

# Conceptos actuales en el tratamiento de enfermedad hepática metastásica

Dr. Mario Vilatobá Chapa

A continuación se comentarán los 4 trabajos más interesantes presentados en el año 2009 en diferentes Congresos Internacionales sobre el tema de metástasis hepáticas, enfocándonos específicamente en metástasis hepáticas por cáncer colorrectal.

1. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: Results from an international multi-institutional analysis.<sup>1</sup> Presentado en Sesión Plenaria: The Annual Meeting of the Society of Surgery of the Alimentary Tract, Chicago, IL. 2009

*Introducción:* La sobrevida a 5 años es cerca del 55% después de la resección hepática colorrectal, sin embargo la mayoría de los pacientes desarrollan recurrencia de la enfermedad, que frecuentemente está localizada únicamente al hígado. Aunque el reoperar a alguien con recurrencia se desarrollan cada vez con más frecuencia, sólo pequeñas series se han reportado.

*Objetivo:* El objetivo de este estudio, por lo tanto, es determinar la eficacia y seguridad de una cirugía con intento curativo de repetición por recurrencia de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (MHCR), así como determinar factores predictivos de supervivencia en una cohorte de pacientes de manera multicéntrica.

*Métodos:* De 1982 al 2008, 1,706 pacientes operados con intentos curativos (CIC) por MHCR se identificaron en 5 centros en USA y Europa (USA, Francia, Italia y Bélgica). De estos 1,706, 246 pacientes (14.4%) fueron operados con intento curativo por MHCR en 301 ocasiones y son el grupo en estudio. CIC se define como resección hepática con intento curativo ± radiofrecuencia. Se analizaron los datos clínico-patológicos, morbilidad y mortalidad.

*Resultados:* Después de la primera CIC, 645 (37.8%) tuvieron recurrencia dentro del hígado. De éstos, 246 pacientes requirieron una reoperación con intento curativo. La mayoría tenían únicamente una resección (n = 219; 89.0%). En el resto fue una tercera (n = 46) o cuarta (n = 9) CIC. El intervalo promedio entre cirugías fue similar (primero a segundo, 19.1 meses; segundo a tercero 21.5 meses; tercero a cuarto fue de 11.3 meses; P = 0.20). Como era esperable, el tamaño de la resección

disminuyó con las CIC subsecuentes ( $\geq$  hemihepatectomía: primera CIC, 30.9% vs segunda CIC, 21.1% vs tercera/cuarta CIC, 16.4% P = 0.004). La RFA se utilizó en 1/4 de los pacientes con CIC de repetición (segunda CIC, 21.1% vs tercera/cuarta CIC, 25.5%). La mortalidad y morbilidad fue similar después de la segunda, tercera y cuarta CIC, respectivamente (todas P > 0.05). La sobrevida a 5 años fue de 47.1, 32.6, y 23.8% después de la primera, segunda, y tercera CIC, respectivamente. La presencia de enfermedad extrahepática fue predictor de mal pronóstico o menor sobrevida (HR = 2.26, P = 0.01).

*Conclusión:* La CIC de repetición por recurrencia de cáncer metastático colorrectal se puede realizar con una baja morbilidad y una mortalidad cercana a cero. Los pacientes sin enfermedad extrahepática son los mejores candidatos para una CIC de repetición. En estos pacientes la CIC de repetición puede ofrecer la oportunidad de una mayor sobrevida a largo plazo.

2. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases<sup>2</sup>

Presentado en: Society of Surgical Oncology, 2009

*Introducción:* Estudios observacionales de pacientes con cáncer colorrectal han identificado la mutación KRAS como un marcador de mal pronóstico, aunque su importancia en el comportamiento clínico de la enfermedad se ha debatido por muchos años.<sup>3</sup> Además, algunos estudios han considerado la mutación de KRAS como un marcador de mortalidad por cáncer, independientemente del estadio y otras variables clínicas.<sup>4</sup>

*Objetivo:* Evaluar la mutación de KRAS, así como la expresión de Ki-67 en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas no tratados con cetuximab.

*Métodos:* La mutación de KRAS se evaluó en una serie de resecciones o biopsias en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. La expresión del antígeno Ki-67 fue evaluada por tinciones de inmunohistoquímica. El seguimiento promedio después de la resección o de la biopsia fue de 2.3 años.

*Resultados:* La mutación de KRAS en el hígado metastático se detectó en el 27% de 188 pacientes. Una

expresión elevada de Ki-67 en las metástasis hepáticas colorrectales (MHCR) fueron indentificadas en 62% de 124 pacientes analizados. Ambos marcadores fueron asociados con múltiples MHCR y con un intervalo de tiempo más corto en su detección. La mutación de KRAS y la expresión elevada de Ki-67 fueron predictores independientes de menor sobrevida después de una resección colorrectal. (HR 1.9 [95% IC 1.4-4.8], respectivamente). Los pacientes con tumores con expresión de Ki-67 elevado fueron seleccionados con menos frecuencia para resección, y la mutación de KRAS fue independientemente asociada con una pobre sobrevida después de la resección (HR 2.4 (95% IC, 1.4-4.0)).

**Conclusión:** Estos datos sugieren un rol importante de KRAS en la progresión del CCR.

### 3. Comparison of optimally resected hepatectomy and peritonectomy patients with colorectal cancer metastasis<sup>5</sup>

Presentado en: Annual Meeting of the Society of Surgery of the Alimentary Tract, Chicago, IL. 2009

**Introducción:** La resección hepática es el tratamiento estándar para metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (MHCCR) pero la cirugía de citorreducción (CCR) y quimioterapia intraperitoneal (QIP) continúa sin ser completamente aceptada como tratamiento definitivo en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (CPCR).

**Objetivo:** Se analizó de manera prospectiva la sobrevida de pacientes con MHCCR vs CPCR que fueron tratados con hepatectomía y CCR, de 1995 a 2008, en el Hospital St. George, en Australia.

**Resultados:** Cuarenta y seis pacientes con CPCR con resección completa y 237 pacientes con MHCCR y márgenes negativos después de la resección. Los pacientes con CCR tuvieron una sobrevida promedio a 1, 2, 3, 5 años de 83.6, 65.4, 51.4 y 32.1% respectivamente. Comparativamente, los pacientes con MHCCR tuvieron una sobrevida promedio a 1, 2, 3, 5 años de 88.1, 69.4, 51.9 y 33.3%, respectivamente. La sobrevida promedio de los dos grupos fue de 37 meses (1-72) para CCR y 37 meses (0-120) para la MHCCR.

**Conclusiones:** No existe diferencia significativa en la sobrevida de pacientes con MHCCR y CPCR si se logra la resección completa de la enfermedad. Pacientes bien seleccionados con CPCR con posibilidades de resección, deben ser considerados para CCR y QIP.

### 4. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis. An international multi-institutional analysis of 1,669 patients

Presentado en: Annual Meeting of the American Surgical Association Meeting, Indian Wells, CA. 2009

**Objetivo:** Investigar la frecuencia y patrones de recurrencia en pacientes después de cirugía con intento curativo en metástasis colorrectal.

**Método:** 1,669 pacientes tratados con cirugía (resección radiofrecuencia) por metástasis hepáticas colorrectales (MHCR) entre 1982 y 2008 fueron identificados para evaluar una base de datos multi-institucional. Los datos clinicopatológicos, patrón de recurrencia y la sobrevida libre de recurrencia (SLR) fueron analizados.

**Resultados:** 90.2% resección, resección más radiofrecuencia (RFA) (8.0%), o sólo RFA (1.8%). La sobrevida a 5 años promedio fue de 47.3%, 947 (56.7%) con una media de SLR de 16.3 meses. El primer sitio de recurrencia fue intrahepático únicamente en el 43.2%, solamente extrahepático (35.8%) e intra y extrahepático (21.0%). No existió diferencia en la SLR basado en el sitio de recurrencia (intrahepático: 16.9 meses; extrahepático 16.6 meses; intra-extrahepático 16.2 meses;  $P > 0.05$ ). La quimioterapia (QT) adyuvante se asoció con un riesgo de recurrencia promedio (HR = 0.56) mientras que el antecedente de RFA (HR = 2.39,  $P = 0.001$ ) y márgenes R1 (HR = 1.36) fueron predictores de recurrencia intrahepática. Los patrones de recurrencia y SLR fueron similares en los pacientes con cirugías de repetición.

**Conclusión:** Aunque la sobrevida a 5 años después de cirugía por metástasis hepáticas colorrectales es cerca del 50%, alrededor de la mitad desarrollan recurrencia en 2 años. El patrón de recurrencia se reparte entre intrahepático, extrahepático e intra y extrahepático de manera equitativa.

## Referencias

- de Jong Mechteld C, Mayo SC, Pulitano C, Lanella S, Ribero D, et al. Repeat curative in ten liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: Results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; (Epub ahead of print.)
- Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, Kemeny N, et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol* 2009; (Epubaheadofprint).
- Hermesen M, Postman C, Baak J, et al. Colorectal adenoma to carcinoma progression follows pathways of chromosomal instability. *Gastroenterology* 2002; 123: 1109-19.
- Andrey HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. Kristen ras mutations in patients with colorectal cancer: the "RASCAL II" study. *Br J Cancer* 2001; 85: 692-6.
- Cao CQ, Yan TD, Liauw W, Morris DL. Comparison of optimally resected hepatectomy and peritonectomy patients with colorectal cancer metastasis. *J Surg Oncol* 2009; 100: 529-33.
- de Jong CM, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis. An international multi-institutional analysis of 1,669 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440-8.