

# Manejo multidisciplinario de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

*Multidisciplinary management of hepatic metastases from colorectal cancer*

Dr. Heriberto Medina Franco

## Resumen

**Objetivo:** Revisar las principales controversias en el manejo multidisciplinario de la enfermedad metastásica hepática por el cáncer colorrectal.

**Sede:** Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

**Diseño:** Revisión de literatura.

**Material y métodos:** Se revisó la literatura sobre los nuevos tratamientos que han dado lugar a controversias en relación a lo apropiado de la combinación de agentes farmacológicos, la secuencia óptima de su uso en relación con la cirugía y el impacto de dichos tratamientos en el desenlace quirúrgico. Las terapias evaluadas fueron: quimioterapia neoadyuvante, ablación *versus* resección de lesión metastásica y resección hepática en presencia de enfermedad extrahepática.

**Resultados:** La quimioterapia neoadyuvante: 1) puede servir como una prueba de quimiosensibilidad *in vivo* que permitirá guiar la elección del esquema terapéutico posterior a la cirugía; 2) puede eliminar enfermedad micrometastásica ya presente pero no visible en el parénquima hepático; ayuda a reducir el volumen tumoral y realizar una resección más conservadora e incrementar la tasa de resección quirúrgica completa de las metástasis; la respuesta a la quimioterapia puede ser un marcador pronóstico importante. Su administración se ha asociado con cambios patológicos en el parénquima hepático, sin embargo esto no impacta en la morbilidad ni la supervivencia. En cuanto a ablación *versus* resección de lesiones, en ausencia de estudios prospectivos, los resultados de la ablación con radiofrecuencia *versus* resección no son comparables. Quedando la resección como estándar de oro. Respecto a la

## Abstract

**Objective:** To review the main controversies in the multidisciplinary management of hepatic metastatic disease from colorectal cancer.

**Setting:** Third level health care center. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

**Design:** Review of the literature.

**Material and methods:** A review of the literature was made with respect to the new treatments that have given rise to controversies in terms of the adequateness of combining pharmacological agents, the optimal sequence of their use in relation to the performed surgery, and the impact of these treatments on the surgical outcome. The assessed therapies were neoadjuvant chemotherapy, ablation *versus* resection of the metastatic lesion, and hepatic resection in the presence of extrahepatic disease.

**Results:** Neoadjuvant chemotherapy can: 1) serve as an *in vivo* chemosensitivity test that will guide in choosing the therapeutic scheme after surgery; 2) eliminate micrometastatic disease already present but not visible in the hepatic parenchyma, 3) help in reducing the tumoral volume, which will allow performing a more conservative resection and increase the rate of complete surgical resection of the metastasis. The response to chemotherapy can become an important prognostic marker. Its administration has been associated with pathological changes in the hepatic parenchyma; however, this does not impact morbidity, mortality, or survival. Regarding ablation *versus* resection of lesions, the results are not comparable because of the lack of prospective studies. This leaves resection as the golden standard. Regarding hepatic resection in the presence of extra-

Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Recibido para publicación: 20 julio 2010

Aceptado para publicación: 15 agosto 2010

Correspondencia: Dr. Heriberto Medina Franco. Dirección de Cirugía. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Vasco de Quiroga Núm. 15. Colonia Sección XVI. México, DF. 14000. Teléfono y fax: (+52 55) 55739321. E-mail: herimd@hotmail.com.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medicgraphic.com/cirujanogeneral>

resección hepática en presencia de enfermedad extrahepática se sabe que la resección de metástasis hepáticas en presencia de metástasis ganglionares en el hilio portal debe realizarse en pacientes altamente seleccionados, dado que implican un factor pronóstico pobre. La resección de metástasis pulmonares y hepáticas sincrónicas en pacientes bien seleccionados se asocia con una potencial sobrevida a largo plazo. Finalmente, se ha dado un cambio en el concepto de que las metástasis peritoneales no siempre representan diseminación sistémica de la enfermedad y puede ser una forma de recurrencia regional accesible a tratamiento localizado.

**Conclusión:** Los cambios de conceptos respecto a la resección hepática en cáncer colorrectal deberán evaluarse en ensayos clínicos controlados para tener una definición clara.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, metástasis, hígado.

Cir Gen 2010;32:180-186

hepatic disease, it is known that resection of hepatic metastases in the presence of ganglionic metastases in the portal hilum should only be done in carefully chosen patients, as it implies a poor prognostic factor. Resection of synchronous pulmonary and hepatic metastases in well chosen patients is associated with a long term survival potential. Finally, the change in the concept that peritoneal metastases not always represent systemic dissemination of the disease, and could be a form of regional recurrence accessible to localized treatment is discussed.

**Conclusion:** The changes in the concepts regarding hepatic resection in colorectal cancer must be assessed in controlled clinical trials to reach a clear definition.

**Key words:** Colorectal cancer, metastases, liver.

Cir Gen 2010;32:180-186

## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la cuarta neoplasia maligna más frecuente en los Estados Unidos y la segunda causa de muerte relacionada al cáncer en ese país.<sup>1</sup> En México, de acuerdo a algunos estudios prospectivos, es la neoplasia maligna más frecuente del tracto gastrointestinal, tendiendo a desplazar de ese sitio al cáncer gástrico.<sup>2</sup> Aproximadamente el 50% de los pacientes con CCR desarrollarán metástasis hepáticas durante el curso de la enfermedad.<sup>1,3</sup> La resección quirúrgica permanece como la única opción terapéutica con potencial curativo y permite sobrevida a largo plazo en 30 a 50% de los pacientes.<sup>4,5</sup> Con las indicaciones actuales para cirugía, sólo 15 a 20% de los pacientes con metástasis por CCR son candidatos a resección, mientras que para el resto, el tratamiento con quimioterapia sistémica es la elección, si bien la posibilidad de sobrevida a 5 años con quimioterapia solamente es excepcional. Actualmente se han extendido las indicaciones quirúrgicas con la utilización de quimioterapia neoadyuvante (previa a la resección quirúrgica), el uso de ablación de lesiones metastásicas y la resección hepática en presencia de enfermedad extrahepática. En la presente revisión se analizarán estos tres temas controversiales en el manejo de la enfermedad metastásica por CCR.

## Quimioterapia neoadyuvante

Tras la resección “curativa” de metástasis hepáticas por CCR, la sobrevida a 5 años se sitúa entre 30 y 50%, sin embargo, la recaída se observa en la mayoría de los pacientes, a pesar de los progresos en la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios.<sup>4,5</sup> Para mejorar estos resultados, el tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica o infusión arterial hepática, basado en 5-fluorouracilo (5-FU)/ácido folínico o fluoxuridina,

respectivamente, se ha probado en varios estudios aleatorios posteriores a la resección quirúrgica, sin embargo no se ha demostrado un beneficio claro respecto a supervivencia.<sup>6-8</sup> Recientemente, un metaanálisis mostró que la quimioterapia adyuvante basada en 5-FU tiende a mejorar la sobrevida libre de enfermedad posterior a resección hepática por metástasis de CCR, sin embargo el beneficio en sobrevida global no fue estadísticamente significativo.<sup>9</sup> En otro estudio reciente fase III se trataron en forma aleatoria a pacientes después de la resección hepática con quimioterapia adyuvante basada en 5-FU con o sin adición de irinotecan. Este estudio tampoco demostró beneficio con la adición de este nuevo agente quimioterapéutico.<sup>10</sup>

Dado lo anterior, parece que la administración de quimioterapia posterior a la resección quirúrgica no es suficiente para mejorar el pronóstico de los pacientes. Se ha propuesto que la administración de quimioterapia previo a la cirugía en pacientes con metástasis resecables presenta algunas ventajas potenciales, entre ellas: 1) puede servir como una prueba de quimiosensibilidad *in vivo* que permitirá guiar la elección del esquema terapéutico posterior a la cirugía; 2) la quimioterapia neoadyuvante puede eliminar enfermedad micrometastásica ya presente pero no visible en el parénquima hepático; 3) la reducción del volumen tumoral permitirá realizar una resección más conservadora e incrementar la tasa de resección quirúrgica completa de las metástasis; 4) la respuesta a la quimioterapia puede ser un marcador pronóstico importante. En un estudio retrospectivo de pacientes tratados con o sin quimioterapia neoadyuvante, la sobrevida en ambas poblaciones fue similar, sin embargo, la sobrevida a 5-años de los pacientes que presentaron respuesta a la quimioterapia fue significativamente mejor que en el grupo de pacientes que no mostró respuesta (85 vs 35%;  $p = 0.03$ ).<sup>11</sup> En otro

estudio de 767 pacientes que recibieron terapia neoadyuvante, la respuesta patológica completa se documentó en 4% de los casos y la sobrevida de este grupo de pacientes fue significativamente mejor que en el resto (76 vs 45%) sugiriendo que la respuesta a quimioterapia es un factor pronóstico importante.<sup>12</sup>

Por otra parte, la quimioterapia neoadyuvante tiene ciertas desventajas potenciales, a saber:

1) La administración de agentes quimioterapéuticos se ha asociado con cambios patológicos en el parénquima hepático. Se han reportado dos tipos de lesiones hepáticas asociadas a quimioterapia: cambios vasculares con dilatación sinusoidal y la esteatohepatitis. La administración de 5-FU se ha asociado a esteatosis desde hace más de una década.<sup>13</sup> Por su parte, el oxaliplatin produce lesiones vasculares en el hígado ("hígado azul")<sup>14</sup>, mientras que el irinotecan se asocia a esteatosis y esteatohepatitis.<sup>15,16</sup> La principal cuestión es si las lesiones hepáticas inducidas por la quimioterapia tienen significancia clínica y, en particular, si incrementan el riesgo quirúrgico de la resección de metástasis hepáticas. Algunos estudios retrospectivos han evaluado esta situación. Kooby y cols demostraron que la esteatosis se asocia a un incremento en la tasa de complicaciones, en particular aquéllas de tipo infeccioso, sin embargo, no se demostró impacto alguno en la mortalidad.<sup>17</sup> En el reporte de Vauthey y cols. se demostró esteatohepatitis en el 20% de los pacientes que recibieron irinotecan y se consideró como responsable de mortalidad por falla hepática en el 7% de los pacientes con esta patología. En el mismo estudio se demostró que el daño vascular por quimioterapia incrementó el riesgo de hemorragia, pero sin incremento en la morbimortalidad final.<sup>16</sup>

El estudio más significativo en relación a quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis hepáticas por CCR fue conducido por la organización europea de investigación para tratamiento del cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés). Este estudio fase III comparó quimioterapia perioperatoria con 5-FU/LV y oxaliplatin (seis ciclos antes y seis después de la cirugía) con cirugía sola en 364 pacientes.<sup>18</sup> Los resultados de seguridad indicaron que la mortalidad quirúrgica en el grupo que recibió quimioterapia fue menos del 1% y comparable en los dos brazos de tratamiento. Las complicaciones reversibles ocurrieron más frecuentemente en el grupo que recibió quimioterapia (25 vs 16%;  $p = 0.04$ ) pero se mantuvieron dentro del rango reportado en otros estudios. Los abscesos intraabdominales y la fistula biliar se presentaron más frecuentemente en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia. Con esto se puede concluir que la administración de seis ciclos de FOLFOX antes de la cirugía es factible y segura. Otros reportes han confirmado que la administración de hasta seis ciclos de quimioterapia antes de la cirugía, no incrementa la morbimortalidad quirúrgica.<sup>17</sup> Sin embargo, los pacientes que reciben más de 12 ciclos de quimioterapia previo a la resección hepática, presentan un mayor riesgo de reoperación y estancia hospitalaria más prolongada por complicaciones quirúrgicas.<sup>19</sup>

Existe muy poca información de los efectos del uso de combinación de quimioterapia y agentes biológicos sobre la morbilidad de la resección hepática. Los agentes anti-factor de crecimiento epidérmico (EGF), en particular cetuximab, no tienen efectos conocidos que interfieran con la cirugía hepática. Reportes recientes, sugieren que el uso de agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como el bevacizumab, pueden administrarse en forma segura antes de resección hepática si este agente se discontinúa 6 a 8 semanas antes de la cirugía.<sup>20</sup>

2) Algunas metástasis hepáticas pueden no ser visibles en los estudios de imagen después de la administración de quimioterapia (respuesta clínica completa). Para determinar si en realidad existe correlación con respuesta patológica completa, en un estudio se evaluaron 66 lesiones metastásicas que habían "desaparecido" con la administración de quimioterapia. El estudio reveló la existencia de tumor viable en más del 80% de los casos, lo que sugiere que la respuesta radiológica completa no significa la curación de la enfermedad.<sup>21</sup> Esto significa también que los pacientes con metástasis hepáticas resecables deben ser valorados por un cirujano antes de la administración de quimioterapia. Si ocurre respuesta radiológica completa, debe resecarse el sitio donde originalmente se encontraban, si bien puede ser difícil para el cirujano identificar el sitio preciso dentro del hígado.

3) Un riesgo teórico es que las metástasis se vuelvan irresecables durante el tratamiento con quimioterapia. En el citado estudio de la EORTC, se observó progresión de la enfermedad en 12 de 182 (7%) de los pacientes aleatoriamente sometidos a tratamiento preoperatorio. De estos 12 pacientes, en cuatro se pudo realizar de cualquier manera la resección de las metástasis. De los ocho restantes, en cuatro la razón de no resección fue la aparición de enfermedad extrahepática, que muy probablemente hubiera ocurrido pronto después de la cirugía. En sólo cuatro pacientes la irresecabilidad fue debida a progresión de la enfermedad hepática.<sup>18</sup> Dado que la progresión de la enfermedad mientras el paciente se encuentra bajo tratamiento sistémico es un factor de mal pronóstico, algunos autores consideran que esta situación debe ser considerada como una contraindicación para la cirugía.<sup>22</sup>

El mencionado estudio de la EORTC de quimioterapia perioperatoria (seis ciclos antes y seis ciclos después de la resección hepática) vs cirugía sola en metástasis hepáticas por CCR demostró que la quimioterapia es factible y segura. La respuesta parcial o completa en pacientes sometidos a tratamiento sistémico se observó en el 43% de los casos.<sup>18</sup> El tamaño tumoral se redujo en promedio en un 25% con la administración de quimioterapia. La resección quirúrgica se logró en 83% de los pacientes en los dos brazos de tratamiento. Con una mediana de seguimiento de 3.9 años, el incremento absoluto en la sobrevida libre de progresión a tres años fue de 8.1% (de 28.1 a 36.2%;  $p = 0.04$ ) en pacientes elegibles. En el grupo de 303 pacientes que pudieron ser resecados, el beneficio de sobrevida libre de progresión a 3 años fue de 9.2% (de 33.2 a 42.4%;  $p = 0.025$ ). En resumen, el

estudio demostró que la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX4 reduce el riesgo de recurrencia del cáncer en un 25% y fue compatible con la realización de resección hepática mayor.

Los datos en relación con la sobrevida global no se encuentran disponibles todavía. Algunos autores consideran la quimioterapia perioperatoria el estándar de manejo en metástasis hepáticas por CCR potencialmente resecables. Quedan pendientes cuestiones de la duración de la quimioterapia, así como el papel de agentes biológicos que se conocen activos en esta enfermedad dentro del contexto de neoadyuvancia.

### Ablación versus resección de lesiones metastásicas

Como se ha mencionado, sólo 15 a 20% de los pacientes con metástasis hepáticas por CCR son candidatos a resección, la cual brinda la mejor posibilidad de curación. Con el tiempo, se han desarrollado varias técnicas de ablación local para incrementar el número de pacientes candidatos a terapia dirigida al hígado. La ablación con radiofrecuencia (ARF) es actualmente el método de ablación más utilizado, la cual implica la aplicación de corriente alterna en el rango de ondas de radiofrecuencia mediante un electrodo de aguja que se coloca directamente en el tumor, resultando en una zona de necrosis alrededor de dicho electrodo. Específicamente, conforme la temperatura en el tejido se eleva más allá de 50 a 60 °C, se produce desnaturalización de proteínas y destrucción celular.<sup>23</sup> Se ha propuesto el uso combinado de ARF y resección o bien ARF como alternativa a la resección.<sup>24,25</sup>

La eficacia de la ARF en relación con la resección hepática ha sido tópico de debate.<sup>24,26</sup> Los datos en relación a la eficacia de la resección hepática se encuentran bien establecidos, con recurrencias locales por debajo de 5% en los pacientes en quienes se logra una resección R0 (márgenes microscópicamente negativos) con sobrevidas a 5 años entre 30 y 50%.<sup>4,5</sup> En contraste, los estudios de ARF han reportado resultados más heterogéneos. Algunos reportan tasas de recurrencia local en el rango de 10%,<sup>27,28</sup> mientras que en otros la recurrencia local alcanza 50%.<sup>29</sup> Los datos en relación al beneficio en sobrevida con la ARF también son discordantes, ya que mientras algunos la reportan en el rango de 20%,<sup>27</sup> otros reportan resultados más prometedores, con sobrevidas a 3 y 5 años de 55 y 30%, respectivamente.<sup>24,28</sup> Algunos datos provienen de estudios donde la ARF se ha realizado como terapia primaria en el contexto de enfermedad irresecable,<sup>25,28</sup> mientras que otros reportes han comparado los resultados de pacientes sometidos sólo a resección versus resección más ARF.<sup>27,30</sup>

En términos generales, en ausencia de estudios prospectivos, los resultados de ARF versus resección no son comparables. La mayor parte de los pacientes sometidos a ARF tienen varios factores pronósticos adversos como tumores múltiples, lesiones bilaterales o lesiones irresecables, ya sea desde el punto de vista técnico/anatómico o bien comorbilidades que contraindican una resección hepática mayor, lo que hace que los resultados a largo plazo sean difíciles de interpretar. Por lo anterior, la mayor

parte de los estudios, donde se comparan ambas técnicas, dan como resultado que la resección hepática se asocia a mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global cuando se compara con la ARF.<sup>27</sup>

En relación con la recurrencia local, los resultados también son muy discrepantes, siendo la principal limitante de la ARF el tamaño tumoral. Específicamente, tumores mayores de 3 cm de diámetro tienen una mayor tasa de recurrencia local.<sup>31</sup> No solamente el tamaño es una limitante para el control local, sino también la posición del tumor dentro del hígado. Tumores muy cercanos a las venas suprahepáticas o a estructuras vasculares mayores que, por esta razón, son considerados irresecables, pueden ser sometidos a ARF, ya que el flujo sanguíneo actúa como un amortiguador (o "radiador") del calor generado, evitando lesión térmica al endotelio vascular.<sup>32</sup> Sin embargo, la existencia de esta "fuga de calor" por la proximidad con vasos sanguíneos, puede resultar en una ablación menos eficaz y mayor tasa de recidiva local.<sup>33</sup> Finalmente, además de los factores inherentes al tumor, la ablación incompleta con una mayor incidencia de recidiva local puede deberse a factores técnicos como colocación imprecisa por parte del cirujano de la aguja de ablación o un monitoreo transoperatorio inadecuado de la zona de ablación.

Conforme ha madurado la experiencia con ARF se han presentado desarrollos tecnológicos. Los electrodos iniciales eran rectos con una sola punta y limitada zona de ablación. Actualmente se encuentran disponibles agujas con electrodos múltiples, electrodos con enfriamiento paralelo y algunos con infusión de solución salina para incrementar la transmisión del calor y el área de necrosis. La mayoría de las agujas actuales tienen múltiples electrodos en forma de sombrilla que permite un área de ablación más reproducible y esférica. Por ejemplo, tumores de hasta 4 cm en su eje mayor pueden ser sometidos a tratamiento ablativo con un solo posicionamiento de una aguja de electrodos múltiples que logra un área de necrosis entre 5 y 6 cm de diámetro.<sup>32</sup> Se han realizado estudios comparativos entre electrodos de primera y segunda generación, resultando estos últimos no sólo en un mejor control local, sino también en mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global.<sup>34</sup>

En resumen, dados los resultados de la resección hepática, con sobrevida a 5 años entre 50 y 55%, ésta permanece como el estándar de oro para el tratamiento de metástasis hepáticas por CCR, sin embargo, la ARF tiene un papel muy importante para el tratamiento de lesiones irresecables tanto desde el punto de vista técnico como por comorbilidades del paciente. La mejoría en el desarrollo tecnológico incrementará su papel, ya sea como tratamiento único o en combinación con resección hepática.

### Resección hepática en presencia de enfermedad extrahepática

Conforme se ha incrementado la experiencia con cirugía hepática para metástasis de CCR, algunos centros han reportado resultados de resección hepática en pacientes con enfermedad extrahepática (EEH) simultánea. Los

resultados publicados indican que la resección en pacientes altamente seleccionados con EEH se asocia con peor sobrevida que los pacientes que tienen solamente enfermedad hepática, pero mejor que con quimioterapia solamente. Estos resultados contradicen la tradicional contraindicación de resección hepática en presencia de EEH. En las siguientes líneas se analizarán por separado los sitios más frecuentes de EEH y los resultados obtenidos con resección en cada caso.

### Metástasis ganglionares periportales

Las metástasis en los ganglios periportales se han considerado como evidencia de que las metástasis pueden a su vez ser fuente de metástasis y tradicionalmente una contraindicación para la resección hepática.<sup>35,36</sup> Los estudios iniciales tenían un número limitado de pacientes y generalmente éstos tenían metástasis ganglionares macroscópicas. Rosen y cols. analizaron una serie de 280 pacientes sometidos a hepatectomía potencialmente curativa por metástasis de CCR, de los cuales 9 tenían metástasis ganglionares periportales. La sobrevida de este grupo fue significativamente peor que en el grupo sin metástasis ganglionares (sobrevida a 3 y 5 años de 11 y 0% vs 48 y 25%, respectivamente, con o sin metástasis ganglionares;  $p = 0.002$ ).<sup>37</sup> Estudios más recientes con disección rutinaria del hilio hepático han brindado información de la incidencia de metástasis microscópicas (12-27%) y su impacto en el pronóstico de los pacientes.

Laurent y cols. reportaron una serie de 156 pacientes sometidos a resección hepática y disección del ligamento hepatoduodenal.<sup>38</sup> Se excluyeron pacientes con metástasis ganglionares macroscópicas y la incidencia de metástasis microscópicas fue de 15%. La sobrevida a 3 y 5 años de los pacientes con metástasis ganglionares fue significativamente peor que la de aquellos pacientes sin ganglios involucrados (27 y 5% vs 56 y 43%). Estos autores concluyen que las metástasis ganglionares son lo suficientemente frecuentes e impactan significativamente el pronóstico para justificar la disección ganglionar rutinaria como parte del proceso de etapificación en pacientes con metástasis hepáticas de CCR. Por el contrario, otros autores concluyen que la linfadenectomía rutinaria no es necesaria, ya que cuando los estudios de imagen (TC y PET), así como la palpación, no sugieren enfermedad metastásica ganglionar, no encontraron ganglios positivos en una serie de 39 pacientes.<sup>39</sup>

Otros estudios han evaluado la importancia de la localización de los ganglios metastásicos. Adam y cols.<sup>40</sup> revisaron el pronóstico de 47 pacientes (6% de 763 sometidos a hepatectomía por metástasis de CCR) con metástasis ganglionares perihepáticas. Nuevamente la sobrevida a 5 años de este grupo (18%) fue significativamente más pobre que en aquellos sin metástasis ganglionares (53%), sin embargo documentaron que los escasos pacientes beneficiados eran aquellos con metástasis en el ligamento hepatoduodenal. No se registraron supervivientes a largo plazo en el grupo de pacientes con metástasis a ganglios celíacos o retroperitoneales. Estos hallazgos han sido confirmados por otro estudio, donde se reporta que la mediana de sobrevida de pacientes con metástasis

ganglionares en retroperitoneo fue de sólo 16 meses.<sup>41</sup>

La cuestión más importante es si la presencia de metástasis ganglionares periportales es una contraindicación para resección hepática. No hay duda que las metástasis ganglionares son un factor pronóstico adverso. Si no hay sospecha de involucro ganglionar por estudios de imagen preoperatorios o durante la evaluación transoperatoria, no se justifica la disección ganglionar rutinaria. Cuando dichas metástasis se sospechan pre- o postoperatoriamente, se recomienda un abordaje selectivo. La localización de las metástasis es importante. Aquellos pacientes con metástasis retroperitoneales o a tronco celíaco no deben ser considerados candidatos a resección hepática, mientras que aquellos con involucro del ligamento hepatoduodenal sí lo son. Aunque nunca ha sido estudiado en forma prospectiva, algunos autores recomiendan quimioterapia primero en aquellos pacientes donde se sospecha en forma preoperatoria la existencia de enfermedad ganglionar, ya que permite una selección de aquellos pacientes en los cuales la enfermedad no progresó y responde al tratamiento sistémico para ser sometidos a resección hepática. Otros factores deben tomarse en cuenta como la evaluación de la carga tumoral en el hígado y las diferentes escalas pronósticas,<sup>4</sup> para normar la conducta en aquellos pacientes donde se descubren metástasis ganglionares hiliares en el transoperatorio. En general, la resección de metástasis hepáticas en presencia de metástasis ganglionares en el hilio portal debe realizarse en pacientes altamente seleccionados.

### Metástasis pulmonares

Existe una amplia base en la literatura que sugiere un impacto benéfico en sobrevida por la resección de metástasis pulmonares de CCR cuando se compara con quimioterapia sistémica solamente. La sobrevida a 5 años reportada posterior a la metastasectomía pulmonar se sitúa entre 24 y 61%.<sup>42,43</sup> Al igual que en metástasis hepáticas, los factores pronósticos más frecuentemente identificados en metástasis pulmonares son el número y tamaño de las metástasis, el periodo libre de enfermedad (entre el tumor primario y el diagnóstico de la metástasis), la etapa clínica del tumor primario y los niveles de antígeno carcinoembrionario.

El tiempo de presentación de las metástasis pulmonares y hepáticas se ha encontrado como predictor de pronóstico en varios estudios. En una serie de 127 pacientes del Hospital Memorial en Nueva York en los que se realizó resección simultánea de EEH, se documentó una sobrevida a 3 y 5 años de 66 y 28%, respectivamente, en el grupo de pacientes sometidos a resección de metástasis pulmonares, lo cual fue significativamente mejor que la sobrevida de pacientes con metástasis en ganglios periportales (31 y 12%, respectivamente,  $p < 0.05$ ).<sup>41</sup> Lo anterior sugiere que existe diferencia en la biología tumoral, dependiendo del sitio de las metástasis.

En general, los estudios sugieren que la resección de metástasis pulmonares y hepáticas sincrónicas en pacientes bien seleccionados se asocia con una potencial sobrevida a largo plazo. Los criterios de resecabilidad

en general incluyen un número limitado de metástasis pulmonares (de preferencia una sola lesión), ausencia de enfermedad mediastinal en estudios de imagen y la capacidad de lograr una resección completa de la enfermedad, tanto en el pulmón como en el hígado. Aunque no se ha estudiado específicamente, la administración de quimioterapia previa a la resección, puede seleccionar aquellos pacientes con biología tumoral favorable, excluyendo de cirugía mayor al grupo que presenta progresión de la enfermedad durante el tratamiento sistémico. Desde el punto de vista técnico, si la resección es técnicamente demandante se prefiere hacer en dos tiempos quirúrgicos, mientras que si son resecciones limitadas, puede realizarse en forma simultánea.

### Metástasis peritoneales

La evidencia clínica de recurrencia peritoneal de CCR se sitúa entre 3 y 28%, mientras que en series de autopsia esta cifra se eleva a 36 a 40%.<sup>44</sup> Al igual que en el caso de las metástasis hepáticas, se ha dado un cambio en el concepto de que las metástasis peritoneales no siempre representan diseminación sistémica de la enfermedad y puede ser una forma de recurrencia regional accesible a tratamiento localizado. Existen numerosos estudios retrospectivos reportando la evolución de pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía citorreductiva con o sin quimioterapia intraperitoneal. Estos estudios son difíciles de interpretar, pues existe una mezcla en abordajes terapéuticos, así como en la histología de los tumores tratados.

### Referencias

- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 10-30.
- Villalobos JJ, Vargas F, Villarreal HA, et al. A 10-year proleptic study on cancer of the digestive system. *Rev Gastroenterol Mex* 1990; 55: 17-24.
- Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2038-2048.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.
- Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8490-8499.
- Kemeny MM, Adak S, Gray B Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastasis in combination with continuous infusion of chemotherapy-an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1499-1505.
- Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976-4982.
- Langer B, Bleiberg H, Labianca R. Fluorouracil (FU) plus L-leucovorin (L-LV) versus observation after potentially curative resection of liver or lung metastases from colorectal cancer (CRC): results of the ENG (EORTC/NCIC CTG/GVIO) randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:149a (abstr 592).
- Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4906-4911.
- Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, Navarro M, Maurel J, Bokemeyer C, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1964-1970.
- Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 109-115.
- Adam R, Wicherits DA, de Hass RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26: 1635-1641.
- Peppcorn PD, Reznek RH, Wilson P, Slevin ML, Gupta RK. Demonstration of hepatic steatosis by computerized tomography in patients receiving 5-fluorouracil-based therapy for advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77: 2008-2011.
- Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466.
- Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, Linehan DC, Hawkins WG, Strasberg SM. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845-853.
- Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2065-2072.
- Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 1034-1044.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup Trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1007-1016.
- Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4983-4990.
- Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830-1835.
- Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945.
- Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-1061.
- McGahan JP, Brock JM, Tesluk H, Gu WZ, Schneider P, Browning PD. Hepatic ablation with use of radio-frequency electrocautery in the animal model. *J Vasc Interv Radiol* 1992; 3: 291-297.
- Abitabile P, Hartl U, Lange J, Maurer CA. Radiofrequency ablation permits an effective treatment for colorectal liver metastasis. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 67-71.
- Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simperdofer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008; 12: 1967-1972.

26. Abdalla EK, Vauthey JN. Colorectal metastases: resect or ablate? *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 602-603.
27. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-825.
28. Machi J, Oishi AJ, Sumida K, Sakamoto K, Furumoto NL, Oishi RH, et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colorectal cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *Cancer J* 2006; 12: 318-326.
29. van Duijnhoven FH, Jansen MC, Junggeburt JM, van Hillegersberg R, Rijken AM, van Coevorden F, et al. Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 651-658.
30. Heslin MJ, Medina-Franco H, Parker M, Vickers SM, Aldrete J, Urist MM. Colorectal hepatic metastases: resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. *Arch Surg* 2001; 136: 318-323.
31. Wood TF, Rose DM, Chung M, Allegra DP, Foshang LJ, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 593-600.
32. Curley SA, Izzo F, Abdalla E, Vauthey JN. Surgical treatment of colorectal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2004; 23: 165-182.
33. Lu MD, Chen JW, Xie XY, Liu L, Huang XQ, Liang LJ, et al. Hepatocellular carcinoma: US-guided percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2001; 221: 167-172.
34. Ahmad A, Chen SL, Kavanagh MA, Allegra DP, Bilchik AJ. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: are newer generation probes better? *Am Surg* 2006; 72: 875-879.
35. August DA, Sugarbaker PH, Schneider PD. Lymphatic dissemination of hepatic metastases. Implications for the follow-up and treatment of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1985; 55: 1490-1494.
36. Beckurts KT, Holscher AH, Thorban S, Bollschweiler E, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081-1084.
37. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-505.
38. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg* 2004; 198: 884-891.
39. Grobmyer SR, Wang L, Gonan M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, et al. Perihepatic lymph node assessment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg* 2006; 244: 260-264.
40. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol* 2008; 26: 3672-3680.
41. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gönen M, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 2138-2146.
42. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Yun HR, Kim J, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and survival. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 699-704.
43. Vogelsang H, Haas S, Hierholzer C, Berger U, Siewert JR, Präuer H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91: 1066-1071.
44. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243: 212-222.