

Tratamiento de reducción de las metástasis hepáticas en cáncer colorrectal y su probable resección quirúrgica

Dra. Encarnación González-Flores

Introducción: El tratamiento sistémico del cáncer colorrectal ha experimentado importantes avances en los últimos años con la incorporación de nuevos esquemas de quimioterapia, entre los que destacan los fármacos diana-específicos, así como el conocimiento de algunas características genéticas que nos permiten usarlos de manera específica.¹⁻⁴ Este avance en el tratamiento sistémico ha impactado de forma importante en el manejo de las metástasis hepáticas.

La elección de la estrategia terapéutica de un paciente con cáncer colorrectal metastásico se basa en determinados factores dependientes del paciente: edad, PS... así como otros dependientes del tumor, entre los que destaca de forma importante la reseccabilidad de las metástasis.

La estandarización y universalización del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas ha conseguido aumentar de forma importante la supervivencia de nuestros pacientes. Recientemente se han publicado los resultados de un trabajo con 612 pacientes y con 10 años de seguimiento. Hubo 102 supervivientes a los 10 años de seguimiento con un 97% libres de recaída.⁵ Con estos datos es evidente que el tratamiento de elección para los pacientes con metástasis hepáticas debe ser la cirugía. Sin embargo, sólo el 10-25% de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos de inicio a tratamiento quirúrgico.

Durante años ha sido objeto de debate la definición de reseccabilidad de las metástasis hepáticas. Se ha publicado recientemente el "Consenso del grupo europeo de trabajo de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal" en el que se definen tres grupos de pacientes: reseccables, border-line reseccables e irreseccables. En el grupo de pacientes border-line se incluyen aquellos que presentan al menos un factor de mal pronóstico.⁶

No hay duda en la indicación de quimioterapia en aquellos pacientes con metástasis masiva en las que no existe indicación quirúrgica. En el grupo de pacientes reseccables, el estudio de la EORTC, recientemente publicado, demuestra el papel del tratamiento quimioterápico en metástasis hepáticas inicialmente reseccables. Aunque por su diseño no se puede concluir si es mejor

la neoadyuvancia que la adyuvancia, sí que demuestra que la quimioterapia es mejor que la cirugía sola, recomendando el uso de quimioterapia perioperatoria durante 6 meses en los pacientes sometidos a metastasectomía hepática.⁷

La principal cuestión radica en determinar si el uso de la quimioterapia neoadyuvante es efectivo para aumentar el número de curaciones. La quimioterapia neoadyuvante es ventajosa para eliminar las micrometástasis, por otra parte sabemos que la respuesta tumoral se asocia de forma significativa a la tasa de resecciones R0, por lo tanto parece obvio la elección de un esquema de quimioterapia neoadyuvante que aumente la tasa de respuestas, la tasa de resecciones R0 y por lo tanto la curación de los pacientes.⁸

La mayoría de la evidencia científica disponible hasta ahora con quimioterapia neoadyuvante procede de estudios con escaso número de pacientes, no randomizados y no diseñados en población seleccionada. No obstante se confirma la alta tasa de respuesta, índice de reseccabilidad y cirugía R0 con la estrategia de tratamiento neoadyuvante.

La triple combinación de agentes quimioterápicos ha demostrado gran actividad obteniendo altos índices de reseccabilidad con cirugía R0. En un estudio randomizado que incluyó 244 pacientes con triple combinación de quimioterapia se obtuvo un 66% de respuestas con una reseccabilidad de 36% de cirugía R0.⁹

La utilización de estrategias anti- EGFR (cetuximab y panitumumab) en el tratamiento neoadyuvante de metástasis hepáticas ha demostrado una elevada tasa de respuesta en estudios fase II iniciales: el estudio ACROBAT mostró una tasa de respuestas del 72% usando FOLFOX y cetuximab. Recientemente se han comunicado en forma de meta-análisis¹⁰ los resultados de dos estudios randomizados (CRYSTAL, OPUS) en donde se han incluido todos los pacientes K-ras nativo (que conocemos se benefician del tratamiento con terapia anti-EGFR) realizándose un estudio comparativo, en esta población de pacientes, de eficacia terapéutica entre la quimioterapia sola (FOLFIRI/FOLFOX) o la combinación de cetuximab con quimioterapia. Los resulta-

Especialista en Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. España.

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

dos confirman, de forma estadísticamente significativa, que la combinación de cetuximab con quimioterapia es superior a la quimioterapia sola en todos los parámetros estudiados: supervivencia global, tiempo a la progresión y número de respuestas. También ha demostrado un beneficio evidente en la subpoblación de pacientes con enfermedad voluminosa hepática exclusiva, consiguiendo una reducción tumoral suficiente para el rescate quirúrgico posterior con intención curativa. El estudio CELIM ha confirmado estos datos, incluye pacientes con enfermedad hepática exclusiva inicialmente irresecables a los que se les administra cetuximab asociado a quimioterapia, tras 8 ciclos se evalúa la respuesta terapéutica y la posibilidad de rescate quirúrgico. En aquellos pacientes K-ras nativo se consiguió un 70% de respuestas y un 34% de resecciones R0.¹¹ Actualmente diferentes estudios fase II de Cetuximab en combinación con otros esquemas de quimioterapia confirman los resultados del estudio CELIM.^{12,13} Así las guías NCCN y la guía NICE incorporan cetuximab en combinación con quimioterapia en aquellos pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal para su posible rescate quirúrgico.

Terapias antiangiogénicas: Bevacizumab es el único fármaco antiangiogénico que ha demostrado su beneficio en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. La combinación de bevacizumab con los distintos esquemas de quimioterapia ha obtenido un incremento en la eficacia terapéutica. En el estudio de Gruenberger se administró bevacizumab en combinación con quimioterapia a 56 pacientes con metástasis hepáticas potencialmente resecables aunque con alto riesgo de recaída. Se obtuvo un 73% de respuestas y fueron intervenidos el 93% de los pacientes.¹⁴ Otros estudios fase II han encontrado una elevada tasa de respuestas como el estudio BOXER con un 78% de respuestas y la tasa de conversión de metástasis irresecables en resecables del 30%.¹⁵ Los datos recientemente comunicados de los estudios First BEAT y NO16966 con 1,965 pacientes y 699 pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab muestran una tasa de resecciones del 7.6 y 8.4% respectivamente.^{16,17} Estos estudios han confirmado también que la administración de bevacizumab con intención neoadyuvante no incrementa las complicaciones postoperatorias en los pacientes que son sometidos a resección de metástasis hepáticas, si bien se requiere un intervalo mínimo de 5 semanas entre la última administración de bevacizumab y la cirugía.

Se ha demostrado también en varios estudios que la obtención de respuesta completa patológica se relaciona con la supervivencia. Dos estudios recientemente publicados han demostrado que la asociación de bevacizumab con quimioterapia incrementa la respuesta patológica.¹⁸

Estrategia de tratamiento preoperatorio: Un aspecto muy importante cuando hablamos de quimioterapia preoperatoria con múltiples fármacos es la toxicidad hepática inducida. En un grupo de 406 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de los que 248

habían recibido quimioterapia preoperatoria se analizó el índice de dilatación sinusoidal y la esteatohepatitis y se comparó con el tipo de quimioterapia utilizada.¹⁹ La dilatación sinusoidal es más frecuente en el grupo de oxaliplatino (18.9%) que en irinotecán, mientras que la esteatohepatitis es más frecuente para irinotecán (20.2%). Hay que destacar que existe una relación significativa entre la presencia de esteatohepatitis y la mortalidad postoperatoria a los 90 días. Aunque este hecho no contraindica el uso de irinotecán, debe considerarse teniendo en cuenta el estado basal del hígado, el volumen a extirpar y otros factores que puedan influir en la morbilidad. En el estudio de Ribero parece demostrarse que los pacientes que incluían bevacizumab asociado a quimioterapia con oxaliplatino, la incidencia de dilatación sinusoidal fue inferior en pacientes tratados con bevacizumab.²⁰

Otro aspecto de gran importancia es el momento más indicado para la resección: Adam y col analizaron la supervivencia de 131 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante y resección de metástasis según el momento evolutivo en que se intervinieron quirúrgicamente. La supervivencia a 5 años fue del 37% en los pacientes operados durante la respuesta a quimioterapia, de 30% para los pacientes estables y técnicamente resecables y tan sólo del 8% para los pacientes operados en progresión a la quimioterapia.²¹ Esto obliga a un estrecho seguimiento de la respuesta cada 3 ó 4 ciclos operando a los pacientes en el momento en que la respuesta sea suficiente para suponer una cirugía radical R0 de las metástasis. Los mejores resultados se obtienen interviniendo al paciente durante la respuesta al tratamiento y se debe evitar la obtención de la remisión completa, ya que la remisión completa radiológica no es equivalente a remisión completa patológica. Este hecho fue analizado en un estudio en el que se comprobó que en el 83% de los casos la remisión completa radiológica no se correspondía con una remisión completa patológica.²²

Conclusiones: Podemos concluir que el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal debe ser multidisciplinario, el objetivo es la inducción de respuesta por lo que se deberán elegir esquemas de tratamiento que demuestren alta tasa de respuestas; por los datos de la literatura, a falta de estudios comparativos, la combinación de quimioterapia con un anticuerpo monoclonal, en concreto cetuximab en pacientes K-ras nativo y bevacizumab en otros subgrupos de pacientes seleccionados, parecen ofrecer el perfil más idóneo en espera de estudios actualmente en marcha.

Referencias

1. Rothenberg, et al. JCO 2003.
2. Van Cutsem, et al. BJC 2004.
3. Hurwitz, et al. NEJM 2004.
4. Karapetis, et al. NEJM 2008.
5. Tomlinson et al. J Clin Oncol 2007; 25-29.
6. Nordlinger, et al. Ann Oncol 2009.

7. EORTC 40893. Nordlinger. ASCO 2009.
8. Adam R. J Clin Oncol 2009.
9. Falcone et al. J Clin Oncol 2007.
10. Bokemeyer. J Clin Oncol 2010: 28: abs 3506.
11. Folprecht G, et al. Lancet Oncol 2009.
12. Garufi C, et al. ECCO/ESMO 2009. Abstract No. 6.086.
13. Samalin E, et al. WCGIC 2009. Abstract No. PD-0011.
14. Gruenberger, et al. JCO 2008.
15. Wong R et al. EJC 2009 abst 6076.
16. Van Cutsem, et al. ESMO 2008.
17. 1. Cassidy, et al. ASCO 2008.
18. Blazer, et al. JCO 2008.
19. Vauthey, et al. J Clin Oncol 2006
20. 1. Ribero, et al. Cancer 2007.
21. Benoist, et al. J Clin Oncol 2006.
22. Adam, et al. J Clin Oncol 2008.