

Alternativas para el manejo de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

MA Loera-Torres, BJ Guzmán, E Ramos, E Jiménez, HF Noyola

Introducción

El cáncer de colon es una de las patologías oncológicas más frecuentes en el mundo. Es la cuarta causa de muerte,¹ y origina aproximadamente 150,000 muertes por año. Veinticinco a 55% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis hepáticas.¹⁻³ De las que 15 a 25% son sincrónicas y un 20 a 25% son metacrónicas.²

El hígado es el único sitio de metástasis en sólo 20% de los casos, y tiene una supervivencia estimada a 5 años sin tratamiento cercana al 0%.^{1,3,6} En los Estados Unidos cada año 10,000 a 15,000 pacientes únicamente son candidatos a resección quirúrgica.³

La resección hepática es el estándar de oro en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Ha demostrado ser la única opción terapéutica con intención curativa, cuando se le combina con quimioterapia neoadyuvante y otras técnicas ablativas. Muestra una supervivencia a 5 años de 43 a 58%, comparados con resección hepática sola de 35%.⁴⁻⁶

La presencia de más de tres lesiones, márgenes de resección menores a 1 cm, enfermedad extrahepática y la imposibilidad de resección que pueda conservar un volumen suficiente de parénquima hepático residual, fueron consideradas durante muchos años como contraindicaciones para la resecabilidad. Pero de acuerdo a esta definición, sólo 10 a 20% de todas las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal serían resecables.⁸

La resección quirúrgica combinada con quimioterapia neoadyuvante ha cambiado radicalmente la definición de resecabilidad de manera reciente.⁶ El tratamiento de las metástasis hepáticas colorrectales exige un trabajo multidisciplinario de cirujanos hepatobiliares, cirujanos oncológicos, oncólogos médicos y radiólogos intervencionistas.

En 1986 Ekberg y colaboradores, propusieron varias contraindicaciones para hepatectomía en los pacientes con metástasis colorectales.⁷ Estos criterios de irresecabilidad incluían: cuatro o más metástasis dentro del hígado, enfermedad metastásica extrahepática, metástasis de gran tamaño y la imposibilidad de realizar una resección con márgenes mayores a un centímetro.⁶

En el 2008 los nuevos paradigmas establecieron la necesidad de resecciones R0, de preservación del

flujo vascular de entrada, de salida y del drenaje biliar, y también la necesidad de conservar por lo menos el 20% del parénquima hepático funcional normal; el 60% si el paciente estaba con quimioterapia, y 70% si era cirrótico.⁶

Gracias a la combinación de la resección quirúrgica con ablación por radiofrecuencia, embolización portal selectiva y hepatectomías secuenciales (two-stage hepatectomy), actualmente los criterios de resecabilidad cambiaron de manera radical. Los nuevos puntos de controversia se enfocan en la resecabilidad con márgenes R1, en predicción preoperatoria de márgenes microscópicamente positivos y en evaluar el impacto real de R1 en la supervivencia y recurrencia de los enfermos con cáncer colorrectal estadio IV.

Desarrollo

En el 97º Congreso Anual del Colegio Americano de Cirujanos, celebrado en Chicago, Illinois del 30 de septiembre al 4 de octubre de 2012, Srinevas K. Reddy, de la Universidad de Minnesota, expuso la conferencia "Paradigmas en el manejo de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal".

En ella mencionó que el 60 a 70% de las metástasis colorrectales involucran al hígado, las cuales 35% se presentan solamente en este órgano. Del 20 al 30% de las metástasis son resecables al momento del diagnóstico; también hizo mención que gracias a la quimioterapia neoadyuvante 10 a 30% de las lesiones metastásicas irresecables presentan reducción de su estadio, convirtiéndolas en resecables.

Expuso que tradicionalmente uno de los paradigmas de irresecabilidad más importantes en las últimas tres décadas fue la resección hepática con márgenes negativos a tumor ≥ 1 cm. Mostró varios estudios publicados entre 1998 y 2006, por diferentes grupos de cirujanos experimentados, en los que se encontró una reducción estadísticamente significativa en la supervivencia a largo plazo en los pacientes con resecciones hepáticas R1 respecto de las R0. Así mismo se mostró una tendencia a una menor supervivencia a largo plazo entre los pacientes con márgenes R0 ≥ 1 cm versus R0 > 1cm.

Más tarde en el 2006, un consenso de expertos determinó que el objetivo del tratamiento quirúrgico de

las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal debía lograr resecciones completas del tumor con márgenes negativos, ya que los márgenes quirúrgicos R1 estaban asociados a un aumento en la incidencia de recurrencia local, y a una peor sobrevida a largo plazo.⁹ Lo anterior condujo a la siguiente pregunta: ¿hay un papel aún para la resección hepática cuando sabemos de antemano que habrá márgenes positivos R1?, la respuesta fue "Sí".

Los puntos de controversia al respecto están centrados en las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la definición de resección hepática R1?
2. ¿Cuándo podemos predecir que hay altas posibilidades de R1?
3. ¿Cuál es su impacto en la supervivencia y recurrencia de los pacientes?

Se define como R1 a toda resección con márgenes macroscópicamente negativos, con invasión tumoral microscópica y con margen de resección negativo hasta de 2 mm. Estudios recientes muestran que las resecciones R1 no siempre significan enfermedad microscópica residual.

Reddy explicó que inferimos que se trata de márgenes R1 basados en el estudio histopatológico; aunque normalmente no se considera que los márgenes de resección se vaporizan o aspiran según la técnica de resección empleada, y que los márgenes del hígado *in-situ* se vaporizan por la hemostasia.

Pawlik en el 2010 publicó un estudio donde compara la recurrencia de varios grupos de cirujanos en cuanto a márgenes R0 y R1. Los resultados obtenidos sugieren que la recurrencia del tumor depende de la biología del mismo, y no del espesor del margen negativo.¹⁰

Reddy mostró un estudio canadiense de 21 pacientes con quimioterapia, comparado con 20 pacientes que no recibieron quimioterapia previa a la resección; se obtuvo una reducción en los diámetros de los nódulos después de recibir tratamiento con quimioterapia preoperatoria. En la pieza quirúrgica se apreciaron nódulos con fibrosis periférica. Cuatro pacientes presentaron metástasis aisladas a otros segmentos hepáticos.

Se concluyó que la quimioterapia neoadyuvante puede destruir las metástasis satélites o las micrometástasis, logrando un efecto de implosión del nódulo. Esto sugiere que el paradigma de obtener márgenes R1 puede estar sobreestimado actualmente.

En relación a los factores predictivos de R1, una comparativa de series de casos con un número significativamente alto de pacientes, mostró que los factores de riesgo para R1 son: multinodularidad, tumor bilobar, localización central o alta, re-resección, resecciones no anatómicas, antígeno carcinoembrionario elevado y el diámetro del tumor.

Se presentó el modelo de Welsh para el cálculo de riesgo de positividad de márgenes después de una resección hepática por metástasis colorrectales. En él, Welsh encontró en un análisis multivariado, 5 factores de riesgo para predecir R1: resección no anatómica ($p = 0.001$), más de 3 metástasis hepáticas que involucren

el 50% del hígado ($p < 0.001$), bilateralidad ($p < 0.001$), resección hepática repetida ($p = 0.006$) y pruebas de función hepática anormales ($p = 0.044$). En general se aceptan 3 predictores de márgenes microscópicamente positivos en una resección hepática: tumor clasificado preoperatorio como irresecable de bordes limítrofes, necesidad de quimioterapia neoadyuvante para citoreducción y actividad tumoral extrahepática.

Respecto al impacto en los resultados a largo plazo de los pacientes con resecciones R1, Reddy presentó la serie de Haas y asociados con 436 pacientes, 234 con resecciones hepáticas R0 y 202 pacientes con R1. En este estudio se definió R1: < 1 mm de margen negativo o invasión microscópica de los márgenes del tumor.

En este estudio ambos brazos presentaron factores de riesgo para R1: bilateralidad, diámetro hasta de 5.6 cm, elevación de antígeno carcinoembrionario y aparición sincrónica de las metástasis. No hubo diferencia significativa en la recurrencia (R0: 65%; R1: 74%, $p = 0.06$). Presentó además el estudio de Tanaka con 310 pacientes clasificados preoperatoriamente como resecables y marginalmente resecables; en ambos brazos se dividieron en R0 y R1. En este estudio se definió como irresecable a los pacientes con remanente hepático insuficiente ($< 25\%$) o riesgo excesivo de resección por la localización del tumor. Se definió como marginalmente resecable a los pacientes con > 4 metástasis, con enfermedad bilateral, con diámetro > 8 cm y con invasión vascular.

Los resultados del estudio mostraron que no hubo diferencia significativa en la supervivencia a largo plazo y en la supervivencia libre de enfermedad ($p = 0.44$) entre los grupos clasificados como irresecables, tratándose de R0 y R1.

Las conclusiones fueron: los resultados a largo plazo de las resecciones hepáticas por metástasis colorrectales dependen de la biología del tumor y de la agresividad de la enfermedad, y no de la obtención de márgenes de resección R1. Las resecciones hepáticas R1 no significan siempre enfermedad microscópica residual.

El tratamiento combinado de resección hepática más quimioterapia neoadyuvante resulta en una mayor sobrevida a largo plazo y menor recurrencia.

Análisis crítico

En la cirugía de metástasis hepáticas colorrectales, lograr resecciones hepáticas R0 > 1 cm es el estándar más aceptado; sin embargo, las resecciones R1 con actividad tumoral activa en rangos menores a 10 mm fueron en el 2012 uno de los temas de mayor controversia.

Múltiples estudios sugieren que no existe diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad en márgenes de resección entre R1 y R0.¹¹

Kanopke y colaboradores publicaron en 2008 un estudio de 333 pacientes operados con disector ultrasónico o con hidrojet, lo que permitió no vaporizar los bordes de resección. Los resultados mostraron que no hay diferencia significativa en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo ($p = 0.004$) en los grupos de pacientes con márgenes R1 de 6-9 y 3-5

mm. Los grupos de 0 y 1-2 mm mostraron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los resultados a largo plazo, con una supervivencia libre de enfermedad de 20 meses. Lo que apoya la idea de que las resecciones hepáticas con márgenes R1 \geq 3 mm son seguras; sin embargo, no existe contraindicación para realizar resecciones hepáticas con márgenes menores a 2 mm.¹² Tampoco existe diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo entre resecciones anatómicas y no anatómicas, con una supervivencia a 1 año de 90.5% y a 5 años de 51.6%.¹³

Las metástasis hepáticas colorrectales asociadas a una actividad tumoral extrahepática es otro tema de controversia.

Pulitanò en el 2010 publicó una investigación en la que se presenta una serie de 1629 pacientes sometidos a resección hepática más quimioterapia. Encontró que la supervivencia a 5 años para el grupo con enfermedad extrahepática fue de 26 versus 58% en los que no la tienen ($p < 0.05$), con una recurrencia de 84%. Lo que significa que, en pacientes bien seleccionados con metástasis extrahepáticas, la resección quirúrgica aumenta la posibilidad de supervivencia.¹⁴ Múltiples estudios confirman esto, inclusive en los pacientes con resecciones de metástasis múltiples a hígado, pulmón y estómago.¹⁵ Hasta 55% de los pacientes tratados con resección y quimioterapia presentan recurrencia a años.

Múltiples estudios sugieren que las resecciones secuenciales con intención curativa mejoran también la supervivencia a 5 años, siendo de 30.9% en la primera, 21.1% en la segunda y 16.4% en la tercera resección.¹⁶ Lo cual es válido aún en lesiones únicas, en las que la resección ha demostrado mejor resultado a largo plazo que la radiofrecuencia sola.

La ablación por radiofrecuencia no se puede considerar como sustituto de la resección quirúrgica.¹⁷⁻¹⁹ Otras alternativas de tratamiento, como el uso de cetuximab y bevacizumab, de agentes antiangiogénicos y vacunas (L-BLP25 estudio en fase II), como tratamientos combinados con resección hepática son aún experimentales.²⁰⁻²²

Conclusiones

La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

No existe diferencia significativa en los resultados a largo plazo en cuanto a sobrevida y sobrevida libre de enfermedad, entre resecciones R1 y R0 hasta de 2 mm. Por lo que la definición de R1 puede cambiar, reduciéndose el espesor categórico de > 1 cm a 3 mm.

La resección quirúrgica más quimioterapia neoadyuvante, reduce el diámetro de las lesiones y destruye la satelitosis. Otras alternativas como ablación por radiofrecuencia, embolización portal selectiva y hepatectomías secuenciales permiten conservar mayor parénquima funcional, mejoran la sobrevida y reducen la recurrencia a largo plazo.

Referencias

1. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2012. <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>. Accessed 23 Jan 2012
2. Slessor A, Georgiu P, Brown G, et al. The tumor biology of synchronous and metachronous colorectal liver metastases: a systematic review. *Clin Exp Metastasis* 2012. [Epub ahead of print]
3. Weiss M, D'Angelica M. Patient selection for hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3: 3-10.
4. Tsoulfas G, Pramateftakis G, et al. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2011; 3: 1-9.
5. Pawlik TM, et al. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1057-1077.
6. Pawlik T, Schulick, Choti M. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist* 2008; 13: 51-64.
7. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73: 727-731.
8. Guo XC, San JC. Multi-modality treatment of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 16-24.
9. Charnsangavej C, et al. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann. Surg. Oncol* 2006; 13: 1261-1268.
10. Poultides G, Schulick R, Pawlik T. Hepatic resection for colorectal metastases: the impact of surgical margin status on outcome. *HPB* 2010; 12: 43-49.
11. Muratore A, et al. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 1324-1329.
12. Konopke R, et al. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough?. *World J Surg* 2008; 32: 2047-2056.
13. Inoue Y, et al. Resection margin with anatomic or nonanatomic hepatectomy for liver metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1171-1180.
14. Pulitanò C, Bodingbauer M, Pawlik T, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1380-1388.
15. Yoshimi F, et al. Long-term survival after repeat resections of metastases in liver, lung and stomach from sigmoid colon cancer: report of a case. *Surg Today* 2007; 37: 53-60.
16. Jong MC, et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 2141-2151.
17. Yun-Zi, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for solitary colorectal liver metastases: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 4143-4148.
18. Abdalla EK, et al. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 66-72.
19. McKay A, Fradette K, et al. Long term outcomes following hepatic resection and radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *HPB Surgery* 2009; 17: 1-9.
20. Toyama Y. Possibility of sandwiched liver surgery with molecular targeting drugs, cetuximab and bevacizumab on colon cancer liver metastases: a case report. *World J Surg Oncol* 2012; 10: 129.
21. Van der Wal GE, et al. Angiogenesis in synchronous and metachronous colorectal liver metastases. the liver as a permissive soil. *Ann Surg* 2012; 255: 86-94.
22. Schimanski, et al. LICC: L-BLP25 in patients with colorectal carcinoma after curative resection of hepatic metastases a randomized, placebo-controlled, multicenter, multinational, doubleblinded phase II trial. *BMC Cancer* 2012; 12: 144.