



Artículo de revisión

## Enfermedad metastásica hepática metacrónica por cáncer colorrectal

### Metachronous hepatic metastatic disease due to colorectal cancer

Gonzalo Zapata\*

\* Sección Coloproctología. Hospital de Clínicas «José de San Martín», Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Argentina. ORCID: 0000-0002-2550-4737.

#### RESUMEN

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia maligna más frecuente del mundo con una incidencia de 1.8 millones casos nuevos en el año 2018 y es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el ámbito mundial. Cincuenta por ciento desarrollarán metástasis hepáticas en el curso de su enfermedad. Se torna de vital importancia conocer las herramientas con las cuales se cuenta para poder tratar este tipo de pacientes.

**Palabras clave:** cáncer colorrectal, metástasis hepática, enfermedad metastásica, metacrónico.

#### ABSTRACT

*Colorectal cancer is the third most common malignancy in the world with an incidence of 1.8 million new cases in 2018 and is the second most common cause of cancer death worldwide. Almost 50% of patients will develop liver metastases in the course of their disease. It is very important to know all tools available to treat this type of patients.*

**Keywords:** colorectal cancer, liver metastasis, metastasis disease, metachronous.

#### Abreviaturas:

- CCR = Cáncer colorrectal.
- MH = Metástasis hepáticas.
- QMT = Quimioterapia.
- MHCCR = Metástasis hepática de cáncer colorrectal.
- HPB = Hepato-pancreato-biliar.
- TC = Tomografía computarizada.
- RMN = Resonancia magnética nuclear.
- PET-TC = Tomografía computarizada por emisión de positrones.
- NCCN = *National Comprehensive Cancer Network*.
- 3D TC = Tomografía computarizada tridimensional.
- RHF = Remanente hepático futuro.

#### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna más frecuente del mundo<sup>1</sup> con una incidencia de 1.8 mi-

llones casos nuevos en el año 2018 y es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo.<sup>2</sup>

De los pacientes con CCR, 25% tiene metástasis hepáticas (MH) al momento del diagnóstico, 50% las desarrollarán en el curso de su enfermedad y 33% sólo tendrá metástasis en el hígado. La sobrevida natural de los pacientes con MH es de seis a 12 meses con una sobrevida a cinco años de 10%, lo cual aumenta a 24-32 meses cuando son sometidos a quimioterapia (QMT).<sup>3,4</sup> Sin embargo, la resección de MH ofrece la mayor probabilidad de curación para pacientes en etapa IV, logrando actualmente una supervivencia de cinco años de 40-45%, similares a los pacientes con CCR etapa III. Lamentablemente, sólo 20% de los pacientes con metástasis hepática de cáncer colorrectal (MHCCR) se considera resecable,<sup>5</sup> como se muestra en la *Figura 1*.

Recibido: diciembre 2021. Aceptado: febrero 2022.

Correspondencia: **Dr. Gonzalo Zapata**

**E-mail:** gonzalohzapata@gmail.com

**Citar como:** Zapata G. Enfermedad metastásica hepática metacrónica por cáncer colorrectal.

Rev Mex Coloproctol. 2023; 19 (1): 19-22. <https://dx.doi.org/10.35366/111801>



La resección en MH es una técnica segura, con mortalidad perioperatoria de 2% y morbilidad en continuo descenso siendo menor a 20-30% hoy en día.<sup>6,7</sup> Estas cifras han permitido ampliar las estrategias para lograr finalmente el R0 (márgenes microscópicos negativos) que ha demostrado ser lo más efectivo en términos de supervivencia a largo plazo.<sup>5</sup>

Los criterios de reseccabilidad han tenido una evolución continua. En 1986, Ekberg estableció como reseccables aquellos pacientes con menos de cuatro lesiones, sin evidencia de enfermedad extrahepática y la posibilidad de obtener márgenes mayores a 1 cm.<sup>5</sup>

El consenso de expertos realizado en el año 2006 en San Francisco, California, estableció que para considerar reseccables las MH, el remanente hepático debía cumplir con: tener al menos dos segmentos hepáticos en continuidad, irrigación portal, arterial y drenaje biliar (o al intestino) y corresponder al menos a 20-25% del volumen hepático (o 40% en caso de QMT preoperatoria u otro daño hepático), siendo fundamental lograr una resección R0.<sup>8</sup>

Un nuevo consenso de expertos hepato-pancreato-biliar (HPB) en el año 2012 determinó que para definir reseccabilidad había que tener en consideración dos aspectos: oncológicos y técnicos. La evaluación oncológica debe estar basada en la biología del tumor (carga tumoral, enfermedad extrahepática, respuesta a terapia neoadyuvante y perfil de mutaciones). La evaluación técnica debe estar referida a obtener márgenes negativos preservando un remanente hepático futuro con adecuada irrigación y drenaje vascular y biliar.<sup>4,8</sup>

Con el advenimiento de terapias sistémicas más efectivas, terapias biológicas específicas, desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, mayor tecnología y mejoras en el manejo perioperatorio, se han ampliado los criterios de reseccabilidad para lograr el ansiado R0.<sup>4,8,9</sup>



**Figura 1:** Metástasis metacrónica de cáncer colorrectal (permitida por G. Zapata).

## RESECCIÓN HEPÁTICA PLANIFICADA

Para la planificación de la resección de lesiones hepáticas, se utilizan:

**Tomografía computarizada (TC):** en la etapificación inicial del tumor y la enfermedad extrahepática (de tórax, abdomen y pelvis). También es útil en la detección de recurrencia de enfermedad.

**Resonancia magnética nuclear (RMN):** en términos de planificación de la resección, tiene similar sensibilidad que el TC (94 vs 91%), pero tiene mayor sensibilidad en la detección de MH (91 vs 82%), especialmente en lesiones subcentimétricas y en la evaluación del hígado postquimioterapia.<sup>8</sup>

**Tomografía computarizada por emisión de positrones (PET-TC):** su rol fundamental es en la detección de enfermedad extrahepática. Su utilidad en la planificación de pacientes con lesiones potencialmente reseccables ha sido controversial. El estudio randomizado de Serrano publicado en el año 2018 demostró que no había cambios en la supervivencia global ni libre de enfermedad frente al uso preoperatorio de PET-TC. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) no lo recomienda de uso rutinario, debido a que la QMT preoperatoria puede reducir su sensibilidad.

**Volumetría 3D (TC):** es indispensable para evaluar el remanente hepático futuro (RHF) y disminuir la posibilidad de falla hepática preoperatoria, especialmente en hepatectomías mayores,<sup>4,8</sup> como se demuestra en la *Figura 2*.

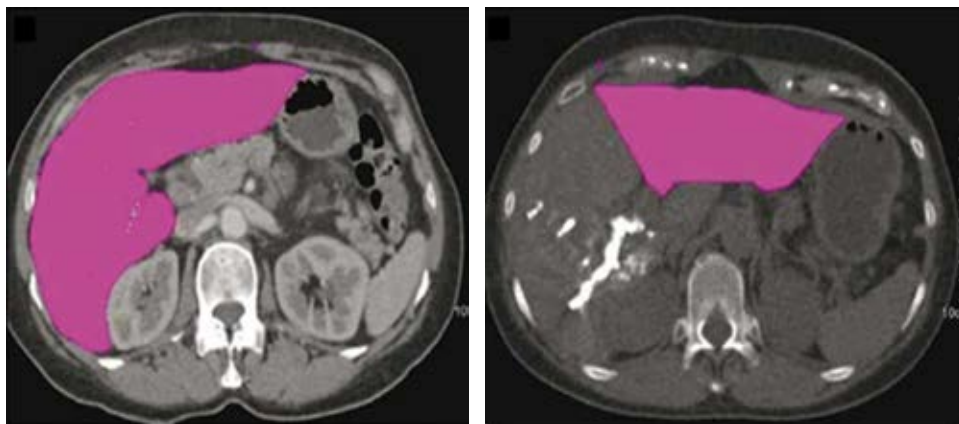
Según el momento de presentación en relación con el tumor primario, las podemos dividir en metacrónicas y sincrónicas, estando asociadas estas últimas a peor pronóstico.

Las MH metacrónicas no difieren técnicamente del manejo de otras resecciones hepáticas.

## DESAPARICIÓN DE METÁSTASIS (MISSING-METASTASIS)

Existe un grupo de pacientes que después del tratamiento con quimioterapia presentan respuesta radiológica completa (5-38% de los casos). La habilidad para encontrar estas metástasis en el intraoperatorio es modesta (hasta 40%), a pesar del uso de ecografía intraoperatoria. Se ha logrado aumentar la tasa de detección con agentes de contraste específicos de hepatocitos, pero sigue siendo baja.

La problemática que esto supone es conocer el grado de concordancia entre la respuesta imagenológica completa y la respuesta patológica completa, y su duración en el tiempo. Se ha reportado que 25-45% de los casos con respuesta imagenológica completa tienen enfermedad macroscópica residual al momento de la resección.



**Figura 2:**

Tomografía para determinar la volumetría hepática (permitida por G. Zapata).

Actualmente, existe controversia respecto a reseca o no el territorio donde se encontraban las metástasis antes de desaparecer. Si bien, la recurrencia de éstas es elevada, técnicamente es difícil precisar el sitio de resección y, por lo tanto, podría ser más recomendable la cirugía sólo en casos de reaparición.

De manera alternativa, previo a recibir quimioterapia se podrían marcar con *coils* especiales percutáneos aquéllas con alto riesgo de desaparecer como las metástasis pequeñas (< 1 cm), múltiples y bilobares.

### **METÁSTASIS HEPÁTICAS IRRESECCABLES (MHI) POTENCIALMENTE CONVERTIBLES A RESECCABLES**

**Tratamiento sistémico con utilización de quimioterapia neoadyuvante:** 10-30% de los pacientes que son considerados irresecables inicialmente, después del tratamiento con quimioterapia se «convierten» en resecables.

El desarrollo de la terapia sistémica y el mejor conocimiento de la biología del CCR han permitido seleccionar mejor los casos de aquellos casos que potencialmente se convertirán. La asociación de esquemas de citotóxicos (FOLFOX, FOLFIRI) y anticuerpos monoclonales (bevacizumab) han logrado conversión de hasta 40% de MHI, así como se ha asociado la mutación KRAS y presencia de protooncogén BRAF como factores de mal pronóstico.<sup>4</sup>

### **TERAPIAS REGIONALES**

**Terapia de infusión arterial hepática (quimioterapia):** la vascularización de las MH es principalmente arterial (parénquima es portal) y los fármacos citotóxicos tienen un metabolismo importante de primer paso, la administración selectiva de quimioterapia en la circulación hepática permite administrar dosis más altas con menor toxicidad sistémica. Existe hasta un 50% de conversión de MHI con esta técnica.<sup>8,10</sup>

**TACE (transarterial chemoembolization):** es un tratamiento mínimamente invasivo guiado por imágenes que enfrenta el tumor de dos formas: inyección arterial de quimioterapia y embolización selectiva de arteria hepática provocando necrosis del tumor. Esta terapia ha sido aceptada para el manejo de MHI sin compromiso vascular con intención de conversión.<sup>8,10</sup>

**Radioembolización arterial con Y-90:** si bien, la radioterapia (RDT) localregional no tiene beneficio en MHCCR, se ha demostrado la utilidad de radioterapia dirigida como tratamiento paliativo o de salvataje para convertir MHI, luego de que han fallado la primera y segunda línea de quimioterapia, esto está aún en desarrollo.<sup>10</sup>

### **ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR EL REMANENTE HEPÁTICO FUTURO**

**Embolización portal y ligadura portal:** inducen atrofia en los segmentos que serán resecados e hipertrofia del RHF. Esto se produce cuatro a seis semanas postprocedimiento. Tiene la limitación de que 20-30% de los pacientes sufren progresión de la enfermedad en este intervalo y no son resecados postprocedimiento.<sup>8,10</sup>

**Hepatectomía en dos tiempos:** se realiza en lesiones multifocales bilobares. Consiste en dos etapas, primero se resecan metástasis pequeñas en el RHF y en forma concomitante ligadura portal o embolización. La segunda etapa es posterior al periodo de hipertrofia, en que se reseca el lóbulo embolizado.<sup>8,10</sup>

**Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy (ALPPS):** el objetivo de esta técnica es aumentar el RHF en menos tiempo para evitar la progresión de la enfermedad durante el tiempo de espera. La primera etapa consiste en la transección entre el hígado que se reseca y el RHF, metastasectomía de las lesiones pequeñas en el RHF y la ligadura portal para minimizar el flujo entre los lóbulos.

El intervalo de espera es de siete a 10 días en que existe una rápida hipertrofia del remanente, después de este periodo se realiza la resección del hígado sin flujo portal.<sup>10</sup>

Las metástasis hepáticas irresecables que no pueden convertirse en resecables las dejaremos para otro capítulo, dado que este tema es mucho más extenso para desarrollar.

Esta síntesis tiene como objetivo mostrar lo que se está haciendo mundialmente con las metástasis hepáticas metacrónicas pero, lamentablemente, debido a una marcada evolución de la biología tumoral, hemos estado en presencia de pacientes cada vez más jóvenes con compromiso hepático en forma sincrónica, no respondedores a la quimioterapia.

Las proyecciones para dentro de unos años son pacientes cada vez más jóvenes con tumores colorrectales más avanzados con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico.

### REFERENCIAS

1. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Niksic M et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018; 391 (10125): 1023-1075.
2. Delgadillo X, Müller JS, Solass W, Reymond MA. Value of surgery in the palliative therapy for rectal cancer. *Zentralbl Chir*. 2010; 135 (6): 523-527.
3. Lee R, Cardona K, Russell M. Historical perspective: two decades of progress in treating metastatic colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2019; 119: 549-563.
4. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015; 41: 729-741.
5. Chakedis J, Squires M, Beal E, Hughes T, Lewis H, Paredes A et al. Update on current problems in colorectal liver metastasis. *Curr Probl Surg*. 2017; 54: 554-602.
6. Norero E, Jarufe N, Butte J, Norero B, Duarte I, Torres J et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal. *Rev Med Chile*. 2009; 137: 487-496.
7. Spolverato G, Ejaz A, Azad N, Pawlik T. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2013; 5: 207-221.
8. Chapman WC, Hoff PM, Strasberg SM. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Charnsangavej et al. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (10): 1269-1270.
9. Fong Y, Fortner J, Sun R, Brennan M, Blumgart L. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 230: 309-321.
10. Jarufe N. Impacto del tipo de resección (anatómico y no anatómico) en los resultados de la cirugía hepática para el tratamiento de las metástasis colorrectales. *Rev Chil Cir*. 2009; 61: 148-157.