormonales negativos en el tejido de las metástasis hepáticas.

Un aspecto muy controvertido es la indicación de RH en aquellos pacientes que presentan metástasis extrahepáticas^{114,116-119,121}. Para muchos autores, la presencia de enfermedad extrahepática está considerada una contraindicación para la RH. Sin embargo, algunos autores aceptan como excepción las metástasis óseas

aisladas. Sakamoto¹²⁰ encontró como factor pronóstico de baja supervivencia la presencia de enfermedad extrahepática previa a la RH. En dicho estudio, la supervivencia a 5 años de los pacientes sin enfermedad extrahepática fue de 31% versus 0% en los pacientes con enfermedad extrahepática. Sin embargo, Wyld¹²⁸ no encontró diferencias en la supervivencia en pacientes con enfermedad confinada en el hígado, o en pacientes con enfermedad en más de una localización, independientemente del tratamiento recibido. Pocard¹¹⁶, Selzner¹²² y Yoshimoto¹¹⁷ encontraron que la presencia de metástasis extrahepáticas no era un factor pronóstico significativo. Además, tanto Pocard¹¹⁶ como Yoshimoto¹¹⁷ sugirieron que, excepto las metástasis cerebrales o en localizaciones potencialmente letales, las metástasis extrahepáticas estables, concretamente las metástasis óseas, no contraindicaban la RH. En nuestra serie, consideramos que la ausencia de enfermedad extrahepática era condición indispensable para la cirugía hepática. Sin embargo, se hizo una excepción y se operó un paciente con metástasis óseas que habían permanecido estables durante varios meses antes del diagnóstico de las MHCM. Sorprendentemente, este paciente presentó el intervalo libre de enfermedad más largo de nuestra serie entre la cirugía de la mama y la aparición de las metástasis hepáticas.

Metástasis hepáticas de melanoma

Teniendo en cuenta que el melanoma es una enfermedad sistémica y que por tanto las metástasis pueden aparecer en el hígado pero también en otras localizaciones al mismo tiempo, la indicación de la RH en pacientes con metástasis extrahepáticas es controvertida. Rose et al¹⁰⁸ sugirieron que la enfermedad

extrahepática no es una contraindicación absoluta para la RH siempre y cuando la enfermedad sea resecable con una supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad similar a los pacientes sin metástasis extrahepáticas. De forma contraria, Crook et al¹¹¹, Aoyoma et al¹²⁶ y Pawlick et al¹¹² encontraron que la presencia de enfermedad extrahepática se asociaba con una recidiva temprana de la enfermedad y una supervivencia global corta. Por lo tanto, en estos 3 estudios, los autores recomendaban no realizar RH en aquellos enfermos con metástasis hepáticas y extrahepáticas.

En nuestra serie, se realizaron 3 resecciones a 3 pacientes con metástasis extrahepáticas. Debido al bajo número de pacientes de la serie, no es posible llegar a ninguna conclusión sobre si la presencia de enfermedad extrahepática implica un peor pronóstico. De estos 3 pacientes, 2 presentaban metástasis extrahepáticas viscerales. Un paciente presentaba metástasis en la glándula suprarrenal que se diagnosticó durante la cirugía hepática y en el mismo acto se resecó. Aunque presentó una recidiva temprana a los 3,7 meses tras la cirugía, sobrevivió más de 2 años. En el segundo paciente se diagnosticaron metástasis cerebrales durante el postoperatorio y falleció por una hemorragia cerebral. En los estudios de Crook et al¹¹¹ y Aoyoma et al¹²⁶ los enfermos con metástasis extrahepáticas localizadas en órganos sólidos tenían una peor supervivencia. Sin embargo, cabe destacar que el tercer paciente, que presentaba metástasis ganglionares linfáticas axilares que se resecaron al mismo tiempo que las MHM, permanece vivo, sin recidiva y es uno de los pacientes con supervivencia más larga. De forma similar, Rose et al¹⁰⁸ encontraron que los pacientes con metástasis ganglionares linfáticas tenían una supervivencia similar a los pacientes sin enfermedad extrahepática. La posible diferencia en la supervivencia de los enfermos con metástasis extrahepáticas viscerales o no viscerales es un tema todavía para resolver.

En nuestros pacientes, el intervalo libre de enfermedad desde la resección del melanoma primario no ha sido un criterio de selección como fue en otros estudios¹¹³.

La morbilidad postoperatoria en nuestro estudio fue similar a la reportada en la literatura^{111,113}. Sólo un paciente falleció en el postoperatorio y la causa fue una hemorragia cerebral.

A pesar de presentar un buen postoperatorio, todos los pacientes excepto uno presentaron recidiva de la enfermedad durante el seguimiento. Sólo 5 pacientes (35,7%) recibieron tratamiento sistémico después de la RH. Recientemente, para intentar mejorar los resultados de los tratamientos sistémicos varios autores han desarrollado diferentes tratamientos locoregionales en aquellos pacientes no resecables: perfusión hepática aislada^{129,130}, infusión de arteria hepática¹³¹ y quimioembolización¹³². En estos estudios, la supervivencia era mejor que la descrita con otros tratamientos paliativos.

La mediana de supervivencia tras la RH en nuestros pacientes fue de 26,3 meses y la supervivencia acumulada a 5 años del 61%. Estos resultados son muy prometedores y están en concordancia con los descritos en la literatura^{106,108-113} (Tabla 9). Desafortunadamente, es imposible determinar el papel exacto del tratamiento sistémico o de la RH en la supervivencia de los pacientes con MHM. En la actualidad no existen estudios prospectivos en la literatura que lo analicen. Sin embargo, hay que remarcar que en algunos pacientes seleccionados, la supervivencia global podría ser mejorada por tratamientos multidisciplinarios que incluyeran la RH.

Algunos autores sugieren que el melanoma ocular y el cutáneo presentan una historia natural, pronóstico y tratamiento diferente¹⁰⁰ a pesar de desarrollarse de células melanocíticas dendríticas del mismo origen embriológico¹²⁵. Incluso algunos investigadores han propuesto que la RH de MHM se realice sólo en casos de metástasis de melanoma de origen ocular debido al peor pronóstico del melanoma cutáneo¹³³. Muy pocos estudios han comparado el melanoma ocular del cutáneo¹¹². La Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estudió una cohorte con gran número de pacientes con melanoma ocular y cutáneo¹⁰⁰. Observaron que los pacientes con melanoma ocular eran mayores, en mayor número presentaban metástasis en el hígado, éstas eran aisladas, y no respondían a la quimioterapia. Todos estos datos sugieren que el melanoma ocular metastásico tiene un cierto tropismo por el hígado mientras que el melanoma cutáneo tiene un comportamiento más sistémico. Pawlick et al¹¹² encontraron resultados similares. En su estudio, sólo los pacientes con melanoma cutáneo presentaban metástasis extrahepáticas en el momento de la RH. A pesar de presentar una tasa de recidiva parecida, el melanoma ocular recidiva más frecuentemente en el hígado y el melanoma cutáneo en localizaciones extrahepáticas. De forma destacable, los pacientes con melanoma ocular tenían una supervivencia a largo plazo significativamente mejor que los pacientes con melanoma cutáneo¹¹².

En nuestra serie, las metástasis hepáticas múltiples fueron 3 veces más frecuentes en los pacientes con melanoma ocular que en aquellos con melanoma cutáneo. El tiempo transcurrido entre el tratamiento del melanoma primario y las MHM fue significativamente más largo en los pacientes con melanoma ocular, sugiriendo por lo tanto una progresión más lenta del melanoma ocular. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias en la supervivencia en función del origen del melanoma. Si descartamos los pacientes que fueron diagnosticados de metástasis extrahepáticas después de la RH, que puede conllevar a un sesgo en la supervivencia,

seguimos sin encontrar diferencias en relación al origen cutáneo u ocular. Además, los pacientes con melanoma cutáneo, consiguieron una supervivencia a 1 año del 60%. A partir de esos resultados, podemos sugerir que, a pesar del comportamiento distinto y el pronóstico histológico diferente descrito en la literatura^{100,112}, los pacientes con melanoma cutáneo controlado y confinado al hígado pueden ser operados ya que no hay diferencias en la supervivencia a largo plazo entre las metástasis de origen ocular o cutáneo.

En resumen, el cáncer de mama y el melanoma son tipos de tumores en los que la cirugía ha ido obteniendo un papel importante como parte del tratamiento oncoquirúrgico tras optimizar al máximo el tratamiento sistémico. En el caso de la mama, el tratamiento sistémico ha conseguido controlar la enfermedad y evitar la progresión rápida de la enfermedad. En el melanoma no existen hoy por hoy tratamientos con buenas respuestas, sin embargo, la evolución irregular de esta enfermedad hace que en ocasiones existan supervivencias extraordinariamente elevadas. Estamos delante de dos cánceres con posibilidad de supervivencias prolongadas y con capacidad de producir metástasis hepáticas a largo plazo. En nuestro estudio, los pacientes presentaron una supervivencia a 5 años comparable a la de las RH de metástasis por cáncer colorectal, particularmente los pacientes con MHM. En el cáncer de mama metastásico, la aparición de metástasis hepáticas a partir de los 24 meses tras el tratamiento del tumor primario se relaciona con una mejor supervivencia.

Conclusiones

Conclusión general

Es difícil determinar el papel exacto de la resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico de los pacientes con MHCM y MHM ya que en la mayoría de casos la hepatectomía se asoció a algún tipo de tratamiento sistémico. Sin embargo, dada la supervivencia alcanzada y la baja morbi-mortalidad asociada al procedimiento quirúrgico la resección hepática está justificada en estos pacientes.

Conclusiones específicas

1. La supervivencia de las pacientes a las que se les practicó una resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico del cáncer de mama avanzado con metástasis hepáticas fue buena ya que fue del 100% al primer año, del 79% a los 3 años y de 33% a los 5 años de seguimiento.
2. Las pacientes con cáncer de mama en las que las metástasis hepáticas aparecieron en los primeros 24 meses tras el tratamiento del cáncer de mama primario, presentaron una supervivencia más baja después de la resección hepática en comparación con las pacientes que desarrollaron las metástasis hepáticas mas allá de los 24 meses.
3. La supervivencia de los pacientes a los que se les practicó una resección hepática como parte del tratamiento oncoquirúrgico del melanoma avanzado con metástasis hepáticas fue buena y similar a la de las resecciones por metástasis de cáncer colorectal (77% al primer año y del 49% a los 3 y 5 años de seguimiento).

4. La recidiva tumoral tras la resección de las metástasis hepáticas de melanoma fue muy elevada, estando presente en todos los pacientes excepto en uno. La mayoría de los pacientes presentaron una recidiva multiorgánica (76,9%) y casi el 50% una recidiva hepática.
5. No se encontraron diferencias en la supervivencia de los pacientes tras la resección hepática por metástasis de melanoma en relación a su origen ocular o cutáneo.

Bibliografía

-
- ¹ Lehmann K, Clavien PA. History of Hepatic Surgery. *Surg Clin N Am* 2010; 90(4):715-729.
- ² Langebuch C. Ein fall von resection eines linksseitigen schnurlappens der leber. *Heilung Klin Wochenschr* 1888; 25:37.
- ³ Kousnetzoff M, Pensky J. Sur la resection partielle du foie. *Rev Chir* 1896; 16:501-21.
- ⁴ Pringle JH. V. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908; 48(4):541-9.
- ⁵ Scalzone R, Lopez-Ben S, Figueras J. How to transect the liver? A history lasting more than a century. *Dig Surg* 2012; 29(1):30-34.
- ⁶ Couinaud C. Lobes des ségments hépatiques: notes sur architecture anatomique et chirurgicale du foie. *Presse Med* 1954; 62(33):709-712.
- ⁷ The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. Terminology Committee of the International Hepato-Pancreato-Biliary Association. *HPB* 2000; 2(3):333-39.
- ⁸ Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S. Intraoperative ultrasonic examination for hepatectomy. *Ultrasound Med Biol* 1983; (Suppl 2):493-497.
- ⁹ Procopio F, Torzilli G. Organ targeted mini-invasive approach in the treatment of colorectal cancer liver metastases: role of intraoperative ultrasonography as guidance in liver resection. *Minerva Chir* 2013; 68(1):41-47.
- ¹⁰ Honjo I, Araki C. [Total resection of the right lobe of the liver: report of a successful case]. *Shujutsu* 1950; 4:345-349.
- ¹¹ Thompson HH, Tompkins RK, Longmire WP Jr. Major hepatic resection. A 25-year experience. *Ann Surg* 1983; 197(4):375-388.
- ¹² Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191(1):38-46.
- ¹³ Gurusamy KS, Kumar Y, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Ischaemic pre-conditioning for elective liver resections performed under vascular occlusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD007629.
- ¹⁴ Man K, Fan ST, Ng IO, Lo CM, Liu CL, Yu WC, et al. Tolerance of the liver to intermittent Pringle maneuver in hepatectomy for liver tumors. *Arch Surg* 1999; 134(5): 533-539.
- ¹⁵ Lortat-Jacob JL, Robert H. Well defined technique for right hepatectomy. *Presse Med* 1952; 60(26):549-551.
- ¹⁶ Ton-That-Tung, Nguyen-Duong-Quang. Segmentary hepatectomy by transparenchymatous vascular ligation. *Presse Med* 1965; 73(52):3015-3017.

- ¹⁷ Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, Seidel J, Vice T. An improved technique for vascular isolation of the liver: experimental study and case. *Ann Surg* 1966; 163(2):237-241.
- ¹⁸ Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg* 1990; 77(1):21-26.
- ¹⁹ Azoulay D, Eshkenazy R, Castaing D, Adam R, Icahi P, Naili S, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg* 2005; 241(2):277-285.
- ²⁰ Bismuth H, Castaign D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg* 1989; 210(1):13-19.
- ²¹ Launois B, Jamieson GG. The importance of Glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174(1):7-10.
- ²² Shimamura Y, Gunven P, Takemaka Y, Shimizu H, Akimoto H, Shima Y, et al. Selective portal branch occlusion by balloon catheter during liver resection. *Surgery* 1986; 100(5):938-941.
- ²³ Nguyen KT, Geller DA. Outcomes of laparoscopic hepatic resection for colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2010; 102(8):975-977.
- ²⁴ Castaign D, Vibert E, Ricca L, Azoulay D, Adam R, Gayet B. Oncologic results of laparoscopic versus open hepatectomy for colorectal liver metastases in two specialized centers. *Ann Surg* 2009; 250(5):849-855.
- ²⁵ Kunert W, Storz P, Müller S, Axt S, Kirschniak A. 3D in laparoscopy: state of the art. *Chirurg* 2013; 84(2):202-207.
- ²⁶ Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Laparoscopic hepatic lobectomy: advantages of a minimally invasive approach. *J Am Coll Surg* 2010; 210(5):627-636.
- ²⁷ Nitta H, Sasaki A, Fujita T, Itabashi H, Hoshikawa K, Takahara T, et al. Laparoscopy-assisted major liver resections employing a hanging technique: the original procedure. *Ann Surg* 2010; 251(3):450-453.
- ²⁸ Raccuia JS, Simonian G, Dardik M, Hallac D, Raccuia SV, Stahl R, et al. Comparative efficacy of topical hemostatic agents in rat kidney model. *Am J Surg* 1992; 163(2):234-238.
- ²⁹ Cobden R, Thrasher E, Harris WH. Topical haemostatic agents to reduce bleeding from cancerous bone: a comparison of microcrystalline collagen, thrombin and thrombin soaked gelatin foam. *J Bone Joint Surg Am* 1976; 58(1):70-73.
- ³⁰ Morgenstern L, Michel SL, Austin E. Control of hepatic bleeding with microfibrillar collagen. *Arch Surg* 1977; 112(8):941-943.
- ³¹ Noun R, Elias D, Balladur P, Bismuth H, Parc R, Lasser P, Belghiti J, et al. Fibrin glue effectiveness and tolerance after elective liver resection: a randomized trial. *Hepatogastroenterology* 1996; 43(7):221-224.

- ³² Boerma EJ. Research into the results of resection of hilar bile duct cancer. *Surgery* 1990; 108(3):572–580.
- ³³ Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231(4):480-486.
- ³⁴ Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber JC, Bachellier P. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple an bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240(6):1037-49.
- ³⁵ 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(6):777-785.
- ³⁶ Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168(3):392-415.
- ³⁷ Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases: Association Française de Chirurgie. *Br J Surg* 1997; 84(7):977-980.
- ³⁸ Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238(6):871-883.
- ³⁹ 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):309-318.
- ⁴⁰ Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19(1):59-71.
- ⁴¹ Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343(8910):1405-1410.
- ⁴² Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006; 244(4):524-535.
- ⁴³ Giordano SH, Buzdar AU, Kau SC, Hortobagyi GN. Improvement in breast cancer survival: results from M. D. Anderson Cancer Center protocols from 1975-2000. Presented at ASCO, 2002 Abstract No: 212
- ⁴⁴ Kaifi JT, Gusani NJ, Deshaies I, Kimchi ET, Reed MF, Mahraj RP, Staveley-O'Carroll KF. Indications and approach to surgical resection of lung metastases. *J Sur Oncol* 2010; 102(2):187-195.
- ⁴⁵ Greenwood M. Rep. Publ Hlth med Subj HMSO 1926;33.

- ⁴⁶ Daland EM. Surg Gynec Obstet 1927; 44:264.
- ⁴⁷ Forber JE. Rep Publ Hlth med Subj HMSO 1931;66.
- ⁴⁸ Bloom HJ, Richardson WW, Harries EJ. Natural history on untreated breast cancer (1805-1933). Comparison of untreated and treated cases according to histological grade of malignancy. Br Med J 1962; 2(5299):213-221.
- ⁴⁹ Smith IE. Recurrent disease. In: Harris JR, Hellman J, Henderson IC, Kinne DW, eds. Breast diseases. Philadelphia: JB Lipincott, 1987: 369-384.
- ⁵⁰ Lee YT. Breast carcinoma: pattern of recurrence and metastasis after mastectomy. Am J Clin Oncol 1984; 7(5):443-439.
- ⁵¹ Pouillart P, Jouvet M, Palangie T, Garcia-Giralt R, Bretaudeau B, Dorval T, Asselain B. Hepatic metastases of breast cancer. Analysis of the parameters which influence the response to chemotherapy. Ann Gastroenterol Hepatol 1985; 21(2):87-90.
- ⁵² Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, Smith TL, Fraschini G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. J Clin Oncol 1987; 5(5):773-82.
- ⁵³ Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. South Med J 1988; 81(9):1109-1112.
- ⁵⁴ O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. Eur J Cancer 1990; 26(5):574-577.
- ⁵⁵ Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases – incidence, diagnosis and outcome. JR Soc Med 1991; 84(12):714-6.
- ⁵⁶ Inoue K, Ogawa M, Horikoshi N, Aiba K, Mukaiyama T, Mizunuma N, et al. Evaluation of prognostic factors for 233 patients with recurrent advanced breast cancer. Jpn J Clin Oncol 1991; 21(5):334-339.
- ⁵⁷ Insa A, Lluch A, Prosper F, Marugan I, Martinez-Agullo A, Garcia-Conde J. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. Breast Cancer Res Treat 1999; 56(1):67-78.
- ⁵⁸ Cutler SJ, Ardyce JA, Taylor SG. Classification of patients with disseminated cancer of breast. Cancer 1969; 24(5):861-869.
- ⁵⁹ Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, Spratt JS. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. Surg Gynaecol Obstet 1968; 127(1):1-11.
- ⁶⁰ Nadal JM, Jouve M, Mosseri V, Asselain B, Pouillart P. Metastatic cancer of the breast treated by polychemotherapy : a new prognostic approach. Bull Cancer 1988; 75(8):757-769.
- ⁶¹ Apro MS. Combining new agents with anthracyclines in metastatic breast cancer: an overview of recent findings. Semin Oncol 1999; 26(1 Suppl 3):17-21.

- ⁶² Karrison TG, Ferguson DJ, Meier P. Dormancy of mammary carcinoma after mastectomy. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(1):80-85.
- ⁶³ Steckler RM, Martin RG. Prolonged survival in untreated breast cancer. *Am J Surg* 1973;126:111-119.
- ⁶⁴ González Barón M, Espinosa E, Feliu J, de Castro J, Casado E, Zamora P, et al. *Oncología Clínica*. Vol 2. 3ª edición. Madrid: Momento Médico Iberoamericana, 2010.
- ⁶⁵ Shablak A. Eribulin for advanced breast cancer: a drug evaluation. *J Breast Cancer* 2013; 16(1):12-15.
- ⁶⁶ Maynadier M, Shi J, Vaillant O, Gary-Bobo M, Basile I, Gleizes M, et al. Roles of estrogen receptor and p21(Waf1) in bortezomib-induced growth inhibition in human breast cancer cells. *Mol Cancer Res* 2012; 19(11):1473-1481.
- ⁶⁷ Li T, Guo M, Gradishar WJ, Sparano JA, Perez EA, Wang M, et al. A phase II trial of capecitabine in combination with the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in patients with anthracycline-treated and taxane-resistant metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1103). *Breast Cancer Res Treat* 2012; 134(1):345-352.
- ⁶⁸ Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomized, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379(9816):633-640.
- ⁶⁹ Heravi M, Tomic N, Liang L, Devic S, Holmes J, Deblois F, et al. Sorafenib in combination with ionizing radiation has a greater anti-tumour activity in a breast cancer model. *Anticancer Drugs* 2012; 23(5):525-533.
- ⁷⁰ Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA 3rd, Rugo HS, Sahmoud T, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366(6):520-529.
- ⁷¹ Zagouri F, Sargentanis TN, Chrysikos D, Filipits M, Bartsch R. mTOR inhibitors in breast cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):662-672.
- ⁷² Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(30):4966–4972.
- ⁷³ Cortés J, Caralt M, Delaloge S, Cortes-Funes H, Pierga JY, Pritchard KI, et al. Safety of bevacizumab in metastatic breast cancer patients undergoing surgery. *Eur J Cancer* 2012; 48(4):475-481.
- ⁷⁴ Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998; 339(14):974-978.
- ⁷⁵ Bonnetterre J, Thürlimann B, Robertson JF, Krzakowski M, Mauriac L, Koralewski P, et al. Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the TARGET (Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study). *J Clin Oncol* 2000; 18(22):3748-3757.

- ⁷⁶ Swain SM, Kim SB, Cortés J, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab and docetaxel for HER2-positive metastatic double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(6):461-471.
- ⁷⁷ Tsao H, Atkins MB, Sober AJ. Management of cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2004; 351(10):998-1012 [Erratum, *N Engl J Med* 2004;351(23):2461].
- ⁷⁸ Agarwala SS. Current systemic therapy for metastatic melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009;9(5):587-595.
- ⁷⁹ Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, Margolin K, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17(7):2105-2116.
- ⁸⁰ Eggermont AM, Kirkwood JM,. Reevaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? *Eur J Cancer* 2004; 40(12):1825-1836.
- ⁸¹ Petrella T, Quirt I, Verma S, Haynes AE, Charette M, Bak K. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2007;33(5):484-496.
- ⁸² Trinh VA. Current management of metastatic melanoma. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65:(24 Suppl 9):S3-S8.
- ⁸³ Friedman RJ, Dzubow LM, Reintgen DS, Bystryn JC, Marks R. *Cancer of the skin*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
- ⁸⁴ Atkins MB, Buzaid AC, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds). *Cutaneous Melanoma*. 4th edition. St Louis, MO: Quality Medical Publishing; 2003: 589-604.
- ⁸⁵ Julia F, Thomas L, Dumontet C, Dalle S. Targeted therapies in metastatic melanoma: toward a clinical breakthrough? *Anticancer Agents Med Chem* 2010; 10(9):661-665.
- ⁸⁶ Crowson AN, Magro CM, Barnhill RL, Mihm MC. Pathology. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ (eds). *Cutaneous Melanoma*. 4th edition. St Louis, MO: Quality Medical Publishing; 2003:171-206.
- ⁸⁷ Falkson CI, Ibrahim J, Kirkwood JM, Coates AS, Atkins MB, Blum RH. Phase III trial of Dacarbazine versus Dacarbazine with interferón alpha-2 and Tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma. An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16(5):1743-1751.
- ⁸⁸ Schwartzentruber DJ, Rosenberg SA. Interleukins. In: Balch CM, Houghton AN, Sober AJ, Soong SJ. *Cutaneous melanoma*. 6th edition. St Louis, MO: Quality Medical Publishing; 2003:623-643.
- ⁸⁹ Rosenberg SA, Yang JC, Restifo NP. Cancer immunotherapy: moving beyond current vaccines. *Nat Med* 2004; 10(9):909-915.
- ⁹⁰ Weber J. Ipilimumab: controversies in its development, utility and autoimmune adverse events. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58(5):823-830.

- ⁹¹ Ravnán MC, Matalka MS. Vemurafenib in patients with BRAF V600E mutation-positive advanced melanoma. *Clin Ther* 2012; 34(7):1474-1486.
- ⁹² Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M, Pardoll DM, Chen L. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(2):95-106.
- ⁹³ Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 19(8):711-723.
- ⁹⁴ Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Eber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously treated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364(26):2517-2526.
- ⁹⁵ Hanaizi Z, van Zwieten-Boot B, Calvo G, Lopez AS, van Dartel M, Camarero J, et al. The European Medicines Agency review of ipilimumab (Yervoy) for the treatment of advanced (unresectable or metastatic) melanoma in adults who have received prior therapy: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Eur J Cancer* 2012; 48(2):237-42.
- ⁹⁶ da Rocha Dias S, Salmonson T, van Zwieten-Boot B, Jonsson B, Marchetti S, Schellens JH, et al. The European Medicines Agency review of vemurafenib (Zelboraf®) for the treatment of adult patients with BRAF V600 mutation-positive unresectable or metastatic melanoma: Summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Eur J Cancer*. 2013 May; 49(7):1654-61
- ⁹⁷ Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002; 417(6892):949-954.
- ⁹⁸ Gray-Schopfer V, Wellbrock C, Marais R. Melanoma biology and new targeted therapy. *Nature* 2007; 445(7130):851-857.
- ⁹⁹ Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, Gonzalez R, Pavlick AC, Weber JS, et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med* 2012; 366(8):707-714.
- ¹⁰⁰ Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol* 1996; 114(1):107-108.
- ¹⁰¹ Becker JC, Terheyden P, Kämpgen E, Wagner S, Neuman C, Schadendorf D, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha and interleukin 23. *Br J Cancer* 2002; 87(8):840-845.
- ¹⁰² Li Y, McClay EF. Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol* 2002; 29(5):413-426.
- ¹⁰³ Weitz J, Blumberg LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg* 2005; 241(2):269-276.

- ¹⁰⁴ Vauthey JN, Winter MW, Blumgart LH. Solitary metastasis from cutaneous melanoma to the liver: resection by extended left hepatectomy (trisegmentectomy) with clearance of tumor from the portal vein. *HPB Surg* 1994;8(1):53-56.
- ¹⁰⁵ Dousei T, Miyata M, Yamaguchi T, Nagaoka M, Takahashi E, Kawashima Y. Rupture of liver metastasis of malignant melanoma – a case of hepatic resection. *Jpn J Surg* 1991;21(4):480-484.
- ¹⁰⁶ Wood T, DiFronzo A, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol* 2001;8(8):658-662.
- ¹⁰⁷ Young S, Martinez S, Essner R. The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. *J Surg Oncol* 2006;94(4):344-351.
- ¹⁰⁸ Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver. *Arch Surg* 2001; 136(8):950-955.
- ¹⁰⁹ Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer* 2004; 100(1):122-129.
- ¹¹⁰ Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Grafe's Arch Clin Exp Opht* 2005; 243(10):985-993.
- ¹¹¹ Crook TB, Jones OM, John TG, Rees M. Hepatic resection for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(3):315-317.
- ¹¹² Pawlick TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(5):712-720.
- ¹¹³ Herman P, Machado M, Montagnini AL, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC. Selected patients with metastatic melanoma may benefit from liver resection. *World J Surg* 2007; 31(1):171-174.
- ¹¹⁴ Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet MP, Paule B, Giacchetti S, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244(6):897-908.
- ¹¹⁵ Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, et al. Resection of liver metastases from noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg* 1998; 187(5):487-492.
- ¹¹⁶ Pocard M, Pouillart P, Asselain B, Falcou MC, Salmon RJ. Hepatic resection for breast cancer metastases : results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001; 126(5):413-420.
- ¹¹⁷ Yoshimoto M, Tada T, Saito M, Takahashi K, Uchida Y, Kasumi F. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59(2):177-84.

- ¹¹⁸ Vlastos G, Smith D, Singletary SE, Mirza NQ, Tuttle TM, Popat RJ, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(9):869-874.
- ¹¹⁹ Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, Herfarth C. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26(3):209-212.
- ¹²⁰ Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, Kasumi F, Kosuge T, Kokudo, et al. Hepatic resection for breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005; 29(4):524-527.
- ¹²¹ Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, Ouellet JF, Guinebreteiere JM, Spielmann M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185(2):158-164.
- ¹²² Selzner M, Morse MA, Vredenburg JJ, Meyers WC, Clavien PA. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127(4):383-9.
- ¹²³ Kondo S, Katoh H, Omi M, Hirano S, Ambo Y, Tanaka E, et al. Hepatectomy for metastases from breast cancer offers the survival benefit similar to that in hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47(36):1501-1503.
- ¹²⁴ Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, Weimann A. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res* 1998; 18(3C):2231-2234.
- ¹²⁵ Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R. Liver resection for non-colorectal, non-endocrine hepatic metastases. *Chirurg* 1990; 70(4): 439-446.
- ¹²⁶ Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer* 2000; 89(7):1561-1568.
- ¹²⁷ Goldhirsch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988; 6(1):89-97.
- ¹²⁸ Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89(2):284-290.
- ¹²⁹ Van Iersel LB, Hoekman EJ, Gelderblom H, Vahrmeijer AL, van Persijn van Meerten EL, Tijn FG, et al. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7):1891-1898.
- ¹³⁰ Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Clin Cancer Res* 2003; 9:6343-6349.
- ¹³¹ Siegel R, Hauschild A, Kettelhack C, Kähler KC, Bembenek A, Schlag PM. Hepatic arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous

melanoma is as effective as in ocular melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33(5):627-632.

¹³² Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *Am J Ronetgenol.* 2008; 190(1):99-104.

¹³³ Feldman ED, Pingpank JF, Alexander HR Jr. Regional treatment options for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Ann Surg Oncol* 2004; 11(3):290-297.

Apéndice

Hepatic Resection for Liver Metastases as Part of the “Oncosurgical” Treatment of Metastatic Breast Cancer

Mireia Caralt, MD,¹ Itxarone Bilbao, PhD,¹ Javier Cortés, PhD,²
Alfredo Escartín, PhD,¹ José Luís Lázaro, MD,¹ Cristina Dopazo, PhD,¹
Jorge Juan Olsina, PhD,¹ Joaquim Balsells, PhD,¹ and Ramon Charco, PhD¹

¹Department of Hepatobiliopancreatic Surgery and Transplants, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Paseo Vall d'Hebron 119-129, Barcelona 08035, Spain

²Department of Oncology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Spain

Background: Metastatic breast cancer is considered an incurable disease despite new therapies. Recent studies suggest that liver resection associated with systemic treatment may improve patient survival.

Patients and methods: Patient selection criteria were: good performance status, the feasibility of a complete and safe surgical procedure, and absence of uncontrolled extrahepatic metastases. The information was collected prospectively and analyzed retrospectively from our database.

Results: Between 1988 and 2006, 13 liver resections were performed in 12 patients owing to metastatic breast cancer. Two patients had synchronous metastases and ten metachronous metastases. One patient had extrahepatic bone metastases at the time of liver resection. Median follow-up was 35.9 months (range 12–113.4 months). Median age at liver resection was 58.4 years (range 36–76 years). Median hospital stay was 8 days (range 6–24 days); two patients had biliary leak but none died during the postoperative course. Seven patients (58.3%) developed hepatic recurrence. One-, 3-, and 5-year actuarial patient survival was 100%, 79%, and 33%, respectively. Patients who developed liver metastases within the first 24 months and after the first 24 months post-breast surgery had 1-, 3-, and 5-year actuarial patient survival of 100%, 0%, and 0% and 100%, 83%, and 60%, respectively ($P < 0.025$).

Conclusion: Liver resection for breast cancer liver metastases has an important role in the oncosurgical treatment of metastatic breast cancer with excellent 3-year survival.

Key Words: Liver metastases—Breast cancer—Surgical treatment.

Metastatic breast cancer is a systemic disease with hematogenous dissemination and is classically considered an incurable disease despite new therapies. In most series, isolated liver metastases (LM) are

found in 5–25% of cases.^{1–9} The presence of LM implies poor prognosis with a reported spontaneous median survival of less than 6 months,¹⁰ and of no more than 24 months when chemotherapy (local or systemic) or hormone therapy are used.^{4–9,11–13} Since surgical techniques and results in liver surgery have improved in recent years, surgery has been proposed in selected patients as part of the oncosurgical treatment of hepatic metastases, with good long-term survival.

Address correspondence and reprint requests to: Mireia Caralt, MD; E-mail: mcaralt@vhebron.net

Published by Springer Science+Business Media, LLC © 2008 The Society of Surgical Oncology, Inc.

TABLE 1. Patient characteristics before liver resection

Patient	Breast surgery	Pathology	TNM stage	Hormone Receptors	Adjuvant therapy
1	MRM	Ductal	T2N1M0	Positive	Yes
2	MRM	Ductal	Unknown	Unknown	Yes
3	MRM	Ductal	T2N1M1	Unknown	Yes
4	MRM	Ductal	Unknown	Unknown	Yes
5	LL	Ductal	T1N0M0	Positive	Yes
6	LL	Ductal	T1N0M0	Positive	Yes
7	MRM	Ductal	T1N1M0	Positive	Yes
8	MRM	Ductal	Unknown	Positive	Yes
9	LL	Lobular	T2N1M0	Positive	Yes
10	LL	Ductal	T2N0M1	Positive	Yes
11	MRM	Ductal	N1M0*	Positive	Yes
12	LL	Ductal	T1N0M0	Positive	Yes

MRM, modified radical mastectomy; LL, lumpectomy + lymphadenectomy; TNM, tumor–node–metastases.

* T unknown.

The aim of our study was to analyze the outcome of patients undergoing liver resection (LR) for breast cancer liver metastases (BCLM).

PATIENTS AND METHODS

Patient Selection

Criteria for liver resection changed throughout the period of study. In the beginning, we were very reluctant to operate on patients who developed hepatic metastases. However, over time, progress in different types of chemotherapies has enabled the disease to be stabilized in certain patients. Thus, together with the improvement in our own results in liver surgery, we started to operate for BCLM. Candidates for surgery were patients with good performance status, feasibly complete and safe resection of the liver tumor and no extrahepatic metastases. Before 2000, abdomen, chest, and brain computed tomography (CT) scan as well as bone scintigraphy were performed as routine in all patients in order to detect extrahepatic metastases before LR. Since 2000, positron emission tomography (PET)-CT was added in the study of metastatic breast cancer. In principle, patients with extrahepatic disease were not operated on; however, an exception was made in a patient who had stable bone metastases. Numbers of metastases or patient age were not in themselves exclusion criteria.

This study is a retrospective review and was approved by the institutional review board. All patients provided their written informed consent prior to surgery.

Morbidity and Mortality

Overall mortality and cause of death were analyzed. Postoperative mortality and morbidity are

described as mortality and morbidity occurring during the postoperative hospital stay prior to discharge or within the first 30 days post surgery.

Statistical Analysis

All information was collected prospectively and analyzed retrospectively from our database. Data are expressed as median and range. The Kaplan–Meier method was used to estimate patient survival and disease-free survival. A *P* value ≤ 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using SPSS software version 15.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL)

RESULTS

Between January 1988 and March 2006, 580 hepatectomies were performed at our center. Liver resections for noncolorectal metastases were performed in 48 patients (8.3%); of these, 13 were performed in 12 patients owing to metastatic breast cancer.

All patients were women. Median age at liver resection was 58.4 years (range 36–76 years). Median follow-up was 35.9 months (range 12–113.4 months).

Breast Surgery

Breast cancer surgery consisted of lumpectomy with axillary lymph node dissection in 42% and radical mastectomy in 58%. Histopathologically, the primary breast cancer was infiltrating ductal carcinoma in 92%. Half of the patients had stage T1 and the other half T2. Axillary lymph nodes were positive in 55% of cases. After breast surgery, all patients received adjuvant therapy (chemotherapy $\pm$ hormone therapy) (Table 1).

TABLE 2. *Liver metastases*

Patient	Synchronous metastases	Time between breast surgery and LM diagnosis (months)	Time between LM diagnosis and LM surgery (months)	Systemic therapy before LR	Extrahepatic metastases
1	No	15.1	1.2	No	No
2	No	Unknown	Unknown	Unknown	No
3	Yes	0	6.2	Yes	No
4	No	213.9	2	No	No
5	No	53.5	1.7	No	No
6	No	29.6	7.3	Yes	No
7	No	219.5	32.6	Yes	Bone
8	No	54.6	53.5	Yes	No
9	No	41.9	11.5	Yes	No
10	Yes	0	7.7	Yes	No
11	No	185.2	2.7	No	No
12	No	96.5	2.9	No	No

TABLE 3. *Liver surgery*

Patient	Age (years)	Type of hepatectomy	Margin status (cm)	Hormone receptors in the liver	Postoperative hospital stay (days)	Postoperative morbidity	Systemic therapy after hepatectomy
1	41	Segmentectomy IV	>1	Unknown	10	No	Yes (A, C)
2	52	Segmentectomy VII	>1	Unknown	8	No	No
3	73	Extended Left	>1	Unknown	24	Biliary Leak	Unknown
			>1			Bile duct stenosis	
4	67	Left	>1	Negative	6	No	Yes (C, Cst, V, 5FU, Mtx)
5	60	Central	invaded	Negative	8	No	Yes (not reported)
6	36	Right	<1	Unknown	9	Biliary Leak	Yes (Cap, H)
7	53	Left	>1	Positive	7	No	Yes (Cap, Vnr)
8	76	Right	>1	Positive	8	No	Yes (C, Cst, Mtx, 5FU, H)
9	61	Segmentectomy VI, VII	>1	Positive	6	No	Unknown
10	50	Segmentectomy VI, VII	>1	Positive	6	No	Yes (H)
11	57	Segmentectomy VIII	>1	Positive	6	No	Yes (H)
12	60	Segmentectomy VI, VII	<1	Negative	12	No	No

A, adriamycine; Mtx, methotrexate; C, cyclophosphamide; Cap, capecitabine; Cst, corticosteroids; H, hormonal treatment; V, vincristine; Vnr, vinorelbine; 5FU, 5-fluoruracil.

Liver Metastases

Synchronous metastases were present in two patients, who were operated on 6 and 7 months after breast surgery, respectively, and both received adjuvant systemic therapy before LR. Patient number 3 received chemotherapy and patient number 5, hormone therapy.

Ten patients developed metachronous metastases. Median time between breast surgery and liver metastasis diagnosis was 54.6 months (range 15–219 months). Median time between diagnosis of liver metastasis and resection was 2.9 months (range 1.2–53 months). During this period and before surgery, four patients (40%) received chemotherapy and one of them additional hormone therapy (Table 2).

Only one patient with extrahepatic metastases was accepted for surgery. She had bone metastases that had remained stable since being diagnosed 32 months prior to the liver surgery (Table 2).

Liver Surgery and Postoperative Course

Intraoperative ultrasound was always performed to detect metastases not diagnosed before surgery.

Major hepatectomy (three or more segments) was performed in 6 of 12 patients (Table 3). No patient died in the postoperative period.

In most patients, the LR margin was over 1 cm except in three cases: in two patients the margin was under 1 cm and in one patient the margin was invaded (Table 3).

Two patients had biliary leak (16.6%): one resolved spontaneously and the other developed stenosis of the bile duct that required hepaticojejunostomy 7 months later. No other surgical complications occurred. Median postoperative hospital stay was 8 days (range 6–24 days).

After liver surgery, systemic therapy (chemotherapy and/or hormone therapy) was given to 8 of 12 patients (66%) (in 2 patients the information was not

TABLE 4. Patient follow-up

Patient	Recurrence	Deceased	Survival after LR (months)	Disease-free survival after LR (months)
1	Hepatic	Yes	13.9	11.4
2	Hepatic + systemic (lungs)	Yes	41.3	41.3
3	Hepatic	Yes	46.3	36.1
4	Hepatic	Yes	39.8	21
5	Hepatic	No	113.4*	36.8*
6	Hepatic + systemic (bones)	Yes	76.4	71.7
7	Hepatic + systemic (bones, brain)	Yes	32.8	7.8
8	No	No	30.8*	30.8*
9	No	No	24.4*	24.4*
10	No	No	25.2*	25.2*
11	No	No	12*	12*
12	No	No	39.1*	39.1*

* Alive.

available). These patients followed the institutional chemotherapy and hormone therapy regimen protocols (Table 3).

Recurrence

Seven patients (58.3%) developed hepatic recurrence and median time of recurrence was 36.1 months (range 7.8–71.7 months). Of these patients, extrahepatic metastases were detected in three (lung, brain, and bone metastases) (Table 4).

Re-Hepatectomy

In patient number 5, a second hepatectomy (atypical resections in segments II and IV) was performed owing to two new liver metastases 3 years after the first liver resection. Thirty months after the second hepatectomy, the patient developed a new hepatic recurrence. At the end of our analysis, the patient was still alive with survival of 113 months (Table 4).

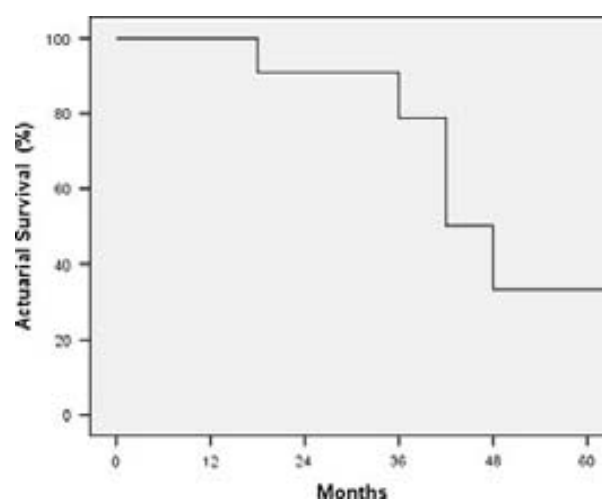
Mortality

Six patients died (50%) during follow-up. All developed hepatic recurrence and three associated multi-organ recurrence. The cause of death was disease progression in all patients. The other six patients remain alive and only one has hepatic recurrence (Table 4).

Survival

Median overall survival was 35.9 months (range 12–113 months). Actuarial 1-, 3-, and 5-year survival rates of the whole series were 100%, 79%, and 33%, respectively (Fig. 1).

Metachronous Group. Patients who developed metastases during follow-up were divided into two

**FIG. 1.** Actuarial patient survival.

groups according to the time of liver metastasis appearance. In group 1, only one patient developed liver metastases within the first 24 months after breast surgery; in group 2, 8 patients developed liver metastases after 24 months. In patient number 2 the time of liver metastases appearance was not available. Actuarial 1-, 3-, and 5-year survival rates in groups 1 and 2 were 100%, 0%, and 0% and 100%, 83%, and 60%, respectively ($P < 0.025$) (Fig. 2).

Synchronous Group. No significant differences were found in actuarial 1-, 3-, and 5-year survival rates between the metachronous and synchronous groups (100%, 76%, and 42% and 100%, 100%, and 0%, respectively) (Fig. 3).

DISCUSSION

BCLM is considered to be a systemic disease and, in the majority of the cases, incurable.¹⁴ Surgical

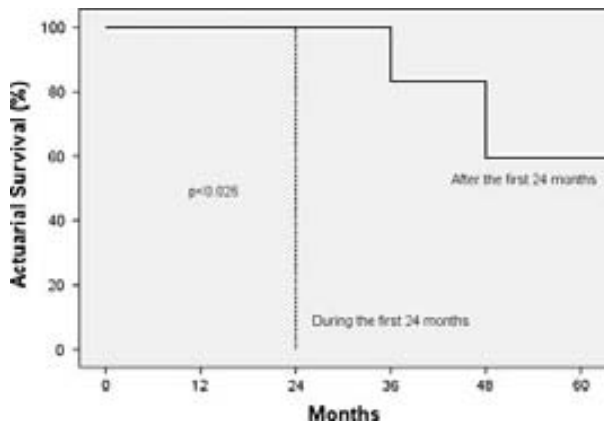


FIG. 2. Actuarial patient survival related to time of liver metastasis appearance.

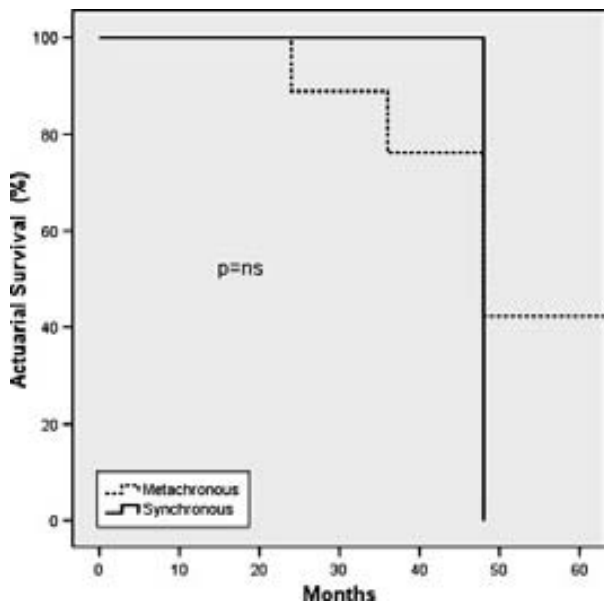


FIG. 3. Actuarial patient survival related to metachronous or synchronous metastases.

treatment has poor overall survival rates and is not considered a standard cure. It cannot be denied that little scientific evidence exists as to whether liver resection alone may improve the survival of BCLM patients.

In most of the published series, patient groups were highly heterogeneous (Table 5).^{14–23} The majority of these were cohort studies that included different time periods, small numbers of patients, different neoadjuvant and adjuvant treatments, patients with synchronous and metachronous metastases, and different periods between BCLM diagnosis and liver resection. The indication for liver resection in patients

who developed extrahepatic metastases in advance is also controversial.^{14,16–19,21} In some studies, patients with both systemic and liver metastases^{14,17,19,21} were mixed with patients with isolated liver disease.^{16,18}

Liver resection for BCLM currently forms part of the therapeutic protocols in the majority of groups dedicated to hepatobiliary surgery provided low morbidity and mortality are guaranteed. In our series, no postoperative mortality occurred. Taking into account that half the liver resections were major hepatectomies and that most of the patients had received systemic chemotherapy prior to liver resection, our morbidity was as low as reported in the literature.^{14,17,23}

Despite good results in the postoperative course and the use of antitumor systemic therapy complementing the resection, more than half our patients developed recurrence. If we consider breast cancer to be a systemic disease, it is obvious that tumoral cells may spread throughout the organism and produce liver metastases even after liver surgery. In our series, among patients with LR margin less than 1 cm, only the patient with the margin invaded developed recurrence 3 years after the surgery and, in fact, she is the patient with the longest survival. For all these reasons, systemic therapies such as chemotherapy play a crucial role in the treatment. Pocard¹⁹ and Yoshimoto²¹ used the concept of “adjuvant surgery” or “surgical mass reduction,” suggesting that liver surgery may also prevent the selection of clones resistant to chemotherapy and the extent of cancer cell heterogeneity, leading to easier control of the disease. Unfortunately, not only our series but also the other studies were very heterogeneous in the type and length of chemotherapy. Pocard¹⁹ found the presence of positive axillary lymph nodes and the type of hepatectomy (major hepatectomy) to be significant prognostic factors with a higher recurrence rate.

Survival after liver resection in our series was 33% at 5 years and median survival was close to 3 years, which are similar to those of the Paul Brousse Hospital.¹⁴ These results are very promising when compared with patients who are not treated with surgery or chemotherapy.^{6,10,24,25} One of the parameters that influences survival is the disease-free interval between breast surgery and liver metastasis appearance. In most published studies, the longer the disease-free interval, the better survival after liver resection will be.^{16,19,22} Selzner²⁰ found median survival of only 9 months in patients who developed liver metastases during the first year post-breast surgery compared with 27 months in those in whom metastatic disease

TABLE 5. Series of liver resection for LMBC

	N	Median age (years)	Disease-free interval (months)*	Actuarial survival 3 years	5 years	Hepatic recurrence
Adam (2006) ¹⁴	85	47	34	—	37%	33%
Sakamoto (2005) ¹⁵	34	51	22.8	52%	21%	56%
Vlastos (2004) ¹⁶	31	46	42 [†]	(85% 2y)	61%	13%
Elias (2003) ¹⁷	54	49 [§]	39 [§]	50%	34%	46%
Pocard (2001) ¹⁹	65	47 [§]	59.6	71%	(46% 4 years)	—
Maksan (2000) ¹⁸	9	44	—	51%	51%	22%
Selzner (2000) ²⁰	17	48	29	35%	22%	66%
Yoshimoto (2000) ²¹	25	51.3	31.9	(71% 2 years)	27%	48%
Kondo (2000) ²²	6	42.5	42 [†]	60%	40%	50%
Raab (1998) ²³	34	47	27.3 [†]	—	18.4%	—
Current series	12	58.4	54.6	79%	33%	58.3%

* Time between breast surgery and liver metastasis diagnosis.

[†] Time between breast surgery and liver surgery.

[§] Mean.

was diagnosed after the 12th month from the initial diagnosis. Pocard¹⁹ found 3-year survival of 55% in patients with metastases diagnosed within the first 48 months, while patients diagnosed after 48 months had 3-year survival of 86%. Maksan¹⁸ also observed a tendency towards long-term survival in patients with a delay of more than 24 months. Although this time differs greatly among authors, it seems logical to think that, the longer the delay between localized breast disease and metastatic disease, the better the survival. In our study, we found that patients with a delay in metastasis appearance of over 24 months had significantly longer survival. However, we should be cautious in drawing conclusions since our series was small and included only one patient in the under-24 month group and 8 patients in the over-24 month group.

Different regimens of systemic chemotherapy or hormone therapy, both in the primary breast cancer and BCLM, may influence survival. The response to systemic chemotherapy prior to liver resection has also been reported to have an influence on survival.¹⁴ However, this issue was not analyzed in our study.

The role of hormone receptor status at the time of LR is not clear. Only in Elias' series¹⁷ was hormone receptor status a significant prognostic factor. Patients with positive receptors had both longer median survival (44 versus 19 months) and disease-free survival. Although Sakamoto¹⁵ failed to find any significant value, none of his patients who were estrogen receptor negative survived more than 5 years. We cannot draw any conclusion from our series since all patients whose receptor status was known had positive receptors in the breast. Interestingly, however, in our series at least two patients with positive hormone receptors in the primary tumor had negative hormone receptors in the liver metastases.

A highly controversial aspect is liver resection in patients with extrahepatic metastases. Extrahepatic disease is regarded as a contraindication by many authors, although some disagree in the case of isolated bone metastases. Sakamoto¹⁵ found extrahepatic disease prior to hepatectomy to be a significant prognostic factor of poor outcome. In that study, the 5-year survival rate of patients without extrahepatic recurrence was 31%, versus 0% in patients with extrahepatic recurrence. However, Wyld²⁵ found no difference in survival between patients with metastatic disease confined to the liver against disease at more than one site, regardless of the treatment received. Pocard,¹⁹ Selzner,²⁰ and Yoshimoto²¹ did not find the presence of extrahepatic metastases to be a significant prognostic factor. Moreover, both Pocard¹⁹ and Yoshimoto²¹ suggested that, except for brain or other life-threatening metastases, stable extrahepatic metastases, particularly bone metastases, are not a contraindication for liver surgery. In our series, we considered the absence of disease activity elsewhere to be the most important selection criterion. However, we operated on one patient who had bone metastases that were stable for several months before hepatic metastases were diagnosed. Surprisingly, this patient had the longest disease-free interval between breast surgery and liver metastasis appearance.

In summary, in our experience the outcome of LR for BCLM is similar to the results reported for colorectal cancer in other series.^{26–28} Therefore, liver resection for BCLM has an important role in the oncosurgical treatment of metastatic breast cancer if it is complemented with systemic treatments. In our study, the patient with a disease-free interval between breast surgery and BCLM appearance longer than 2 years had better survival post-liver resection. Nev-

ertheless, it should be taken into account that our series included only a small number of patients.

AKNOWLEDGEMENTS

Miss Christine O'Hara is thanked for valuable revision of the English version of the paper.

REFERENCES

1. Smith IE. (1987) Recurrent disease. In: Harris JR, Hellman J, Henderson IC, Kinne DW (eds). *Breast Diseases*. B Lipincott, Philadelphia, pp 369–84.
2. Lee YT. Breast carcinoma: pattern of recurrence and metastasis after mastectomy. *Am J Clin Oncol* 1984; 7:443–9.
3. Pouillart P, Jouvet M, Palangie T, et al. Hepatic metastases of breast cancer. Analysis of the parameters which influence the response to chemotherapy. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1985; 21:87–90.
4. Zinser JW, Hortobagyi GN, Buzdar AU, et al. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. *J Clin Oncol* 1987; 5:773–82.
5. Patanaphan V, Salazar OM, Risco R. Breast cancer: metastatic patterns and their prognosis. *South Med J* 1988; 81:1109–12.
6. O'Reilly SM, Richards MA, Rubens RD. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. *Eur J Cancer* 1990; 26:574–7.
7. Hoe AL, Royle GT, Taylor I. Breast liver metastases—incidence, diagnosis and outcome. *J R Soc Med* 1991; 84:714–6.
8. Inoue K, Ogawa M, Horikoshi N, et al. Evaluation of prognostic factors for 233 patients with recurrent advanced breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1991; 21:334–9.
9. Insa A, Lluch A, Prosper F, et al. Prognostic factors predicting survival from first recurrence in patients with metastatic breast cancer: analysis of 439 patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 56:67–78.
10. Cutler SJ, Ardyce JA, Taylor SG. Classification of patients with disseminated cancer of breast. *Cancer* 1969; 24:861–9.
11. Jaffe BM, Donegan WL, Watson F, et al. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. *Surg Gynaecol Obstet* 1968; 127:1–11.
12. Nadal JM, Jouve M, Mosseri V, et al. Metastatic cancer of the breast treated by polychemotherapy: a new prognostic approach. *Bull Cancer* 1988; 75:757–69.
13. Aapro MS. Combining new agents with anthracyclines in metastatic breast cancer: an overview of recent findings. *Semin Oncol* 1999; 26:17–21.
14. Adam R, Aloia T, Krissat J, et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006; 244:897–908.
15. Sakamoto Y, Yamamoto J, Yoshimoto M, et al. Hepatic resection for breast cancer: prognostic analysis of 34 patients. *World J Surg* 2005; 29:524–7.
16. Vlastos G, Smith D, Singletary SE, et al. Long-term survival after an aggressive surgical approach in patients with breast cancer hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:869–74.
17. Elias D, Maisonneuve F, Druet-Cabanac M, et al. An attempt to clarify indications for hepatectomy for liver metastases from breast cancer. *Am J Surg* 2003; 185:158–64.
18. Maksan SM, Lehnert T, Bastert G, et al. Curative liver resection for metastatic breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:209–12.
19. Pocard M, Pouillart P, Asselain B, et al. Hepatic resection for breast cancer metastases : results and prognosis (65 cases). *Ann Chir* 2001; 126:413–20.
20. Selzner M, Morse MA, Vredenburgh JJ, et al. Liver metastases from breast cancer: long-term survival after curative resection. *Surgery* 2000; 127:383–9.
21. Yoshimoto M, Tada T, Saito M, et al. Surgical treatment of hepatic metastases from breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 59:177–84.
22. Kondo S, Katoh H, Omi M, et al. Hepatectomy for metastases from breast cancer offers the survival benefit similar to that in hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 2000; 47:1501–3.
23. Raab R, Nussbaum KT, Behrend M, et al. Liver metastases of breast cancer: results of liver resection. *Anticancer Res* 1998; 18:2231–4.
24. Goldhrisch A, Gelber RD, Castiglione M. Relapse of breast cancer after adjuvant treatment in premenopausal and perimenopausal women: patterns and prognoses. *J Clin Oncol* 1988; 6:89–97.
25. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003; 89:284–90.
26. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19:59–71.
27. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg* 1998; 227:566–71.
28. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231:487–99.

Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma

Mireia Caralt · Josep Martí · Javier Cortés · Constantino Fondevila ·
Itxarone Bilbao · Josep Fuster · Juan Carlos García-Valdecasas ·
Gonzalo Sapisochín · Joaquim Balsells · Ramón Charco

Published online: 6 November 2010

© Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer 2010

Abstract

Background/purpose The aim of this study was to analyze the outcome of patients undergoing hepatic resection for melanoma liver metastases.

Methods Patients undergoing liver resection for melanoma metastases at the Hospital Vall d'Hebron and Hospital Clinic, Barcelona, were reviewed. Selection criteria were: good performance status, feasibly complete and safe resection, and absence of visceral extrahepatic metastases.

Results Between 1994 and 2007, 14 liver resections were performed for melanoma liver metastases. The primary tumor was cutaneous in 8 patients and ocular in 6. Two

patients underwent urgent liver surgery due to tumor bleeding. In these patients, complete melanoma staging was not performed and extrahepatic metastases were found during surgery or during the postoperative course. Six of 13 patients (46.2%) developed liver recurrence during follow-up. One- and 3-year actuarial patient survivals were 77 and 49%, respectively. Excluding the patients who underwent urgent liver surgery, the 1- and 3-year actuarial patient survivals in those with primary ocular and cutaneous melanoma were 83 and 56% and 80 and 60%, respectively. **Conclusions** Liver resection may be considered as part of oncosurgical treatment in patients with melanoma liver

M. Caralt (✉) · I. Bilbao · G. Sapisochín · J. Balsells ·
R. Charco
Department of HepatoBilioPancreatic Surgery and Transplants,
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de
Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de
Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD),
Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
e-mail: mcaralt@vhebron.net

I. Bilbao
e-mail: ibilbao@vhebron.net

G. Sapisochín
e-mail: sapisochin@me.com

J. Balsells
e-mail: joabalsells@vhebron.net

R. Charco
e-mail: rcharco@vhebron.net

J. Cortés
Department of Oncology, Hospital Universitari Vall d'Hebron,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD),
Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain
e-mail: jacortes@vhebron.net

J. Martí · C. Fondevila · J. Fuster · J. C. García-Valdecasas
Liver Surgery and Transplant Unit, IMDiM, Hospital Clínic,
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades
Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Carrer Villarroel 170,
08036 Barcelona, Spain
e-mail: josepmartis@yahoo.es

C. Fondevila
e-mail: cfonde@clinic.ub.es

J. Fuster
e-mail: jfuster@clinic.ub.es

J. C. García-Valdecasas
e-mail: jcvalde@clinic.ub.es

metastases, since prolonged survival was observed, albeit with a high recurrence rate. Nevertheless, it should be taken into account that our study included only a small number of patients.

Keywords Liver metastases · Melanoma · Surgical treatment

Introduction

Melanoma is one of the malignant tumors with increasing incidence rates in the population in recent years. The prognosis of patients with melanoma has not improved in the past 30 years and, moreover, the presence of distant metastases of melanoma confers a very poor prognosis. According to the American Joint Committee on Cancer (AJCC), patients with melanoma stage IV have a 4- to 8-month median survival, with a 5-year actuarial survival of less than 10% [1].

According to different published series, the characteristics and patterns of melanoma may differ depending on whether the origin is cutaneous or ocular [2]. The liver is the most common site of metastasis in patients with ocular melanoma. Forty to 80% of these patients have liver metastases at the time of the initial diagnosis [3]. On the other hand, cutaneous melanoma metastasizes to the liver in only 15–20% of patients and more frequently to other sites. The role of systemic therapy is very limited in this setting and response rates are very low [4]. Since surgical techniques and results in liver surgery have improved in recent years, hepatic resection has been proposed in selected patients with liver metastasis as part of oncosurgical treatment.

Therefore, the aim of our study was to analyze the outcome of patients undergoing hepatic resection for melanoma liver metastases and to ascertain the influence of liver resection on long-term survival according to the melanoma origin.

Methods

Patients undergoing liver resection for melanoma metastases at the Hospital Universitari Vall d’Hebron, and Hospital Clínic, Barcelona, Spain, were reviewed.

Patient selection

Candidates for surgery were patients with good performance status, feasibly complete and safe resection of the liver tumor, and with no extrahepatic metastases.

Preoperative staging to determine eligibility for surgery consisted of chest, abdominal, and brain computed tomography (CT) scans and bone scintigraphy. Since 2005,

positron emission tomography (PET-CT) has been used to stage melanoma.

All patients provided their written consent prior to surgery.

Postoperative morbidity and mortality

Postoperative mortality and morbidity were considered to be those occurring postoperatively prior to discharge or within the first 30 days post-surgery.

Synchronous and metachronous metastases

Synchronous metastases were considered to be those diagnosed at the same time as the primary tumor or during the first 2 months after the primary treatment.

Follow-up and treatment of recurrence

Patients were monitored in the outpatient clinic every 4 months by chest and abdominal CT and blood sampling, including a complete hemogram and biochemistry. Bone scintigraphy was performed when alkaline phosphatase was elevated or bone pain was present. When metastases were diagnosed, each patient was evaluated by the Liver Metastases Committee. According to the characteristics of the metastases and the patient’s performance status, surgery, chemotherapy, or immunotherapy was indicated as treatment for recurrence.

Statistical analysis

The χ^2 test is commonly used to compare the association between two categorical variables. However, owing to the small number of patients in this study, Fisher’s exact test was used. Actuarial survival rates were estimated using the Kaplan–Meier method. Differences in survival were studied with the log-rank test. A *p* value of <0.05 was considered statistically significant.

Data from databases of the Hospital Universitari Vall d’Hebron and Hospital Clínic were collected prospectively and analyzed retrospectively. This review was approved by the institutional review boards of both hospitals.

Results

Between January 1994 and November 2007, 14 patients (8 women and 6 men) underwent surgery for melanoma liver metastases; the median age at liver surgery was 49.5 years (range 25–68 years).

Median follow-up was 26.6 months (range 0.5–103.5 months).

Table 1 Characteristics of patients with liver metastases according to the primary site

	Ocular (<i>n</i> = 6)	Cutaneous (<i>n</i> = 8)	<i>p</i>
Sex (M/F)	2/4	4/4	NS
Median age (years)	55 (range 41–63)	46 (range 25–68)	NS
Melanoma treatment	Enucleation 3 Radiotherapy 3	Excision 2 Excision + lymphadenectomy 5 No treatment 1	–
TNM stage of primary melanoma			
T2N0, T3N0	^a	4	–
T2N1		1	
Unknown		3	
Systemic therapy after melanoma treatment	0/6	4/8 (50%)	0.08
Time from primary treatment to liver metastases (months)	73.6 ± 35.5	20.9 ± 20.1	<0.02
Systemic therapy before LR	0	0	
LR (major/minor)	4/2	5/3	NS
Number of LM			
Single	1 (16.7%)	6 (75%)	0.05
Multiple	5 (83.3%)	2 (25%)	
Systemic therapy			
After LR	2/6 (33.3%)	2/7 (28.6%)	NS
Median survival (months)	24.6 (range 6.9–103.5)	26.9 (range 0.5–68.6)	NS

M male, F female, LR liver resection, LM liver metastases, NS not significant

^a Not applicable

Primary melanoma

The primary tumor was cutaneous in 8 patients (57.1%) and ocular in 6 (42.9%). The primary treatment and adjuvant therapies are summarized in Table 1.

The majority of patients did not receive systemic therapy after the primary treatment. Only 4 patients (28.6%), all with cutaneous melanoma, received immunotherapy after melanoma treatment (interferon, melanoma cell vaccine, or a combination of both treatments).

The characteristics of patients with liver metastases according to the primary site are summarized in Table 1.

Patterns of liver metastases

Synchronous liver metastases were diagnosed in two patients, 2 and 0.7 months after the primary melanoma treatment. Liver resection was performed 1.5 and 1.9 months, respectively, after their diagnoses.

The remaining 12 patients developed metachronous metastases during follow-up. The median time between the melanoma treatment and the diagnosis of liver metastasis was 49.1 months (range 6.7–120.7 months). The median time between the diagnosis of liver metastasis and resection was 2.1 months (range 0–5.9 months). None of these patients received systemic treatment prior to the liver surgery.

In two patients (patients 8 and 13; numbers listed in Tables 2 and 3), the diagnosis of liver metastasis was made during urgent laparotomy, performed because of hemoperitoneum that occurred due to metastasis bleeding.

Extrahepatic metastases

One patient (patient 3) had metastatic axillary lymph nodes diagnosed during preoperative staging prior to the liver surgery. As an exception of the selection criteria, the patient underwent liver resection. Metastatic lymph nodes were resected at the same time as hepatic metastases. In the two patients who underwent urgent laparotomy, complete preoperative staging could not be done. In one of these patients, a suprarenal metastasis was discovered during the liver surgery and resected. The other patient had brain metastases diagnosed during the postoperative course.

Liver surgery and postoperative course

None of the patients presented with liver cirrhosis or ascites at the time of surgery. Normal liver function was found in all patients, with a prothrombin time of 11–13 seconds, bilirubin <1.0 mg/dl, and alanine aminotransferase (ALT) level of <200 UI. Intraoperative liver ultrasound was performed in all patients to detect metastases not

Table 2 Liver surgery and postoperative course

Patient no.	Age (years)	Type of hepatectomy	Urgent	POD	Postoperative morbidity	Free margin	Tumor size (cm)	Vascular invasion	Bile duct invasion	Lymph node invasion
1	48	Right	No	11	No	Yes	4.5	No	No	No
2	62	Seg VII	No	7	No	Yes	2	No	No	No
3	47	Seg VII	No	6	No	Yes	3.5	No	No	No
4	41	Right	No	7	No	Yes	2.5	No	No	No
5	51	Seg VI–VII	No	6	No	Yes	6	No	No	No
6	59	Ext left	No	13	Biliary leak	No	2.8	No	No	No
7	36	Seg VI	No	9	No	Yes	2.6	Micro	No	No
8	41	Ext left	Yes	9	No	Yes	9	No	No	Yes ^a
9	68	Right	No	12	Biliary leak, pneumothorax	Yes	1.5	No	No	No
10	45	Left	No	8	Biliary leak	Yes	0.9	No	No	No
11	62	Seg VI	No	6	Biliary leak	Yes	1.2	Micro	No	Yes ^a
12	68	Right	No	11	No	Yes	7.5	No	No	No
13	25	Right	Yes	17	Pneumonia, brain hemorrhage	Yes	2	Micro	No	No
14	63	Left	No	7	No	Yes	3	No	No	No

Seg segmentectomy, *POD* postoperative days, *Ext left* extended left hepatectomy

^a Cystic node

Table 3 Patient follow-up

Patient no.	Systemic therapy after hepatectomy	Recurrence	Deceased	Survival after LR (months)	Disease-free survival after LR (months)
1	No	Hepatic + systemic (lungs, bones)	Yes	103.5	62.8
2	No	Hepatic + systemic (bones)	Yes	26.3	12.9
3	Yes (IFN)	No	No	68.6 ^a	68.8
4	Yes (IFN)	Systemic (eye, psoas)	No	63.2 ^a	63.2
5	No	Hepatic	Yes	6.9	2.8
6	No	Hepatic + systemic (bones)	Yes	20.6	19.9
7	Yes (IFN)	Systemic (spleen, peritoneum)	Lost to follow-up	62.7	62.7
8	No	Hepatic + systemic (peritoneum)	Yes	26.9	3.7
9	No	Systemic (brain)	Yes	6.1	3.5
10	No	Systemic (lungs)	Yes	14.9	14.2
11	No	Systemic (groin)	No	37.5 ^a	37.5
12	Yes (ticilimumab)	Systemic (lungs)	No	31.7 ^a	31.7
13	No	No ^b	Yes	0.5 ^b	^b
14	Yes (T + B, B + Tax)	Hepatic	No	22.9 ^a	7.3

IFN interferon, *T + B* temozolomide + bevacizumab, *B + Tax* bevacizumab + paclitaxel

^a Alive

^b Died during the postoperative course

diagnosed before surgery. Major hepatectomy (three or more segments) was performed in 9 of the 14 patients (64.3%) and a free liver resection margin was achieved in 13 of the 14 patients. Pathological findings are listed in Table 2.

Only one patient (7.1%) died during the postoperative course, of a brain hemorrhage due to brain metastases,

16 days post-liver surgery. As reported earlier, this patient did not have adequate preoperative staging because urgent laparotomy was required (Table 2).

The median postoperative hospital stay was 8.5 days (range 6–17 days).

After the liver surgery, systemic therapy consisting of interferon, ticilimumab, temozolomide plus bevacizumab,

or bevacizumab plus paclitaxel was administered in 5 patients (35.7%) (Table 3).

Patterns of recurrence and survival

Recurrence

The majority of patients relapsed during follow-up (12/13, 92.3%). Ten patients (76.9%) developed systemic recurrence in bone, lung, retroperitoneum, peritoneum, brain, groin, and eye. Six patients (46.2%) developed liver recurrence at a median time of 10.1 months (range 2.8–62.8 months) post-liver surgery. After the liver recurrence, treatment consisted of systemically based therapy with chemotherapy in all patients except for one who had a single liver metastasis and was treated with radiofrequency ablation.

Patients with visceral extrahepatic metastases at liver surgery were excluded from the following analysis. Actuarial recurrence rates at 1 and 3 years were 25 and 58%, respectively. No patients with metastasis from cutaneous melanoma had recurrence in the liver.

Survival

One patient was lost to follow-up. He had developed disease recurrence but at the end of the study we did not know if he was alive.

The median overall survival was 26.3 months (range 0.5–103.5 months). Actuarial 1- and 3-year survival rates in the whole cohort were 77 and 49%, respectively. The cause of death was disease progression in all patients.

No significant differences were found in actuarial 1- and 3-year survival rates when metachronous and synchronous groups were compared (75 and 44%, and 100 and 0%, respectively). However, no patient with synchronous metastases survived for more than 3 years.

No significant differences were found in actuarial 1- and 3-year patient survival rates between patients with metastasis from primary ocular and those with metastasis from primary cutaneous melanoma (83 and 56%, and 71 and 43%, respectively).

Patients who had visceral extrahepatic metastases at liver surgery were excluded from the following analysis. Median survival was 26.3 months (range 6.1–103.5 months). Median disease-free survival was 19.9 months (range 2.8–68.6 months). Actuarial survival is shown in Fig. 1. Patients with primary ocular and primary cutaneous melanoma had 1- and 3-year survival rates of 83 and 56%, and 80 and 60%, respectively. Interestingly, the differences were not statistically significant (Fig. 2).

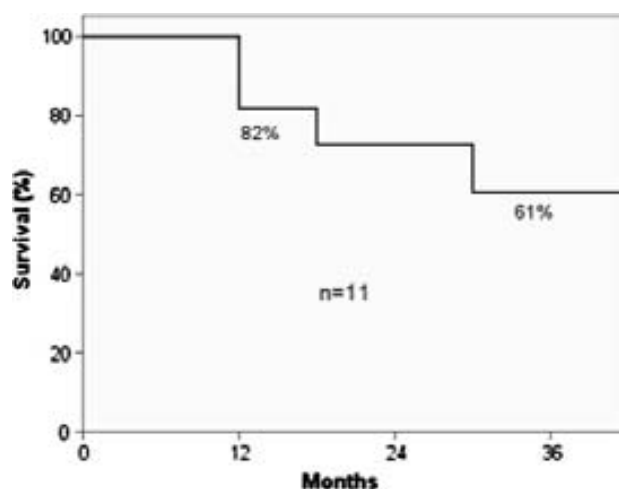


Fig. 1 Actuarial survival of patients without visceral extrahepatic metastases at liver surgery

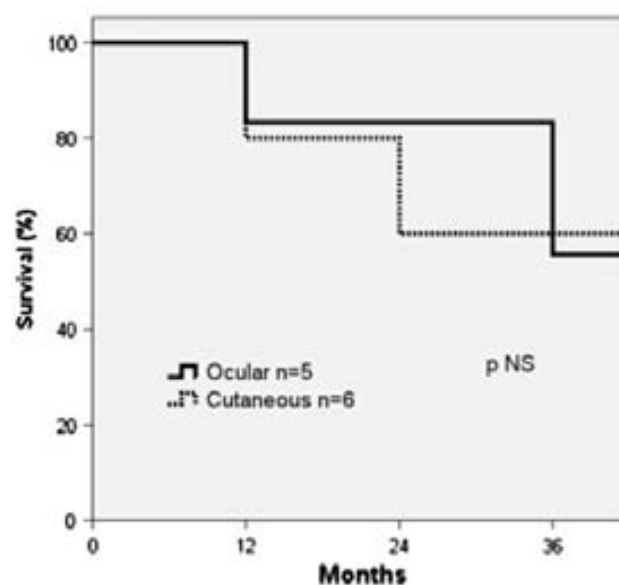


Fig. 2 Actuarial patient survival related to melanoma origin (excluding patients with visceral extrahepatic metastases). *NS* Not significant

Discussion

Melanoma is considered to be a systemic disease like other tumors originating from outside the intraabdominal cavity [5]. Tumoral cells reach the liver through the systemic circulation; thus, extrahepatic disease may develop at the same time as liver metastasis. Moreover, in melanoma, disease control is extremely poor due to the low response rates of systemic treatments, which range from 10 to 30% [4].

In some tumors, specific sites of metastasis render surgery a valid option. Examples of this are lung metastasis [6] from sarcoma, liver metastasis from colorectal cancer [7], and breast cancer liver metastasis [8] recently reported

by our group. In the case of melanoma, several studies have demonstrated good survival for patients after complete resection of pulmonary [9], gastrointestinal [10], or adrenal [11] metastases; however, few studies have been published on the surgical treatment of liver metastases from melanoma, and the majority formed parts of larger series on noncolorectal liver metastases [5, 12] or case reports [13, 14]. Most of these studies were highly heterogeneous, including different time periods, small numbers of patients, and different adjuvant treatments [5, 15–22]. Liver resection as a treatment for liver metastasis of melanoma should be performed only as part of oncosurgical treatment by groups dedicated to hepatobiliary surgery, who have shown low morbidity and mortality rates. In our series, the disease-free interval since the resection of the primary melanoma was not among the selection criteria, in contrast to the selection criteria in other studies [22].

Taking into account that melanoma is a systemic disease and, thus, metastatic disease may appear in the liver but also in other sites, the indication for hepatic resection in patients with liver and extrahepatic metastases is highly controversial. Rose et al. [17] have suggested that extrahepatic disease is not an absolute contraindication for hepatic resection, provided the disease is resectable with overall survival and disease-free survival similar to those in patients without extrahepatic metastases. By contrast, the presence of extrahepatic disease was associated with early disease recurrence and poor overall survival in studies by Crook et al. [20], Aoyama et al. [23], and Pawlick et al. [21]. Thus, in these three studies, the authors recommend that patients with liver and extrahepatic metastases should not undergo hepatic resection.

In our series, 3 patients with extrahepatic metastases underwent liver surgery. Owing to the small number of patients, it is not possible for us to draw any conclusions as to whether the presence of extrahepatic metastases implies poor prognosis or not. Two patients had visceral

involvement. Patient 8 had metastasis to the adrenal gland that was diagnosed and resected concomitantly with the liver surgery. Although recurrence occurred at 3.7 months post-surgery, he survived for more than 2 years after the liver resection. Patient 13 had brain metastases and died during the postoperative course. In the Crook et al. [20] and Aoyama et al. [23] series, patients with extrahepatic metastases to solid organs had worse survival. However, and noteworthy, our last patient with extrahepatic metastases (patient 3), who had axillary lymph node metastases that were resected at the same time as the liver surgery, remains alive without recurrence and has one of the longest survivals in our series. Similarly, in the Rose et al. [17] series, patients with lymph node metastases had similar survival to that in patients without extrahepatic disease. Whether differences exist between visceral and non-visceral extrahepatic disease in patients with liver metastases after liver surgery remains a matter of debate.

Postoperative morbidity in our study was low, similar to that in other series in the literature [20, 22]. Only one patient died during the postoperative course, of a brain hemorrhage.

Despite a successful postoperative course, all patients except for one developed recurrence during follow-up. Only 5 patients (35.7%) received systemic therapy after the liver resection. In order to obtain better results than those found with systemic treatments, different groups have recently developed locoregional treatments (isolated hepatic perfusion [24, 25], hepatic artery infusion [26], and chemoembolization [27]) for patients in whom liver metastasis resection was not possible. In those series, survival was better than that seen with other palliative treatments reported by other groups.

The median survival post-liver resection in our patients was 26.3 months and actuarial 3-year survival was 61%. These results are very promising and are among the best data reported in the literature [15, 17–22] (Table 4).

Table 4 Series of liver resections for metastatic melanoma

Table 4 Series of liver resections for metastatic melanoma ^a Noncolorectal and nonendocrine tumors ^b Intention of curative resection ^c Obtained from figure ^d Without extrahepatic visceral metastases ^e 3-Year survival	Origin	<i>N</i>	Median survival (months)	Actuarial survival 5 years	
	Elias et al. [29]	Not reported	10	20	<20%
	Lang et al. [30]	Not reported	10	–	16% ^a
	Aoyama et al. [23]	Ocular	10 ^b	27	53.2%
	Rose et al. [17]	Not reported	18 ^b	28	29%
	Wood et al. [15]	Not reported	9 ^b	27.7	–
	Hsueh et al. [18]	Ocular	5	–	<5%
	Kodjikian et al. [19]	Ocular	14 ^b	25	50% ^c
	Crook et al. [20]	Not reported	5	–	–
	Pawlick et al. [21]	Ocular/cutaneous	16/24	29.4/23.6	20.5/0%
	Herman et al. [22]	Ocular and cutaneous	10	22	–
	Present series	Ocular/cutaneous	6 ^d /6 ^d	26.3 ^e	61% ^e

^a Noncolorectal and nonendocrine tumors

^b Intention of curative resection

^c Obtained from figure

^d Without extrahepatic visceral metastases

^e 3-Year survival

Unfortunately, it is impossible to assess the exact role of systemic therapy or surgery in the outcome of patients with melanoma liver metastases, because, to our knowledge, there have been no prospective trials in the literature addressing this open question. However, it is very interesting to highlight that in selected patients prolonged overall survival could be achieved with a multidisciplinary approach, including metastasectomy.

Despite arising from the same embryologically derived dendritic melanocytes [30], ocular and cutaneous melanoma have been thought to differ in their natural history, prognosis, and treatment [2]. Some researchers have even suggested that resection of metastatic melanoma may be appropriate only in patients with an ocular primary tumor because of the worse clinical course of patients with cutaneous melanoma [28]. Few studies have compared ocular and cutaneous metastatic melanoma [21]. The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studied a large cohort of patients with metastatic melanoma and compared the features of ocular and cutaneous melanoma [2]. They observed that patients with ocular melanoma were older, more likely to have metastasis to the liver and isolated liver metastases, and did not respond to chemotherapy. All these data suggest that metastatic ocular melanoma has a certain tropism to the liver, whereas cutaneous melanoma has a more systemic pattern. Pawlick et al. [21] found similar results in their study. In their analysis, only patients with cutaneous melanoma had extrahepatic metastases at the time of liver surgery. Despite ocular and cutaneous melanoma having similar recurrence rates, ocular melanoma recurred more frequently in the liver and cutaneous melanoma recurred more frequently in extrahepatic sites. Interestingly, patients with ocular melanoma had significantly better long-term survival than patients with cutaneous melanoma [21].

In our series, multiple liver metastases were 3 times more common in patients with ocular melanoma than in those with cutaneous melanoma. The time elapsed from the treatment of the primary melanoma to liver metastases was significantly longer in patients with uveal melanoma, suggesting a slower progression of the ocular melanoma. However, in our study we found no differences in survival between patients with melanoma of ocular or cutaneous origin. Moreover, if we rule out the 2 patients with extrahepatic metastases diagnosed after liver surgery (which can be a bias when comparing survivals) there are still no differences in survival. Furthermore, in cutaneous melanoma, the 3-year survival achieved was as high as 60%. In accordance with these results, we suggest that, despite the different patterns and histologically different prognoses described in the literature [2, 21], patients with controlled cutaneous melanoma disease confined to the liver should

be operated on, since there are no differences in long-term survival between ocular and cutaneous metastases.

In summary, patients with melanoma liver metastasis had successful survival after liver resection, albeit with a high recurrence rate.

The high recurrence rate might not warrant liver resection. However, low response rates to systemic therapies and the prolonged survival observed after liver resection in our patients may suggest a role for liver resection as part of their oncosurgical treatment.

We found no differences in long-term survival between metastases of cutaneous or ocular origin. Nevertheless, it should be taken into account that our study included only a small number of patients.

Acknowledgments Miss Christine O'Hara is thanked for valuable revision of the English-language version of the paper. Esther Delgado is also thanked.

References

1. Lee ML, Tomsu K, Von Eschen KB. Duration of survival for disseminated malignant melanoma. Results of a meta-analysis. *Melanoma Res.* 2000;10:81–92.
2. Albert DM, Ryan LM, Borden EC. Metastatic ocular and cutaneous melanoma: a comparison of patient characteristics and prognosis. *Arch Ophthalmol.* 1996;114:107–8.
3. Becker JC, Terheyden P, Kämpgen E, Wagner S, Neuman C, Schadendorf D, et al. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha and interleukin 2. *Br J Cancer.* 2002;87:840–5.
4. Li Y, McClay EF. Systemic chemotherapy for the treatment of metastatic melanoma. *Semin Oncol.* 2002;29:413–26.
5. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006;244:524–35.
6. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg.* 1999;229(5):602–10.
7. Martí J, Modolo MM, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15:2587–94.
8. Caralt M, Bilbao I, Cortés J, Escartín A, Lázaro JL, Dopazo C, et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the “oncosurgical” treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2804–10.
9. Leo F, Cagini L, Rocmans P, Cappello M, Geel AN, Maggi G, et al. Lung metastases from melanoma: when is surgical treatment warranted? *Br J Cancer.* 2000;83:569–72.
10. Agrawal S, Yao TJ, Coit DG. Surgery for melanoma metastatic to the gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:336–44.
11. Haigh PI, Essner R, Wardlaw JC, Stern SL, Morton DL. Long-term survival after complete resection of melanoma metastatic to the adrenal gland. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:633–9.
12. Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from

- noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:459–66.
13. Vauthey JN, Winter MW, Blumgart LH. Solitary metastasis from cutaneous melanoma to the liver: resection by extended left hepatectomy (trisegmentectomy) with clearance of tumor from the portal vein. *HPB Surg*. 1994;8:53–6.
 14. Dousei T, Miyata M, Yamaguchi T, Nagaoka M, Takahashi E, Kawashima Y. Rupture of liver metastasis of malignant melanoma—a case of hepatic resection. *Jpn J Surg*. 1991;21:480–4.
 15. Wood T, DiFronzo A, Rose DM, Haigh PI, Stern SL, Wanek L, et al. Does complete resection of melanoma metastatic to solid intra-abdominal organs improve survival? *Ann Surg Oncol*. 2001;8:658–62.
 16. Young S, Martinez S, Essner R. The role of surgery in treatment of stage IV melanoma. *J Surg Oncol*. 2006;94:344–51.
 17. Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver. *Arch Surg*. 2001;136:950–5.
 18. Hsueh EC, Essner R, Foshag LJ, Ye X, Wang HJ, Morton DL. Prolonged survival after complete resection of metastases from intraocular melanoma. *Cancer*. 2004;100:122–9.
 19. Kodjikian L, Grange JD, Baldo S, Baillif S, Garweg JG, Rivoire M. Prognostic factors of liver metastases from uveal melanoma. *Grafe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243:985–93.
 20. Crook TB, Jones OM, John TG, Rees M. Hepatic resection for malignant melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:315–7.
 21. Pawlick TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:712–20.
 22. Herman P, Machado M, Montagnini AL, D'Albuquerque LA, Saad WA, Machado MC. Selected patients with metastatic melanoma from liver resection. *World J Surg*. 2007;31:171–4.
 23. Aoyama T, Mastrangelo MJ, Berd D, Nathan FE, Shields CL, Shields JA, et al. Protracted survival after resection of metastatic uveal melanoma. *Cancer*. 2000;89:1561–8.
 24. Van Iersel LB, Hoekman EJ, Gelderblom H, Vahrmeijer AL, van Meerten EL, Tijl FG, et al. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1891–8.
 25. Alexander HR Jr, Libutti SK, Pingpank JF, Steinberg SM, Bartlett DL, Helsabeck C, et al. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Clin Cancer Res*. 2003;9:6343–9.
 26. Siegel R, Hauschild A, Kettelhack C, Kähler KC, Bembenek A, Schlag PM. Hepatic arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from cutaneous melanoma is as effective as in ocular melanoma. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:627–32.
 27. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, Linette GP, Pilgram TK, Dayani PN, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190:99–104.
 28. Feldman ED, Pingpank JF, Alexander HR Jr. Regional treatment options for patients with ocular melanoma metastatic to the liver. *Ann Surg Oncol*. 2004;11:290–7.
 29. Elias D, Cavalcanti de Albuquerque A, Eggenspieler P, Plaud B, Ducreux M, Spielmann M, et al. Resection of liver metastases from noncolorectal primary: indications and results based on 147 monocentric patients. *J Am Coll Surg*. 1998;187:487–92.
 30. Lang H, Nussbaum KT, Weimann A, Raab R. Liver resection for non-colorectal, non-endocrine hepatic metastases. *Chirurg*. 1990;70:439–46.