

CIRUGÍA DE RESCATE EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL INICIALMENTE IRRESECABLES

Autores: *R Medrano, V Artigas, JA Gonzalez, M Rodriguez, E Marcuello[§], M Trias*

*Unidad de cirugía Hepato-bilio-Pancreática y Oncológica. Servicio de
Cirugía general y del aparato digestivo. [§] Servicio de Oncología.*

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Universidad Autónoma de Barcelona.

Septiembre 2010

Introducción

El cáncer de colon esporádico es el segundo tumor con mayor mortalidad en países occidentales, el cuarto más frecuente y es el tumor digestivo más frecuente en nuestro medio^{1,2}, con una incidencia de 20 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en los grupos menores de 65 años y 337 nuevos casos por cada 100.000 habitantes en los mayores de 65 años, alcanzando una supervivencia global a 5 años de aproximadamente el 40% según los últimos estudios^{2,4}.

Aproximadamente la mitad de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) desarrollarán metástasis hepáticas a lo largo de su enfermedad, casi un tercio se presentarán de forma sincrónica o en los primeros 10 meses del diagnóstico³, un 40% - 50% serán diagnosticadas una vez resecado el tumor primario (metacrónicas)⁵ y entre el 30% - 40% estarán limitadas al hígado al momento del diagnóstico. Desafortunadamente solo serán resecables entre un 10% a un 30% de las metástasis hepáticas con intención curativa. La supervivencia media en enfermos no tratados no es mayor de 21 meses y nula a 5 años^{1,2,3,7}.

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) ha demostrado ser el único tratamiento capaz de aumentar la supervivencia en estos pacientes alcanzando una supervivencia global del 43,2% a cinco años, con mediana de 50 meses en nuestro medio⁸, datos que son comparables con experiencia en otros centros nacionales e internacionales^{1,9}.

Criterios clínico-patológicos definidos en la década de los ochenta eran usados para decidir si las metástasis hepáticas eran candidatas a tratamiento quirúrgico, concentrándose más en las lesiones a resear que en la cantidad y funcionalidad del hígado residual.¹⁰ Con este concepto se contraindicaba la cirugía de las MHCCR en todas aquellas situaciones en las que no se pudiese asegurar un margen quirúrgico mayor de 1 cm, la presencia de metástasis mayores de 5 cm o de localización comprometida, la presencia de cuatro o más metástasis, la afectación bilobar, la presencia de enfermedad extrahepática o la afectación hilar hepática.

La aparición de nuevas líneas de quimioterapia (QT) y la utilización de quimioterapia en esquema neoadyuvante han demostrado un excelente control de la enfermedad metastásica, lo que ha obligado a replantearse la actuación terapéutica vigente.

Actualmente la única contraindicación absoluta para la resección hepática de metástasis de origen colorrectal es la imposibilidad de resear todo el tejido tumoral dejando suficiente parenquima hepático funcionante y evitar la insuficiencia hepática postoperatoria (definición actual de MHCCR irresecables)¹¹.

Altendorf-Hofmann et al.¹² reportaron no existir diferencias en la supervivencia en pacientes con 1 a 3 metástasis ni en pacientes con 4 o más metástasis siempre y cuando se pudiese garantizar una cirugía R0 (márgenes microscópicamente negativos). Igualmente, Pawlik et al.¹³ constataron en su experiencia una supervivencia libre de enfermedad a 5 años y supervivencia global del 22% y 51% respectivamente en pacientes con 4 o más metástasis, concluyendo que la respuesta preoperatoria a la quimioterapia es un factor predictivo de supervivencia a largo plazo más robusto que el número total de metástasis. Ercolani et al.¹⁴ va más allá al demostrar que la supervivencia global a largo

plazo en pacientes con metástasis múltiples y/o bilobares es significativamente mejor con volúmenes tumorales inferiores a 125 cm² que en pacientes con metástasis única con volumen tumoral de más de 380 cm².

Si bien el tamaño de la metástasis dificulta la habilidad del cirujano en conseguir un margen R0 respetando la anatomía quirúrgica descrita por Couinaud, este es un factor de discusión dado que se considera que el tamaño es simplemente dependiente del momento del diagnóstico y no de la agresividad del tumor ni la susceptibilidad de éste a la quimioterapia.

La obtención de un margen quirúrgico libre de enfermedad (R0) sin duda garantiza la disminución de la tasa de recidivas locales del tumor. Estudios como el de Cady et al.¹⁵ demostraron que un margen inferior a 1 cm se asociaba a una importante disminución del período libre de enfermedad tras la resección hepática, hecho que otros autores interpretaron como contraindicación para la cirugía si este margen no se pudiese asegurar. Estudios recientes añaden que la supervivencia global del enfermo no se ve estadísticamente afectada por el grosor del margen, siempre y cuando este sea microscópicamente negativo¹². A esto se le añade el estudio de Pawlik et al¹⁶. que describe que los pacientes con margen negativo tuvieron tasas de recurrencia local similares independientes del grosor del mismo.

La afectación bilobar de las MHCCR plantea un reto para el cirujano de cara a ofrecer un tratamiento R0 de la enfermedad, por lo que la actuación multidisciplinar es de vital importancia. Técnicas recientes destinadas a la preservación del parenquima hepático, así como una estrategia “paso a paso” y frecuentes evaluaciones para el re-estadiaje de la enfermedad son necesarias. La principal limitante en la afectación bilobar es la

capacidad de realizar la exéresis de toda la enfermedad conservando un volumen hepático funcional suficiente¹⁷.

Gracias al advenimiento de nuevos agentes quimioterapéuticos, su utilización en infusión local (quimioterapia intra-arterial hepática¹⁸⁻²²), y la inclusión de estos en esquemas de neoadyuvancia²³⁻²⁸ se logra la estabilización de la enfermedad metastásica e incluso su remisión hasta la desaparición radiológica^{11,25,29-31}. En todo caso, la estabilización y/o remisión parcial del volumen de las metástasis hepáticas favorece la preservación hepática durante la cirugía en combinación con resección atípicas o metastasectomías o la combinación de cirugía y ablación tumoral con radiofrecuencia o crioterapia¹⁹.

La embolización portal selectiva (derecha o izquierda), en el contexto de un planteamiento quirúrgico en dos tiempos, favorece la atrofia del lóbulo afecto con mayor número de metástasis, la exéresis de todas las lesiones en el lóbulo contralateral e induce una futura hipertrofia de éste, con el fin de cubrir las necesidades metabólicas por parte del hígado remanente. Así, en un segundo tiempo quirúrgico el lóbulo embolizado puede ser resecado sin riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria^{17,32,33}.

En el manejo de la enfermedad metastásica de origen colorrectal el objetivo es poder ofrecer una cirugía con márgenes microscópicamente libres de enfermedad. Con esto en mente el abordaje de la enfermedad extrahepática cada vez ha sido más agresivo, considerando las metástasis pulmonares, adenopatías hiliares, retroperitoneales, las recidivas locales y/o pélvicas como susceptibles de beneficiarse de la cirugía con tasas de supervivencia a 5 años en pacientes con cirugía R0 del 29%^{34,35}. Otras localizaciones como carcinomatosis peritoneal, su localización múltiple extrahepática, la presencia de metástasis extrahepáticas en sincronía con 5 o más metástasis hepáticas o la incapacidad

de lograr un margen R0 influyen de manera negativa la supervivencia global y aumentan las tasas de recidiva, con lo cual, estos hechos continúan siendo una contraindicación quirúrgica.

Grupos con experiencia en citorreducción con quimioterapia intraabdominal intraoperatoria, han publicado tasas de supervivencia del 20% a 5 años^{17,34}, por lo que se supone que esto podría ser un futuro en el manejo de la enfermedad metastásica de origen colorrectal, pero estudios más exhaustivos con mayor número de casos aún son necesarios.

Actualmente la supervivencia media de pacientes con MHCCR irresecables no tratadas en un enfoque multidisciplinar agresivo como las descritas previamente es de 12 meses¹⁰.

La integración transversal de cirujanos, oncólogos, radiólogos y radiólogos intervencionistas en grupos de trabajo para la valoración conjunta de las MHCCR irresecables ofrece en la actualidad un mayor número de posibilidades terapéuticas y una mejor supervivencia en estos pacientes.

En el presente estudio, se valoran las características de 40 pacientes inicialmente diagnosticados de MHCCR irresecables, en quienes, tras ser sometidos a esquemas de quimioterapia agresivos, fueron rescatados para cirugía.

Pacientes y Métodos

El presente estudio retrospectivo analiza una serie de 40 pacientes inicialmente diagnosticados de MHCCR irresecables o no óptimamente resecables entre junio 1999 y julio 2009 que fueron rescatados para cirugía y registrados a partir de la puesta en marcha en nuestro medio del programa multidisciplinario para el tratamiento de las MHCCR irresecables, como se expone en el gráfico 1.

Todos los pacientes, a excepción de 1 habían sido diagnosticados de un adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (1 caso de metástasis hepáticas irresecables de primario desconocido, pero cuya biopsia hepática sugería adenocarcinoma de estirpe intestinal) y presentaban MHCCR irresecables o no óptimamente resecables al momento de la valoración quirúrgica por parte de la unidad de cirugía Hepato-bilio-pancreática y oncológica de nuestro centro. Los criterios de evaluación de los pacientes fueron siempre establecidos por un comité multidisciplinario (cirujanos HBP, oncólogos, patólogos y radiólogos) y se basaron en la resecabilidad radiológica de las MHCCR atendiendo a la intención curativa de la cirugía. Los criterios de exclusión considerados fueron la contraindicación para una cirugía mayor y la enfermedad extrahepática no susceptible de tratamiento.

ESTUDIO DE RESCATE DE MHCCR

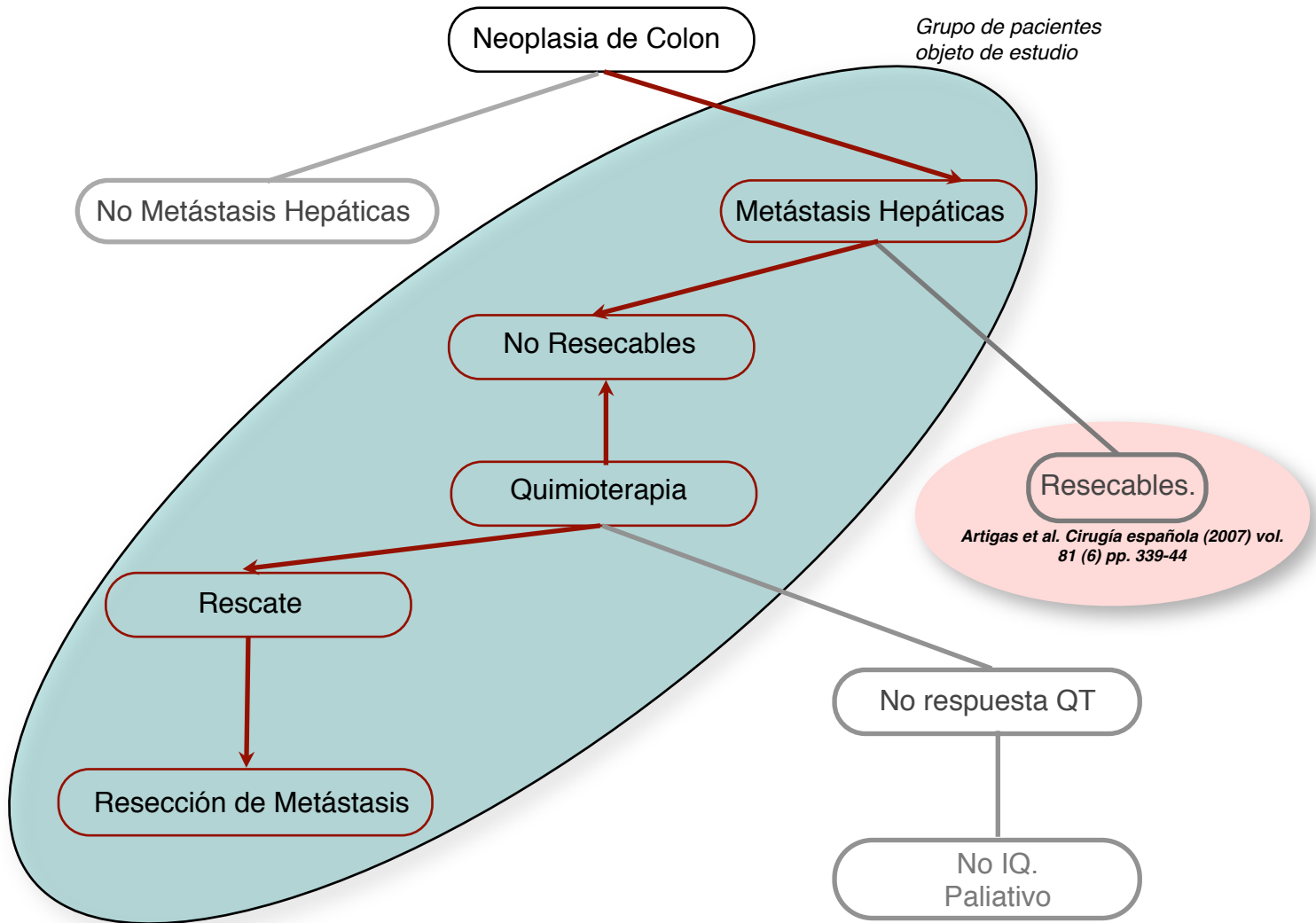


Gráfico 1: Esquema explicativo del presente estudio

Inicialmente todos los pacientes fueron sometidos a quimioterapia de primera, segunda o tercera línea, valorando la tolerancia, toxicidad y respuesta de la enfermedad metastásica radiológica. El seguimiento durante el tratamiento con quimioterapia se realizó con TAC toraco-abdominal y niveles del antígeno carcinoembrionario (CEA) cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses, además de re-evaluación clínica y analítica de la tolerancia y toxicidad con el fin de determinar si las condiciones del paciente permitían continuar con el esquema quimioterapéutico propuesto, cambiar por falta de respuesta o suspender y/o retrasar por toxicidad y/o intolerancia.

Se realizó una nueva valoración quirúrgica en todos aquellos en los que se consiguió:

1. Estabilización radiológica de la enfermedad o una respuesta parcial radiológica (< 50%) durante un período mayor de 6 meses.
2. Respuesta radiológica mayor del 50% o remisión completa de la enfermedad metastásica (desaparición radiológica de las metástasis hepáticas) tan pronto como esta se hubiese objetivado.

Los esquemas de quimioterapia fueron variando con el tiempo, acorde con los nuevos avances disponibles y se incluyeron drogas como 5-fluoracilo (5-Fu) solo o en combinaciones con oxaliplatino y ácido folínico (FOLFOX IV), irinotecan (FOLFIRI) y/o agentes monoclonales como cetuximab o bevacizumab.

Se indicó cirugía de rescate de las MHCCR en:

- Todos los pacientes en los que la previsión radiológica de la cirugía hacía presuponer la exéresis completa de la enfermedad con márgenes libres (cirugía R0)

- En aquellos pacientes en los que se podía optar por una cirugía en 2 tiempos basándose en la posibilidad de embolización de la rama portal derecha y exéresis de todas las lesiones hepáticas izquierdas con márgenes libres de enfermedad.
- Todos los pacientes que cumpliendo las características anteriormente descritas, presentaban enfermedad metastásica extrahepática susceptible de cirugía R0.

Se desestimó la cirugía de rescate en:

- Pacientes que presentaron progresión de la enfermedad metastásica a pesar del tratamiento quimioterápico.
- En los que a pesar de presentar una respuesta radiológica a la quimioterapia no se podía ofrecer la exéresis de la enfermedad metastásica con márgenes R0.
- Los que presentaban una variación anatómica radiológica de la vascularización hepática que imposibilitaba la embolización selectiva de la rama portal derecha.
- En los que la cirugía en 2 tiempos, previa embolización de la rama portal derecha, no aseguraba un volumen hepático remanente funcional suficiente tras la exéresis de las lesiones en el hígado izquierdo.
- En los que el cálculo volumétrico radiológico del hígado remanente funcional no superaba el 30%.
- En los que se objetivaba enfermedad metastásica extrahepática no susceptible de cirugía R0.

La cirugía se realizó en un plazo de 6 semanas tras la última sesión de quimioterapia, previa discusión y aceptación del caso por el comité multidisciplinario de valoración de

MHCCR. (cirujanos HBP, oncólogos, patólogos y radiólogos) con la intención de ofrecer una cirugía R0 y/o con la intención de realizar una cirugía en 2 tiempos.

En todos los casos se obtuvo consentimiento informado del paciente para la cirugía tras la explicación del procedimiento y sus posibles complicaciones. Se realizó una valoración clínica, analítica y radiológica preoperatoria convencional para cirugía mayor y valoración anestésica preoperatoria.

Tras la cirugía todos los pacientes siguieron controles en forma paralela por el servicio de oncología y la unidad de cirugía hepato-bilio-pancreática y oncológica, con TAC toraco-abdominal y niveles del antígeno carcinoembrionario (CEA) el primer mes postoperatorio registrando el nivel basal postoperatorio de la enfermedad metastásica.

El seguimiento postoperatorio se realizó mediante controles radiológicos (TAC toraco-abdominal) y analítico (CEA) cada 3 meses el primer año y luego cada 6 meses.

Todos los pacientes siguieron un esquema de quimioterapia adyuvante con los mismos agentes que habían favorecido la respuesta radiológica inicial de la enfermedad metastásica, manteniéndose según protocolo del hospital o hasta el diagnóstico radiológico de recidiva o nueva elevación del marcador tumoral CEA. En estos casos si no se acompañaba de una imagen radiológica sugestiva de recidiva de enfermedad metastásica siempre se solicitó fibrocolonoscopia completa o PET-SCAN con el fin de determinar lesiones tumorales extrahepáticas no objetivadas por TAC Toraco-abdominal.

En caso de recidiva de la enfermedad intra o extrahepática, todos los pacientes fueron revalorados por el comité de MHCCR para valorar resecabilidad quirúrgica de la lesión y/o lesiones, y en caso necesario, de rehepatectomía.

Sí tras la valoración de la recidiva no se consideraba tributario para cirugía radical con márgenes libres de enfermedad (R0) se reiniciaba y/o cambiaba tratamiento quimioterapéutico según protocolo del hospital, reiniciándose seguimiento según esquema habitual.

La supervivencia general (SG) de la serie se evalúa mediante el método analítico de Kaplan-Meier. En todos los casos se ha tomado como nivel de significancia el usual del 5% ($\alpha = 0.05$). El software empleado para todo el análisis ha sido el SPSS (v. 17.0). Adicionalmente, en aras de tener una visión mas integral, se procede mediante una aproximación multivariante con el modelo de regresión de riesgos proporcionales (Regresión de Cox).

El tiempo de seguimiento medio de 38 meses (3 - 125 meses). Se valora la supervivencia en función del número de metástasis, de su bilobularidad hepática, del tamaño y la sincronía con el tumor primario y número de rehepatectomías realizadas en 8 pacientes. (test de Mantel-Cox)

El planteamiento terapéutico desde el punto de vista quirúrgico siguió los estándares de tratamiento internacionalmente aceptados, expuestos en el gráfico 2.

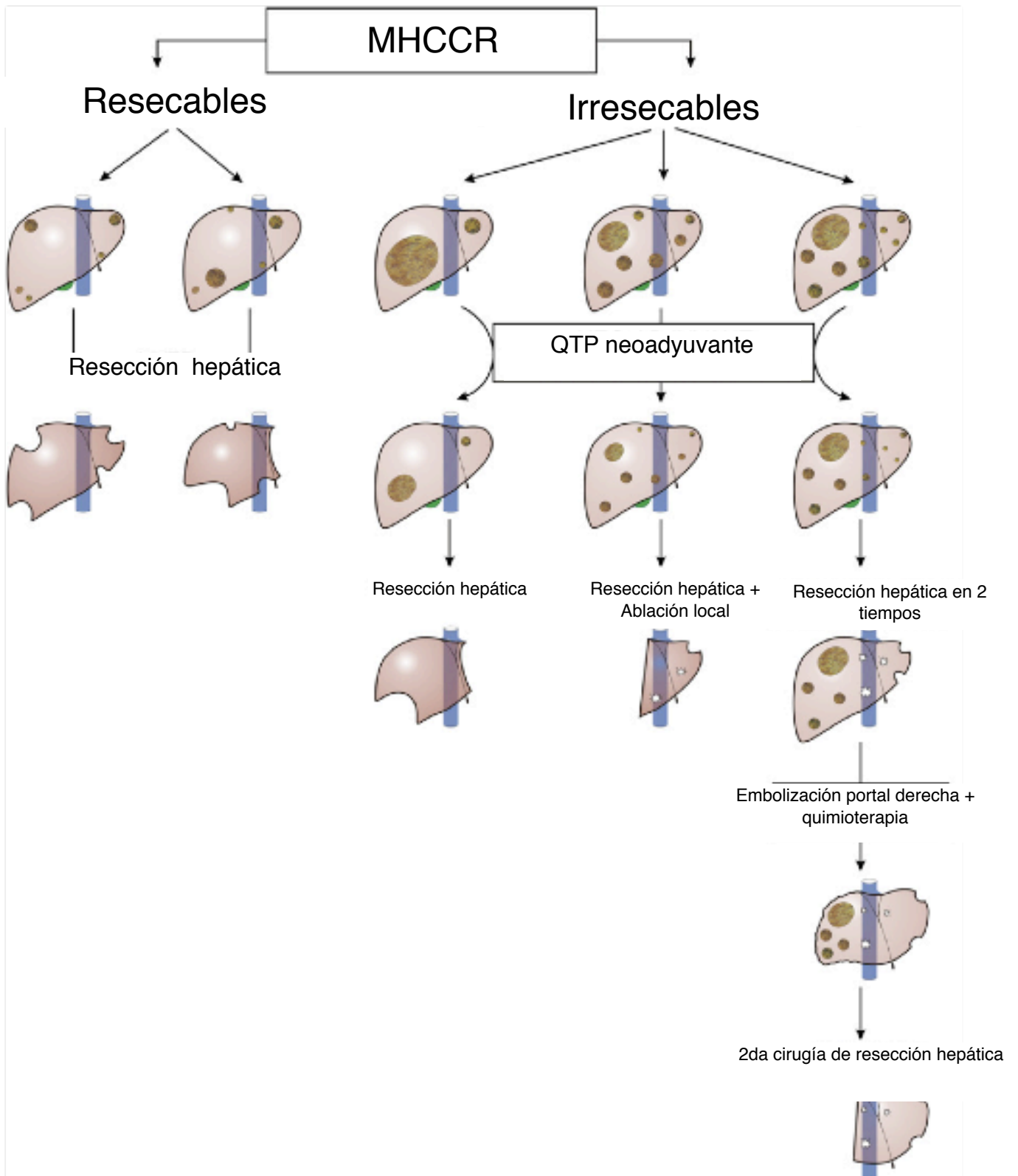


Gráfico 2: Esquema de plan terapéutico quirúrgico de las MHCCR Modificado de Jaeck et al.¹⁷
 Modificado de Jaeck et al.¹⁷

Resultados

La serie se compone de 40 pacientes, 14 mujeres y 26 hombres con un media de edad de 62 años (34 - 76 años), 25 (62.5%) de ellos con enfermedad sincrónica (19 hombres y 6 mujeres). La localización del primario más frecuente fue el Sigma. El estadiaje del tumor primario a excepción de los 25 casos sincrónicos (estadío IV) fue 10% estadío IIB, 17.5% de tumores estadío IIIA y 7.5% estadío IIIB. La media del valor del CEA al momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas fue de 129 ng/dl (0.4 - 1936 ng/dl).

El número metástasis promedio al momento del diagnóstico fue de 5.075 (1 - 25 nódulos metastásicos), el 37.5% con más de 4 nódulos, un tamaño promedio de 37.6 mm (10 - 94 mm) con afectación bilobar en el 47.5% de los casos (19 pacientes).

Con respecto a la quimioterapia, 30 pacientes recibieron FOLFOX IV, 9 pacientes FOLFIRI, 3 Cetuximab, 2 Bevacizumab, uno Rebacizumab, 5 recibieron 5-fluoracilo solo, y 3 recibieron combinaciones de Irinotecan, Ag. monoclonal (Cetuximab o Bevacizumab). Estos tratamiento fueron utilizados tanto en esquemas de neoadyuvancia como adyuvancia tras favorecer la resección hepática durante el seguimiento del paciente.

La respuesta a la quimioterapia fue radiológicamente completa en 3 (7.5%) pacientes, disminución de más del 50% del volumen tumoral radiológico en 21 (52.5%) pacientes, disminución de menos del 50% del volumen tumoral radiológico en 6 (15%) pacientes y estabilización de enfermedad en 10 (25%) pacientes. Se retraso la administración de la quimioterapia en 3 (7.5%) casos por toxicidad hematológica grado III (2 casos) y en un caso por toxicidad neurológica grado III. La morbilidad reportada fue de aproximadamente del 45% de los casos (18 pacientes), la más frecuente fue neurológica

(8 casos, 20%) consistente en parestesias de extremidades (grado II de complicación) y neutropenia secundaria grado II en 7 (17.5%) casos y dermatológica grado II en 3 casos. La media de ciclos administrados fue de 9 ciclos (5 - 29 ciclos). Solo hubo una complicación grave atribuible a la QT consistente en shock anafiláctico (laringoespasmo)

Función de supervivencia

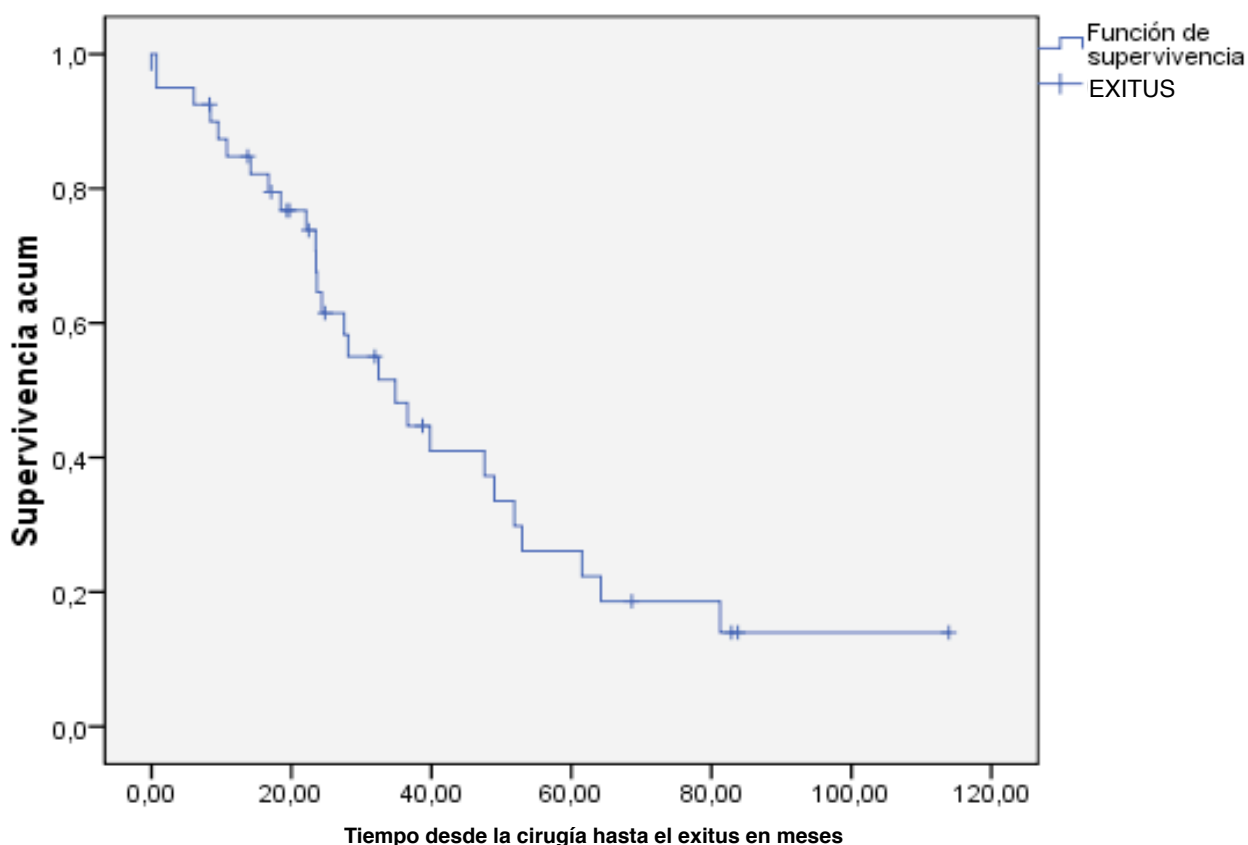


Gráfico #3: Kaplan - Meier de la supervivencia actuarial acumulativa en pacientes con MHCCR irresecables. 22.4% a los 5 años con una media de 44,55 meses.

durante la infusión en el período de adyuvancia posterior a la resección de metástasis hepáticas con resultado fatal. Mortalidad del 2,5% atribuible a la QT.

Función de supervivencia

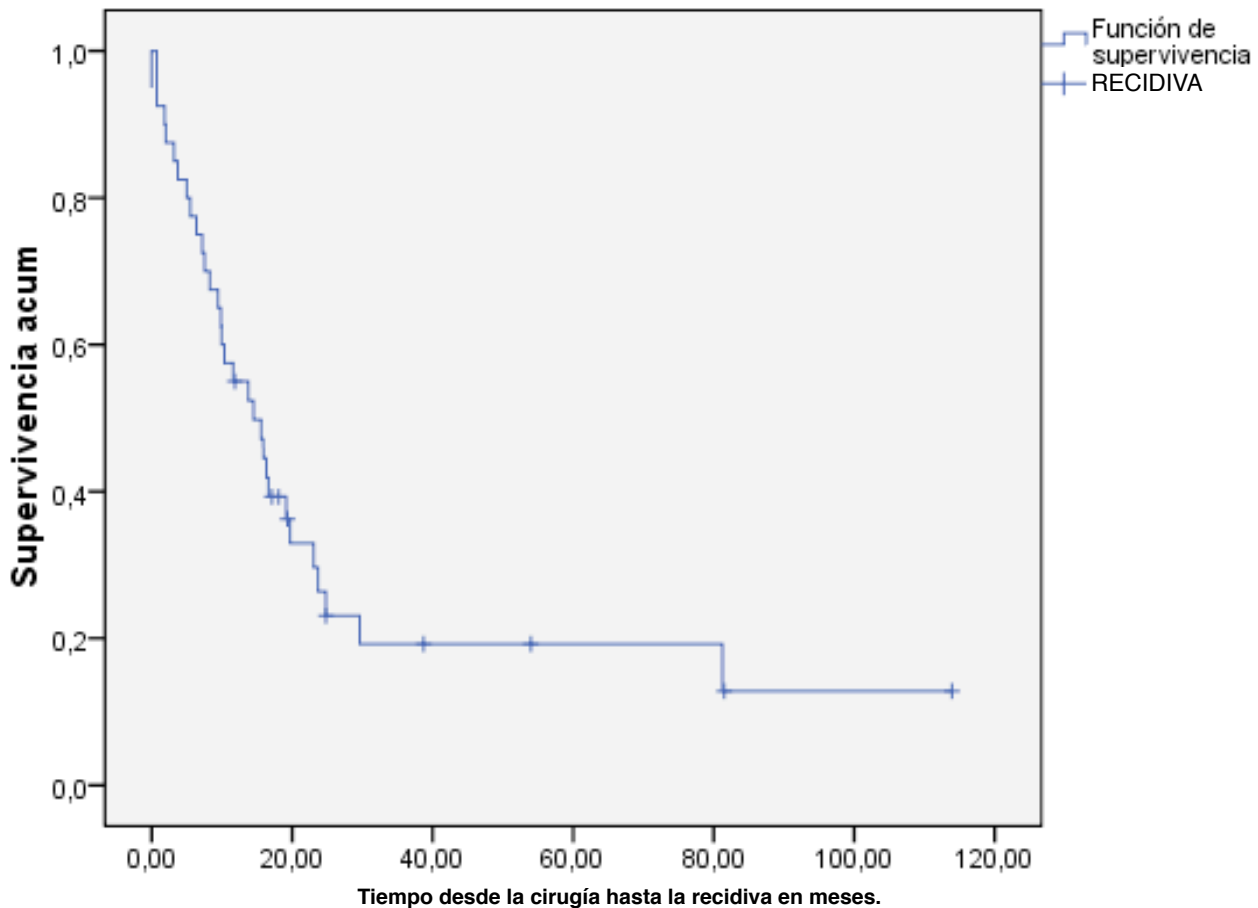


Gráfico #4: Kaplan - Meier del período libre de enfermedad acumulativo en pacientes con MHCCR irresecables. Mediana de 14.5 meses (8 - 21 meses).

Así pues, se intervinieron 40 pacientes, de los cuales en 1 caso se objetivó carcinomatosis peritoneal difusa y en otro se objetivó invasión hilar tumoral, considerándose ambos casos irresecables. En los otros 38 pacientes se practicaron 53 hepatectomías parciales (incluyendo cirugías en 2 tiempos y rehepatectomías); 8 segmentectomías simples, 6 bisegmentectomías, 12 resecciones de 3 o más segmentos y 6 hepatectomías (3 derechas y 3 izquierdas). Se realizó cirugía en 2 tiempos previa embolización portal derecha en 4 pacientes (4 hepatectomías derechas más metastasectomías) y se realizaron 17 rehepatectomías por recidiva en 12 pacientes (31.57% de los pacientes resecados) 9 pacientes se reintervinieron en 1 ocasión, 1 en 2

ocasiones (tercera hepatectomía) y 2 en 3 ocasiones (cuarta hepatectomía) por recidiva local tumoral.

La anatomía patológica de los segmentos hepáticos resecados fue: 4 pacientes sin evidencia de enfermedad (remisión completa histológica), 26 pacientes la resección hepática fue con margenes R0 y en 8 pacientes R1, incluyendo los 4 pacientes en los que se realizó cirugía en 2 tiempos, considerando que solo se resecaba las lesiones del lóbulo que no se embolizaría, dejando lesiones metastásicas activas. El tamaño medio de las metástasis resecadas fue 30 mm (0 y 80 mm, 4 casos de remisión completa histológica en los que el nódulo resecado solo demostró cambios inflamatorios y necrosis intersticial). El tiempo medio de las intervenciones fue de 260 min (60 - 480 min), sangrado medio 600 ml (200 - 12000 ml). La duración del ingreso tuvo una media de 10.5 días (5 - 85 días). Durante el postoperatorio 2 pacientes tuvieron que ser reintervenidos por sangrado las primeras 48 horas postoperatorias con resolución quirúrgica, 4 pacientes tuvieron que ser trasladados a la UCI por sepsis, insuficiencia respiratoria y/o insuficiencia hepática (1 caso), 10 pacientes requirieron procedimientos intervencionistas (1 paciente requirió CPRE por estenosis de la vía biliar postoperatoria) y 9 pacientes necesitaron drenajes percutaneos por colecciones hemáticas y/o biliosas en el lecho quirúrgico de la resección hepática.

Tres pacientes necesitaron NPT y/o utilización de drogas vasoactivas en el postoperatorio, 7 presentaron complicaciones postoperatorias simples, como atelectasias, infecciones de herida y/o infecciones de catéter. Morbilidad global atribuible a la cirugía del 65%.

Existieron 2 complicaciones fatales postoperatorias, 1 caso por sangrado masivo tras lesión de la cava retrohepática y exitus a las 6 horas del postoperatorio, y otro por

volumen del remanente hepático funcionante insuficiente siendo exitus a los 24 días de la intervención, a pesar de que el cálculo volumétrico preoperatorio sugería un volumen suficiente. Mortalidad atribuible a la cirugía del 5%.

El seguimiento se realizó desde el diagnóstico de enfermedad metastásica de origen colorrectal irresecable o no óptimamente resecable hasta la última visita y/o exitus, con una media de 38 meses (3-125 meses).

La supervivencia global de la serie fue de 22.4% a los 5 años con una media de 44,55 meses. Gráfico #3.

El período libre de enfermedad de la serie fue de una mediana de 14.5 meses (8 - 21 meses). Gráfico #4.

La supervivencia global y el período libre de enfermedad (entendido como el tiempo en meses desde la cirugía hasta la recidiva) fue analizado en función de la edad, el número de lesiones metastásicas hepáticas, el tamaño de las lesiones metastásicas hepáticas, la presencia de enfermedad sincrónica con el diagnóstico del tumor primario, la presencia de enfermedad metastásica bilateral hepática y con la necesidad de realizar rehepatectomías (regresión de Cox).

En el análisis multivariable ni la edad, ni el número de lesiones metastásicas, ni su tamaño máximo preoperatorio, ni su localización bilateral, ni el número de rehepatectomías por recidiva tuvo valor estadístico ($p > 0.05$) sobre la supervivencia global ni sobre el período libre de enfermedad.

Se obtuvo como único resultado estadísticamente significativo tanto en la supervivencia global como en el período libre de enfermedad la presencia de enfermedad sincrónica.

La estimación de la mediana de supervivencia global en función de la presencia de enfermedad sincrónica de MHCCR fue de 24 meses (22 - 25 meses), mientras que si estadísticamente excluimos estos enfermos, calculando sólo la en enfermedad metacrónica de las MHCCR fue de 91 meses (66 - 117 meses) ($p = 0.01$). Grafico #5.

La estimación de la mediana de período libre de enfermedad en función de la presencia de enfermedad sincrónica de MHCCR fue de 9 meses (3 - 17 meses), mientras que si estadísticamente excluimos estos enfermos, calculando sólo la en enfermedad metacrónica de las MHCCR fue de 68 meses (40 - 97 meses) ($p = 0.02$). Grafico #6.

Funciones de supervivencia

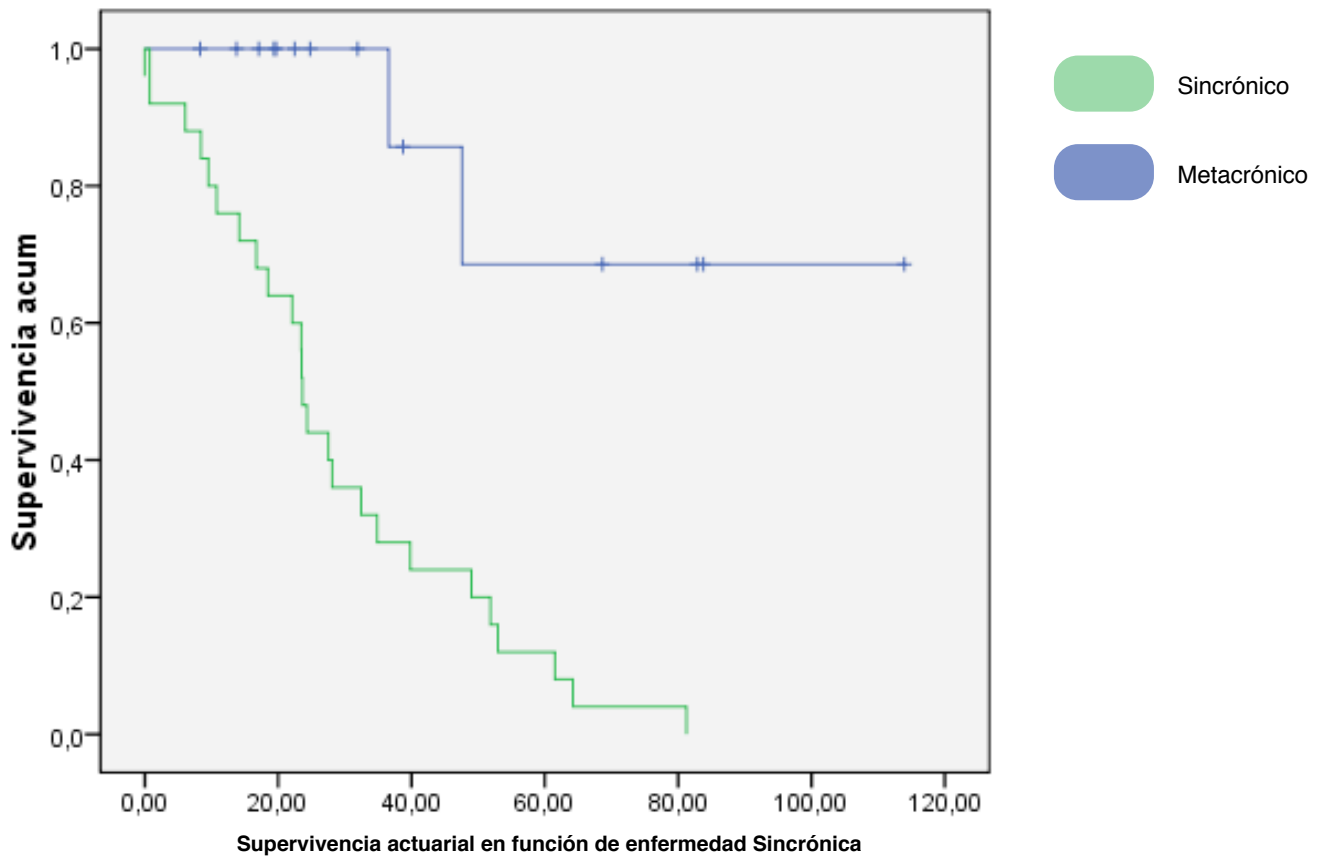


Gráfico #5: Kaplan - Meier de la supervivencia actuarial acumulativa en pacientes con y sin enfermedad sincrónica de MHCCR. 24 meses (22 - 25 meses), ($p < 0.02$)

Funciones de supervivencia

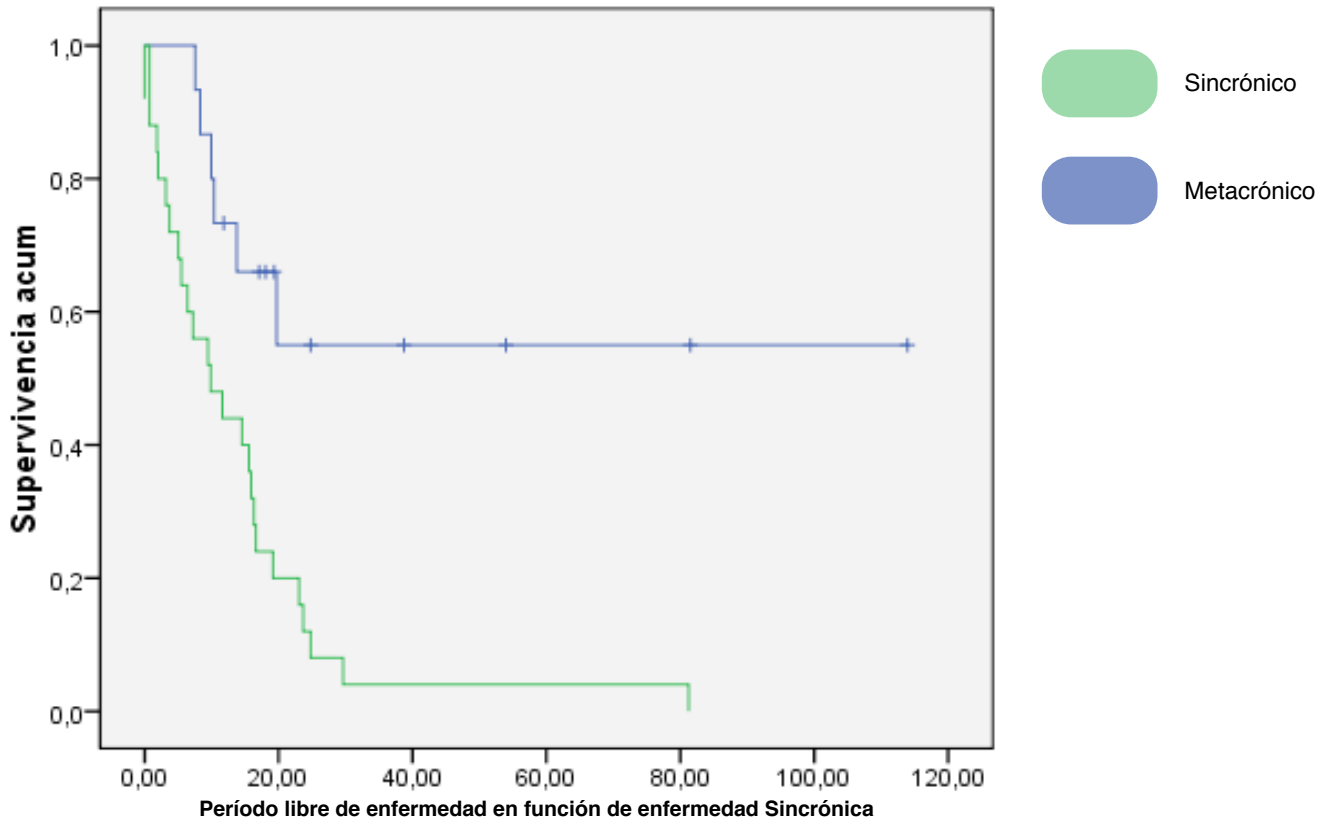


Gráfico #6. Kaplan - Meier del período libre de enfermedad acumulativo en pacientes con y sin enfermedad sincrónica de MHCCR. 9 meses (3 - 17 meses), ($p < 0.01$).

Discusión

La resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) ha demostrado ser el único tratamiento capaz de aumentar la supervivencia de estos enfermos^{8,9}. En situaciones donde la afectación metastásica del hígado no permita ofrecer un tratamiento radical de la enfermedad (cirugía R0) y/o ser incompatible con un volumen hepático residual funcionante suficiente se desestima el tratamiento quirúrgico, ofreciendo al paciente sólo un tratamiento paliativo con supervivencias medias de 12 meses¹⁰. Estas situaciones incluían la presencia de múltiples nódulos metastásicos (> 4), la afectación bilobar, la localización comprometida (en cercanía con elementos vasculares que hagan suponer la exéresis de grandes volúmenes hepáticos o un margen afecto de enfermedad), y/o la presencia de enfermedad hiliar o extrahepática concomitante.

La extensión de la enfermedad metastásica en el hígado (número, tamaño, bilobularidad, afección "central" de las metástasis) u otros lugares sólo puede ser valorada mediante exploraciones radiológicas avanzadas tales como la TC helicoidal en doble fase³⁶, la resonancia magnética con contraste³⁷ o la tomografía de emisión de positrones³⁸, por lo que estas fueron las pruebas complementarias utilizadas en este estudio para la valoración de resecabilidad radiológica de las MHCCR.. Estas exploraciones y la evaluación del estado general del paciente permiten establecer los criterios de selección para la inclusión/exclusión de los pacientes en un programa de cirugía de las MHCCR irresecables o no óptimamente resecables. La indicación ha de ser, tal como sistematizamos en nuestro centro, consensuada por un equipo multidisciplinario de especialistas⁸.

Si bien actualmente no disponemos de los datos sobre el número de pacientes inicialmente diagnosticados de MHCCR irresecables ni cuantos de ellos fueron iniciados en esquemas de quimioterapia intensiva, este aspecto será motivo de futuras investigaciones y análisis para establecer protocolos universales de tratamiento con criterios de inclusión y exclusión bien definidos, y así poder ofrecer a un porcentaje no despreciable de pacientes un mayor período libre de enfermedad y una más larga supervivencia, pacientes que hoy en día son desestimados para cirugía según los conceptos vigentes.

De las 224 hepatectomías realizadas por MHCCR por la Unidad de cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Oncológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau durante el período analizado entre 1999 y 2009, 40 de ellas correspondieron a pacientes rescatados para cirugía, tras ser inicialmente diagnosticados de enfermedad metastásica hepática irresecable o no óptimamente resecable.

La aparición de nuevas líneas de quimioterapia y la utilización de quimioterapia en esquema neoadyuvante y/o local (infusión arterial hepática) han demostrado un excelente control de la enfermedad metastásica. Los 40 casos descritos, fueron sometidos a esquemas quimioterapéuticos no paliativos y aumentando progresivamente a segunda o tercera línea de tratamiento según respuesta y tolerancia. La respuesta radiológica se observó aproximadamente a partir del noveno ciclo y en un 60% de los casos consistió en una disminución de más del 50% del volumen tumoral llegando a la desaparición radiológica en un 7.5% de los casos. Con respecto a este hecho, Benoist et al ²⁹ describe que en un 30% de las lesiones “desaparecidas” de las pruebas radiológicas fueron observadas durante la exploración ecográfica del hígado intraoperatoria hallándose enfermedad macroscópica, garantizando la conveniencia de una exploración quirúrgica

del hígado con ecografía intraoperatoria de los pacientes que presenten una remisión completa radiológica. Por otro lado, el 80% de las resecciones “a ciegas” demostró la presencia microscópica de células tumorales y en el 74% de las lesiones no visualizadas y no reseçadas se desarrolló una recidiva local en el período de 1 año.

Basándonos en este estudio, el equipo multidisciplinar para el tratamiento de las MHCCR recomendó cirugía y exéresis de todas las lesiones y/o segmentos donde previamente se había objetivado una lesión, describiéndose 4 casos de remisión completa histológica.

En contrapartida, estos esquemas de quimioterapia suponen una elevada morbilidad - mortalidad, del 45% y 2,5% respectivamente, similar a la morbilidad ya descrita en otras series³⁹, por lo que no todos los pacientes inicialmente diagnosticados de MHCCR son tributarios de participar de estos esquemas.

La cirugía consistió en un 70% de los casos (28 casos) de resecciones segmentarias y en el 20% de los pacientes se realizó una segunda (5 casos, 12.5%), tercera (1 caso, 2,5%) y cuarta rehepatectomía (2 casos, 5%), pero al igual que con la quimioterapia, la morbilidad - mortalidad asociada fue mayor que la descrita en otra serie publicada por el mismo equipo multidisciplinario, siendo del 65% y 5% respectivamente (2.2 % mortalidad descrito en cirugía hepática de MHCCR reseccable de inicio).

El aumento de la morbimortalidad operatoria, probablemente guarda una íntima relación a los efectos deletéreos de la quimioterapia y la remisión tumoral sobre el parénquima hepático favoreciendo el sangrado y la disminución de la funcionalidad del parénquima restante. Estas observaciones ampliamente descritas descritas por otros autores⁴⁰, varían desde la esteatosis, cambios sinusoidales, esteato hepatitis, necrosis hemorrágica centrolobulillar (5-Fu) hasta la estenosis de los conductos biliares provocada por la QTA,

son un aumento de la morbilidad postoperatoria, hecho a tomar en cuenta para calcular volúmenes hepáticos remanentes postquirúrgicos, la tolerancia y/o necesidad de exclusión vascular durante la cirugía, duración de la cirugía, etc.

A pesar del aumento de la morbimortalidad relacionada con la QT y la cirugía de las MHCCR, la supervivencia calculada de nuestra serie del 22.4% a 5 años, con una mediana 44.5 meses, y un período libre de enfermedad de 14.5 meses en la mitad de los pacientes, es esperanzador comparado con la supervivencia actuarial publicada para pacientes desestimados para cirugía de rescate, con tratamiento paliativo (sobrevivencia nula a 5 años y una media de 12 meses)¹⁰.

Estos resultados, que se aproximan a la serie publicada por mismo grupo multidisciplinario en el tratamiento de las MHCCR inicialmente resecables (43.2% a los 5 años y una mediana de 50 meses), y las publicadas por otros autores, nacionales e internacionales^{23,25,41}, en nuestra opinión hacen imperioso el continuar y ampliar las investigaciones en el campo de la neoadyuvancia y cirugía de rescate de las MHCCR.

En nuestra serie, el análisis de regresión multivariable y regresión de Cox, con el fin de determinar factores de riesgo, al igual que en otros estudios, no demostró ser significativo para la edad, tamaño radiológico mayor preoperatorio, número de metastásis, bilateralidad ni necesidad de resectomía por recidiva tumoral.

Sin embargo, la presencia de enfermedad metastásica en sincronía irresecable con el diagnóstico del tumor primario colorrectal (MHCCR Sincrónicas) tiene un valor pronóstico negativo con una supervivencia de 24 meses (22 - 25 meses) ($p = 0.001$, HR = 10.75) y para el periodo libre de enfermedad fue de 9 meses (3 - 17 meses), ($p = 0.002$, HR = 4.18). Probablemente relacionado con la agresividad tumoral con la que deja de ser una

enfermedad local (límitada al colon) y se convierte en enfermedad sistémica (metástasis hepáticas) irresecable por tamaño, multinodularidad, bilateralidad o localización.

Benoist et al⁴². ya incidieron sobre este tema, y constataron en su experiencia el impacto en la supervivencia y morbilidad de la enfermedad MHCCR sincrónica se veía afectada sensiblemente por la respuesta que esta tuviese a la quimioterapia, por lo que en sus conclusiones recomiendan, en el caso de tumores primario asintomáticos en congruencia con MHCCR irresecable la quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía de rescate hepática +/- cirugía del primario.

La cirugía de secuencia inversa⁴³, como se conoce, se realiza con el fin de evitar el retraso en el inicio del tratamiento QT derivados de la morbilidad implícita en el tratamiento del tumor primario.

Conclusiones

1. El rescate quirúrgico multidisciplinar de la enfermedad MHCCR irresecable representó el 17.4% de la cirugía por MHCCR, en nuestro medio.
2. La utilización de QT intensiva con nuevos agentes ha demostrado un excelente control de la enfermedad metastásica, favoreciendo el rescate quirúrgico de algunos pacientes con MHCCR irresecable y prolongando la supervivencia.
3. El rescate quirúrgico multidisciplinar de la enfermedad MHCCR irresecable se asocia a una morbi-mortalidad no despreciable, relacionadas con la QT (Morbilidad 45%, Mortalidad 2.5%) y relacionadas con la Cirugía (Morbilidad 65%, Mortalidad 5%)
4. Se aprecia un aumento de las tasas de supervivencia a largo plazo y del período libre de enfermedad, que en nuestro medio significó una supervivencia mediana de 44.5 meses, 14.5 meses libre de enfermedad y un 22.8% de pacientes vivos a los 5 años.
5. La supervivencia de la enfermedad de MHCCR irresecables no se ve afectada por la edad, el número de metástasis, el tamaño radiológico del mayor de los nódulos hepáticos, la bilateralidad de las lesiones ni por el número de re-hepatectomías, pero Sí por la presencia de enfermedad metastásica sincrónica.
6. La presencia de enfermedad sincrónica en las MHCCR irresecables se considera de mal pronóstico, con una supervivencia a largo plazo a 24 meses (22 - 25 meses), ($p = 0.002$) y un período libre de enfermedad a 9 meses (3 - 17 meses), ($p = 0.001$) en nuestro medio.

Bibliografía

1. Andújar RL, Orón EM, Herraiz AM, et al. [Reflections on 250 interventions for colorectal carcinoma metastases to the liver]. *Cirugía española*. 2007;81:269-275.
2. Figueras J. [Massive liver metastases from colorectal cancer]. *Cirugía española*. 2005;77:313-314.
3. Benson AB. Epidemiology, disease progression, and economic burden of colorectal cancer. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2007;13:S5-18.
4. Shankar A, Taylor I. Treatment of colorectal cancer in patients aged over 75. *Eur J Surg Oncol*. 1998;24:391-395.
5. Torras J, Figueres J. Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cirugía española*. 2003;73:68-73.
6. C J, C NJ, D RG, Z MA. [Current therapeutic options for liver metastasis]. *Rev Med Chil*. 2008;136:376-384.
7. B JMB, C NJ, A FB, et al. Factores pronósticos de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon y recto. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2007;59:293-298.
8. Artigas V, Marín-Hargreaves G, Marcuello E, et al. [Surgical resection of liver metastases from colorectal carcinoma. Experience in Sant Pau Hospital.]. *Cirugía española*. 2007;81:339-344.

9. Figueras J, J.Torras, Valls C, et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cirugía española*. 2001;70:27-33.
10. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist*. 2008;13:51-64.
11. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am*. 2004;84:659-671.
12. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:165-92, xi.
13. Pawlik, Abdalla, Ellis. Debunking dogma: Surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:240-248.
14. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Archives of Surgery*. 2002;137:1187-1192.
15. Cady B, Jenkins RL, Steele Jr GD, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*. 1998;227:566.
16. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2005;241:715-22, discussion 722-724.

17. Jaeck D, Pessaux P. Bilobar colorectal liver metastases: treatment options. *Surg Oncol Clin N Am.* 2008;17:553-568, ix.
18. Nelson RL, Freels S. A systematic review of hepatic artery chemotherapy after hepatic resection of colorectal cancer metastatic to the liver. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:739-745.
19. Elias D, de Baere T, Sideris L, Ducreux M. Regional chemotherapeutic techniques for liver tumors: current knowledge and future directions. *Surg Clin North Am.* 2004;84:607-625.
20. Kokudo N, Makuuchi M. Current role of portal vein embolization/hepatic artery chemoembolization. *Surg Clin North Am.* 2004;84:643-657.
21. Bilchik AJ. Arterial chemotherapy as adjuvant and palliative treatment of hepatic colorectal metastases: an update. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:193-210.
22. Heslin MJ, Medina-Franco H, Parker M, Vickers SM, Aldrete J, Urist MM. Colorectal hepatic metastases: resection, local ablation, and hepatic artery infusion pump are associated with prolonged survival. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960).* 2001;136:318-323.
23. Baize N, Gerard B, Bleiberg H, et al. Long-term survival of patients downstaged by oxaliplatin and 5-fluorouracil combination followed by rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30:1349-1353.
24. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *The British journal of surgery.* 2006;93:1001-1006.

25. Adam R, Delvart 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; discussion 657-658.
26. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 1999;10:663-669.
27. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224:509-520; discussion 520-522.
28. Schulick RD. Effective neoadjuvant therapy prior to metastasectomy: a new paradigm. *Ann Surg.* 2007;245:353-354.
29. Benoist S, Brouquet A, Penna C, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939-3945.
30. Znajda TL, Hayashi S, Horton PJ, et al. Postchemotherapy characteristics of hepatic colorectal metastases: remnants of uncertain malignant potential. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:483-489.
31. Adam R, Huguet E, Azoulay D, et al. Hepatic resection after down-staging of unresectable hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:211-220, xii.
32. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachellier P. 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;240:1037-49; discussion 1049-1051.

33. Azoulay D, Castaing D, Smail A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg.* 2000;231:480-486.
34. Elias D, Ouellet J-F, Bellon N, Pignon J-P, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *The British journal of surgery.* 2003;90:567-574.
35. Elias DM, Ouellet J. Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:221-229.
36. Bhattacharjya S, Bhattacharjya T, Baber S, Tibballs JM, Watkinson AF, Davidson BR. Prospective study of contrast-enhanced computed tomography, computed tomography arteriportography and magnetic resonance imaging for staging colorectal liver metastases for liver resection. *British Journal of Surgery.* 2004;91:00-00.
37. Ward J, Robinson PJ, Guthrie JA, et al. Liver metastases in candidates for hepatic resection: comparison of helical CT and gadolinium- and SPIO-enhanced MR imaging. *Radiology.* 2005;237:170-180.
38. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg.* 1999;178:282-287.

39. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004;15:933-939.
40. Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *The Oncologist.* 2007;12:825-839.
41. Figueras J, Torras J, Valls C, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:478-488.
42. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *The British journal of surgery.* 2005;92:1155-1160.
43. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. [Inversion of the sequence of surgery after neoadjuvant chemotherapy for synchronous liver metastases from colorectal cancer.]. *Cirugía española.* 2007;82:235-237.