

Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Dra. Victoria Ardiles

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más frecuente en países occidentales, existiendo cerca de un millón de nuevos casos diagnosticados por año y medio millón de muertes a nivel mundial. Aproximadamente un 25% de estos pacientes presentan metástasis hepáticas (MH) al momento del diagnóstico y otro 25% desarrollará MH en algún momento de la evolución de la enfermedad. Las MHCCR son responsables de dos tercios de las muertes en los pacientes con CCR.¹

En los últimos años se han producido importantes cambios en el manejo de los pacientes con MHCCR que devinieron una mayor resecabilidad de las lesiones y un aumento en la supervivencia de los pacientes. Estos cambios se dieron principalmente en tres campos diferentes: en la *cirugía hepática* (mayor conocimiento de la anatomía hepática, utilización sistemática de la ecografía intraoperatoria, menor sangrado intraoperatorio por el uso de maniobras de clampeo vascular y el desarrollo de instrumentos de sección y hemostasia, nuevas estrategias y técnicas de manipulación hepática, utilización de técnicas aprendidas en trasplante hepático para reconstrucciones vasculares, cirugía *ex situ*, etc.), en el *diagnóstico por imágenes y radiología intervencionista* (mejor diagnóstico y caracterización de las lesiones, evaluación del parénquima remanente, técnicas de ablación local, embolización portal preoperatoria, etc.) y en el *tratamiento quimioterápico* (agentes más afectivos, nuevos esquemas, mayor entendimiento de la biología del cáncer, etc.).

La resección quirúrgica radical es el único tratamiento que aporta posibilidad de curación en los pacientes con MHCCR. Sin embargo la mayoría de los pacientes presentan metástasis irresecables al momento del diagnóstico debido al tamaño, la localización o la extensión de la enfermedad. El concepto de resecabilidad se ha ido modificando a lo largo de los años hasta llegar al concepto actual en el que la resecabilidad ya no está definida por lo que se reseca (menos de 4 lesiones, menores de 5 cm de diámetro, margen mayor a 1 cm etc.) sino por lo que queda después de la resección. Así actualmente una metástasis es resecable cuando puede ser resecada en forma completa (R0), quedando al menos 2 segmentos hepáticos contiguos con flujo vascular y biliar conservado

y, si existe enfermedad extrahepática, ésta es resecable.² Por lo tanto las metástasis múltiples y bilobares ya no son criterios absolutos de irresecabilidad, sino que plantean nuevas técnicas y estrategias para su tratamiento.

Actualmente podemos clasificar a los pacientes en 3 grupos: aquéllos con metástasis fácilmente resecables (resección completa con buen margen), aquéllos definitivamente no resecables (compromiso hepático extendido, metástasis extrahepáticas no resecables, múltiples sitios metastásicos) y un grupo intermedio con metástasis probablemente resecables (no margen, hígado remanente pequeño, invasión vascular, MTS extrahepáticas resecables, etc.) en el cual deberán aplicarse tratamientos combinados y diferentes estrategias a fin de lograr la resecabilidad de los mismos.

Las estrategias que actualmente utilizamos con más frecuencia para incrementar la resecabilidad son:

- Oclusión portal preoperatoria
- Resección en dos tiempos
- Tratamiento local combinado
- Disminución del tamaño tumoral

Oclusión portal preoperatoria (OPP)

En algunas ocasiones los pacientes no pueden ser resecados en forma segura debido a que el hígado remanente futuro (HRF) es pequeño para el peso del paciente. En estos casos la OPP puede reducir el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria al aumentar la masa hepática del HRF. El objetivo de la OPP es redistribuir el flujo portal a los segmentos hepáticos que quedarán postresección con la consiguiente atrofia del segmento embolizado e hipertrofia compensatoria contralateral. Una ventaja secundaria de este procedimiento es la reducción de la presión portal posthepatectomía lo que es útil en pacientes con pobre función hepática y en aquéllos con resecciones simultáneas hepática y colorrectal con anastomosis intestinal.

Existe consenso general de que los pacientes con un HRF menor al 25% del volumen hepático total tienen un riesgo aumentado de presentar insuficiencia hepática postoperatoria y se les debería realizar una OPP. En los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico

adyuvante y posiblemente presenten deterioro de la función hepática, el HRF debería ser mayor al 40% del volumen hepático total para reducir las complicaciones postoperatorias y la OPP estaría indicada cuando se planifica una resección mayor al 60% del volumen hepático total.³

Para evaluar el crecimiento del HRF es necesario realizar una volumetría hepática por TC o RMN a las 3-4 semanas de la oclusión. En un reciente meta-análisis de Abulkhir y col.⁴ observaron que el rango de porcentaje de crecimiento del HRF postoclusión portal era de 8-27%.

Un trabajo recientemente publicado de Wicherts y col⁵ evaluó la supervivencia a largo plazo en los pacientes que habían sido sometidos a embolización portal preoperatoria (EPP) en comparación con aquéllos a los que no se les había realizado este procedimiento, encontrando que la EPP era un factor pronóstico independiente de peor supervivencia. Sin embargo, al analizar el grupo de EPP, la supervivencia fue significativamente mayor en aquellos pacientes que posteriormente tuvieron resección hepática en comparación con aquéllos embolizados pero que no pudieron ser resecados. Esto implica que si bien la embolización portal preoperatoria podría afectar negativamente la supervivencia, también permite convertir en resecables un grupo de pacientes que de otra manera podrían tener solamente un tratamiento paliativo y peor supervivencia.

La OPP es muy útil como parte de un abordaje multidisciplinario que incluya quimioterapia preoperatoria y posteriormente cirugía. La quimioterapia en conjunción con la OPP no parecería influenciar negativamente la hipertrofia hepática.⁶ El uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la angiogénesis, podría perjudicar la hipertrofia hepática por lo que debería interrumpirse su administración hasta 6 semanas antes de la OPP.⁷⁻⁹

Hepatectomía en 2 tiempos

La hepatectomía en dos tiempos a veces es el único abordaje potencialmente curativo en aquellos pacientes con MH múltiples y bilaterales que no pueden ser resecados (con o sin tratamiento ablativo local asociado) dejando suficiente hígado remanente en un solo procedimiento. Las experiencias iniciales de resección en dos tiempos sin OPP estaban asociadas con una relativa alta tasa de insuficiencia hepática resultante de un hígado remanente pequeño y alta mortalidad.^{10,11} Más recientemente, con la asociación de OPP a la resección en dos tiempos, se ha reportado este procedimiento con baja morbilidad.¹² Debido a que los nódulos en el HRF no embolizado (usualmente el hígado izquierdo) pueden crecer más rápidamente que el parénquima no tumoral¹¹ las metástasis en el HRF deben ser resecadas en el primer tiempo asociando al procedimiento una OPP. Como fuera comentado anteriormente, durante el tiempo de espera para el crecimiento hepático post OPP puede asociarse un tratamiento quimioterápico, el cual no afecta el crecimiento hepático y mantiene controlada la enfermedad en el hígado a hipertrofiar. Sin embargo, la estrategia en la resección en dos tiempos debe ser indi-

vidualizada en cada caso dependiendo de la distribución de las metástasis, del volumen hepático, de la necesidad de realizar otros procedimientos asociados (como OPP y tratamientos ablativos locales) y tratamiento sistémico.

Las series más recientes de resección en dos tiempos demuestran que este abordaje puede ser completado con intención curativa en 76-95% de los pacientes en los que fue planificado, debiendo asociar una OPP en un 56-75% de los casos. El tiempo medio entre la primera y la segunda resección varió de 2 a 4.5 meses teniendo similares tasas de morbilidad en ambos procedimientos y reportando incluso 0% de mortalidad. La supervivencia a 3 y 5 años fue de hasta 80 y 48% respectivamente con una tasa de recurrencia mayor al 60%.¹³⁻¹⁵

Tratamiento local

Varios pacientes con MHCCR no son candidatos a resección de todas las lesiones debido a la localización, número, distribución anatómica de las metástasis o pobre función hepática. En los últimos años han sido desarrolladas diferentes técnicas de ablación local para complementar las estrategias de resección cuando la resección de todas las metástasis no es posible o como tratamiento único de las lesiones cuando el paciente no es candidato a una resección quirúrgica (pobre función hepática, localización de la MH, recurrencia tumoral, comorbilidades, etc.). Estas técnicas incluyen la termoablación pro radiofrecuencia (TRF), la ablación por microondas y la crioablación.

Las técnicas de ablación tumoral en los pacientes con MHCCR irresecables han sido utilizadas en combinación con la resección hepática, en donde se reseca la masa tumoral mayor y se trata en forma local el/los tumores que no hayan podido ser resecados (ej. lesiones pequeñas en el hígado remanente). Esta estrategia aumenta el número de pacientes que son candidatos a un tratamiento radical de las MHCCR.

En las series reportadas los resultados de TRF asociada a resección quirúrgica *versus* resección quirúrgica la morbilidad en ambos grupos es similar, aunque la recidiva local es mayor en el grupo con TRF (entre 1.8 y 39%) y la supervivencia a largo plazo es mayor en los grupos con resección solamente.¹⁶⁻¹⁹ Sin embargo las razones por las que los pacientes recibieron TRF en vez de resección quirúrgica solamente, se deben a que generalmente en el grupo de TRF existe una mayor extensión de la enfermedad y que sin este tratamiento local estos pacientes no podrían ser intervenidos quirúrgicamente con intención curativa.

El factor más importante que determina los resultados de la TRF es el tamaño tumoral. Para tumores menores a 2.5 cm se puede lograr una ablación completa en más del 90% de los casos, en tumores entre 2.5 y 3.5 cm en el 70-90%, en tumores de 3.5 a 5 cm entre 50 y 70% mientras que en tumores mayores de 5 cm en menos del 50%.²⁰

La ablación por microondas logra temperaturas intratumorales mayores, posibilidad de ablacionar tumores de mayor tamaño y con menor dolor que la TRF.²¹ Martin et al.²² reporta una morbilidad de 29% y mortalidad de

0% en 270 procedimientos realizados en 100 pacientes. La recurrencia local fue del 6% con un tamaño medio de la metástasis de 3 cm. La supervivencia libre de progresión media fue de 12 meses y la supervivencia global de 36 meses.

Hasta ahora no hay evidencia de que los tratamientos locales tengan los mismos resultados que la resección quirúrgica especialmente por una mayor recurrencia local de los primeros, por lo cual la resección quirúrgica continúa siendo el "gold standard" en el tratamiento con intención curativa de las MHCR.

Reducción del tamaño tumoral

La superioridad en la eficacia de la quimioterapia y el uso de agentes biológicos ha producido que actualmente se puedan tratar pacientes con MHCCR inicialmente irresecables y convertirlos en resecables de forma tal que puedan ir a una cirugía luego de la reducción del tamaño tumoral. Cerca de 15-30% de los pacientes inicialmente irresecables tienen una reducción del tamaño tumoral con el tratamiento sistémico hasta el punto en que las MH son consideradas como resecables.

Mediante la revisión de la irresecabilidad inicial de las lesiones, se puede lograr que en un subgrupo de pacientes sea posible la resección hepática obteniendo supervivencia a largo plazo.²³⁻²⁵ Adam et al.²⁴ reportaron que la cirugía de rescate de MHCCR inicialmente irresecables resultó en una tasa de supervivencia a 5 años del 33%. Otros investigadores han justificado estos resultados utilizando diferentes esquemas y drogas quimioterápicas y agentes biológicos.²⁶⁻³¹

En el contexto de las MHCCR irresecables, el objetivo de la quimioterapia preoperatoria es convertir la extensión de la enfermedad intrahepática de irresecable a resecable sobre la base de los criterios anteriormente mencionados. Como tal, en general, la quimioterapia preoperatoria debe ser detenida una vez que la enfermedad intrahepática se ha reducido hasta el punto de la resección hepática es factible. Los cursos prolongados de quimioterapia preoperatoria puede también tener un efecto perjudicial sobre el parénquima hepático. Algunos estudios han asociado el uso de oxaliplatino con una mayor incidencia de obstrucción sinusoidal hepática,³² mientras que otros han sugerido que el irinotecán puede estar asociado con esteatosis.^{33,34} Fernández et al.³³ reportaron que la administración preoperatoria de oxaliplatino o irinotecán se asoció con un mayor riesgo de esteatohepatitis, sobre todo en los obesos. Del mismo modo, Vauthey et al.³⁵ informaron de que la esteatohepatitis es más frecuente tras el tratamiento preoperatorio con irinotecán y se asoció con una mayor tasa de mortalidad de 90 días después de la cirugía hepática.

Otro de los riesgos de sobretratar a los pacientes con quimioterapia preoperatoria es la desaparición radiológica de las lesiones. Benoist y col.³⁶ examinaron 66 casos en los que las lesiones habían desaparecido en la TC luego de la quimioterapia. Durante la cirugía 20 de estas 66 lesiones fueron visualizadas y resecadas. De los 46 pacientes restantes, en 15 se resecaron los sitios donde previamente estaban las lesiones (no

visibles en la cirugía) evidenciando tumor residual en el estudio anatomo-patológico en el 80% de los casos; y en 31 no se hizo resección del sitio donde estaban las lesiones evidenciando recurrencia local en el 74% de los mismos. De las 66 respuestas radiológicas completas solamente el 17% eran respuestas completas verdaderas (respuesta patológica completa). Otros investigadores³⁷ obtuvieron mayores tasas de respuesta patológica completa (69%) asociando quimioterapia intraarterial a la quimioterapia sistémica. Los pacientes con respuesta patológica completa presentan mejor evolución que aquéllos con respuestas parciales.³⁸⁻⁴¹ Entre los pacientes con respuestas parciales el grado de respuesta a la quimioterapia (reducción, estabilización o progresión de la enfermedad) tendría influencia en la supervivencia a 5 años y en la tasa de recurrencia local.³⁹

En conjunto, estos datos sugieren que la quimioterapia preoperatoria puede ser potencialmente una poderosa herramienta para convertir los pacientes que de otro modo serían no resecables, pero su uso debe ser individualizado a la circunstancia específica.

La quimioterapia que efectivamente ha reducido previamente lesiones resecables, no se debe continuar indefinidamente. Por el contrario, el paciente debe ser visto por el cirujano hepático y el oncólogo regularmente durante la quimioterapia. De esta manera, el cirujano puede ayudar continuamente a evaluar la respuesta de la enfermedad y reconsiderar la resección si ésta fuera posible.

En conclusión, la combinación de estos avances hace que el abordaje multidisciplinario de los pacientes con MHCCR sea la única modalidad terapéutica aceptada, la cual ha ido mejorando lenta pero efectivamente la resecabilidad de las metástasis siendo actualmente del 20-30% con supervivencias a 5 años de 25-58% en casos seleccionados y a 10 años de 23%.⁴²⁻⁴⁴

Referencias

1. 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.
2. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1261-8.
3. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg* 2000; 231: 480-6.
4. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008; 247: 49-57.
5. Wicherds DA, de Haas RJ, Andreani P, et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 240-50.
6. Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg* 2006; 10: 365-70.
7. Aussilhou B, Dokmak S, Faire S, Paradis V, Vilgrain V, Belghiti J. Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1553-9.

8. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey JN. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 2765-72.
9. Capussotti L. *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Springer 2010. Milan Italia.
10. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000; 231: 743-751.
11. Elias D, De Baere T, Roche A, et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg* 1999; 86: 784-788.
12. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 240: 1037-1049.
13. Mentha G, Terraz S, Morel P, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009; 96: 95-103.
14. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2010; 12: 262-9.
15. Karoui M, Vigano L, Goyer P, et al. Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases. *Br J Surg* 2010; 97: 1354-62.
16. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, Morris JS, Curley SA. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1059-69.
17. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25.
18. Bowles BJ, Machi J, Limm WM, et al. Safety and efficacy of radiofrequency thermal ablation in advanced liver tumors. *Arch Surg* 2001; 136: 864-9.
19. Siperstein A, Garland A, Engle K, et al. Local recurrence after laparoscopic radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 106-13.
20. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001; 221: 159-66.
21. Law CH, Wright FC, Rapanos T, et al. Impact of lymph node retrieval and pathological ultra-staging on the prognosis of stage II colon cancer. *J Surg Oncol* 2003; 84: 120-6.
22. Martin RC, Scoggins CR, McMasters KM. Microwave hepatic ablation: initial experience of safety and efficacy. *J Surg Oncol*. 2007; 1: 481-6.
23. Bismuth H, Adam R, Levi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-520.
24. Adam R, Delvert V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-657.
25. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 347-353.
26. Rivoire M, De Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 2283-2292.
27. Fowler WC, Eisenberg BL, Hoffman JP. Hepatic resection following systemic chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 51: 122-125.
28. Wein A, Riedel C, Kockerling F, et al. Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol* 2001; 12: 1721-1727.
29. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 2: 1408-17.
30. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
31. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomized phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009; 6: 1033-8.
32. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 460-466.
33. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005; 200: 845-853.
34. Pawlik TM, Olini K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 860-868.
35. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, 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.
36. Benoit S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 20: 3939-45.
37. Auer RC, White RR, Kemeny NE, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer* 2010; 15: 1502-9.
38. Elias D, Goere D, Boige V, et al. Outcome of posthepatectomy-missing colorectal liver metastases after complete response to chemotherapy: impact of adjuvant intra-arterial hepatic oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 3188-94.
39. Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-61.
40. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 20: 5344-51.
41. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, et al. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1844-51.
42. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg* 2008; 247: 125-135.
43. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-766.
44. Pulitanó C, Castillo F, Aldrighetti L, et al. What defines 'cure' after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB (Oxford)* 2010; 12: 244-9.