

Tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal

Diego Lucas Fernández, Victoria Ardiles y Eduardo de Santibañes

INTRODUCCIÓN

Las metástasis hepáticas afectan al 60-70% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y constituye la primera causa de muerte.¹ La supervivencia media sin tratamiento es de 8 a 12 meses² y tratados con quimioterapia no supera los 21.5 meses.^{3,4} El tratamiento quirúrgico puede cambiar la historia de la enfermedad y permite alcanzar índices de supervivencia a 5 años de 30% a 40%.⁵⁻⁷ Desafortunadamente, solo el 10% al 20% de los pacientes son candidatos a cirugía en el momento del diagnóstico y en solo el 50% se podrá realizar una resección radical R0.

DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS

El diagnóstico está basado en los métodos por imágenes y los marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales adquieren relevancia tanto para la detección temprana de la recurrencia como para el control evolutivo de un tumor.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glucoproteína ubicada en la membrana citoplasmática del epitelio de los intestinos gruesos embrionario y fetal, y existe también en el colon del adulto. El nivel del CEA debe regresar a la normalidad en cuatro a seis semanas cuando está elevado en el preoperatorio. Si esto no ocurre, indicaría un inadecuado tratamiento quirúrgico o la presencia de enfermedad oculta.

La ecografía abdominal es un método operador dependiente que tiene una sensibilidad del 93-95% para lesiones mayores de 15 mm.⁸ La ecografía seguida de la tomografía computada ofrece la mejor combinación para detectar una masa ocupante hepática mayor de 15 mm.

Las imágenes nos permiten confirmar la presencia de metástasis en el hígado, descartar enfermedad extrahepática tumoral, consignar el número y tamaño de las lesiones y su relación con las estructuras vasculares, evaluar la posibilidad de resección con margen adecuado y analizar si la cantidad de hígado remanente es suficiente.

La extensión de la enfermedad extrahepática puede ser subestimada con estos métodos; el diagnóstico final queda para el momento de la laparotomía. Tanto la carcinomatosis peritoneal como las adenopatías hiliares son difíciles de diagnosticar en el preoperatorio con los métodos

habituales. La tomografía por emisión de positrones (*PET scan*) es actualmente un método con alta sensibilidad y especificidad. Este estudio resulta muy útil para la estadificación de los pacientes y permite hacer una buena selección de los casos más aptos para la cirugía, especialmente en los casos de recidiva tumoral.

Teniendo en cuenta que ningún método tiene un 100% de sensibilidad, la evaluación intraoperatoria es muy importante. El 50% de las metástasis son profundas y por lo tanto no se visualizan y el 15% de estas ni siquiera podrán ser palpadas por el cirujano. Por tales motivos, la utilización sistemática de la ecografía intraoperatoria sería obligatoria ya que podría detectar entre un 20% y un 25% de lesiones sincrónicas no diagnosticadas con los estudios preoperatorios.⁸

Si bien la biopsia puede dar un diagnóstico certero y rápido, aumenta el riesgo de siembra tumoral en el trayecto y de complicaciones hemorrágicas en caso de tumores hipervascularizados como el hemangioma o adenoma. Por lo tanto, no es un método sugerido en la evaluación. Su utilización cobra valor cuando se necesita el diagnóstico histológico para realizar un tratamiento de neoadyuvancia sistémica o regional.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS

El criterio de resección se ha ido modificando con el transcurso del tiempo.⁹⁻¹¹ Actualmente se sugiere que las metástasis hepáticas deben researse independientemente del tamaño y número, siempre y cuando la resección sea completa, el parénquima remanente sea suficiente para evitar una falla hepática y no exista enfermedad extrahepática irresecable. Los principios oncológicos que deben respetarse son: 1) lograr un margen de seguridad mayor de 10 mm; 2) conservar los pedículos vasculares mayores para futuras resecciones; 3) preservar la integridad vascular y biliar del parénquima remanente y 4) evitar abrir o penetrar la cápsula tumoral. El volumen de hígado por resear dependerá del tamaño de la metástasis, del número de lesiones y de su relación con el tronco portal o sus ramas principales, con las venas suprahepáticas y con la cava inferior. Resechar mayor cantidad de parénquima sano no aumenta los índices de supervivencia ni previene las recidi-

vas siempre que la resección sea con márgenes microscópicos negativos (R0).¹²⁻¹⁴

Se ha observado que el índice de supervivencia posresección a cinco años varía entre 20% y 54%, mientras que a 10 años oscila entre 20% y 24%.¹² En la serie del Hospital Italiano, de 665 pacientes a quienes se realizó una resección hepática por metástasis de CCR entre 1983 y 2000, la supervivencia global a cinco años fue de 33% y la libre de enfermedad de 24%.¹⁵

El compromiso ganglionar del pedículo portal varía entre el 3-33% y fue durante un tiempo motivo de contraindicación.^{13,16-18} La disección sistemática del pedículo portal no está indicada ya que no ofrece mejores índices de supervivencia a cinco años; tampoco está indicada cuando los ganglios son macroscópicamente positivos. La aparición de compromiso metastásico en el área 1 o proximal no sería una contraindicación para la cirugía con intento curativo y, por lo tanto, se debería incluir el vaciamiento ganglionar a la resección hepática. Elias y col.¹⁷ comunicaron una serie consecutiva de 385 pacientes cuya supervivencia a cinco años fue del 27%.

Aun en presencia de metástasis pulmonares, la resección hepática está indicada, ya que la supervivencia de los pacientes con metastasectomías pulmonares y hepáticas, ya sean simultáneas o secuenciales, es satisfactoria en casos seleccionados.¹⁹⁻²¹ Headrick y cols.¹⁹ proponen realizar la resección en el órgano con mayor compromiso tumoral en primer lugar y reservar la resección simultánea pulmonar y hepática solo para casos seleccionados con número limitado de lesiones.

En resumen, prácticamente la única contraindicación en un paciente en buen estado general es la presencia de enfermedad extrahepática no resecable.

MANEJO DE LAS METÁSTASIS SINCRÓNICAS

La mayoría de los centros realizan en primer lugar la resección del tumor primario colorrectal y difieren la resección hepática. En la actualidad, y en centros especializados, si se dispone de dos equipos quirúrgicos competentes en coloproctología y cirugía hepática, la resección simultánea colorrectal y hepática es una opción válida.^{22,23} La ventaja es resolver en un solo acto operatorio toda la enfermedad tumoral y evitarle al paciente una segunda cirugía mayor. Para realizar una resección simultánea se debe descartar enfermedad extrahepática en la estadificación preoperatoria y asegurarse, en primer lugar, la resección completa del tumor colorrectal sin complicaciones y la posibilidad de resección radical completa de la metástasis.

En 1999, nuestro Servicio publicó la experiencia con las resecciones simultáneas, sobre 71 casos operados entre 1982 y 1998 sin mortalidad, con 25% de morbilidad y con supervivencias a cinco años del 38% y libre de enfer-

medad del 23%.¹⁵ Al igual que otros centros, no observamos diferencias significativas en la supervivencia a cinco años con respecto a las resecciones realizadas en dos tiempos. Uno de los motivos por los cuales algunos autores rechazan esta opción radica en la hipótesis de que existiría mayor morbilidad. Sin embargo, se han comunicado varias series que muestran que no existen diferencias en la incidencia en la morbilidad. Por estos datos consideramos que la resección simultánea debería ser la opción terapéutica de elección en los casos de metástasis sincrónica resecable.

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

"DOWN STAGING"

Una estrategia cada vez más utilizada para los pacientes con tumores irresecables es la quimioterapia preoperatoria. Con esta neoadyuvancia regional o sistémica se busca convertir a casos inoperables en pacientes pasibles de resección, o sea, "bajar el estadio" (*down staging*).

En un trabajo realizado por Bismuth y col.²⁴ se observó que sobre 330 pacientes inoperables tratados con quimioterapia cronomodulada durante ocho meses, 53 (16%) fueron rescatados para cirugía con una supervivencia a tres y cinco años del 54% y 40%, respectivamente. El mismo grupo publicó en 2001 un trabajo sobre 701 casos tratados, de los cuales 95 (13%) fueron rescatados para cirugía de resección hepática, a veces asociada a la extirpación de enfermedad extrahepática controlable. La supervivencia global a cinco años fue del 35%.²⁵

EMBOLIZACIÓN PORTAL PREOPERATORIA

Una de las principales complicaciones de una hepatectomía es la insuficiencia hepática posoperatoria. Esta se observa más frecuentemente cuando el parénquima remanente es menor de 25%. Los riesgos de una hepatectomía son mucho más elevados cuando existe una enfermedad en el parénquima hepático (cirrosis, esteatosis posterior a quimioterapia, hepatitis crónica, etc.), ya que determinan una menor reserva hepática y una disminución de la capacidad de regeneración posoperatoria. En estos casos la resección no debería exceder el 60% del volumen total.

Con la embolización portal preoperatoria se busca producir atrofia del parénquima embolizado y concomitante hipertrofia del parénquima contralateral mediante la oclusión selectiva de un territorio vascular portal utilizando un agente embólico.²⁶ Este procedimiento se realiza cuando el tamaño o la localización del tumor condicionarán una resección hepática de tal magnitud que el parénquima remanente no será suficiente para mantener una función adecuada. Es importante constatar que en el parénquima para hipertrofiar no existan metástasis hepáticas, ya que estas presentan una velocidad de crecimiento 15 veces mayor.²⁷ En general, luego de cuatro a seis semanas de pro-

ducida la oclusión portal, el paciente puede ser sometido a la resección hepática.

Este procedimiento puede realizarse por vía percutánea, laparoscópica o laparotómica. Muchas veces se decide realizar la embolización durante la estadificación intraoperatoria, que se puede llevar a cabo por ligadura del tronco portal correspondiente o por embolización a través de la vena mesentérica inferior o rama cólica, por la cual se accede fácilmente al tronco portal. En nuestra serie publicada en 2002²⁶ sobre 179 resecciones hepáticas mayores consecutivas, realizamos 18 oclusiones portales. En todos los casos se pudo realizar la posterior resección sin mortalidad.

CIRUGÍA VIDEOLAPAROSCÓPICA

La videolaparoscopia puede ser utilizada para la estadificación intraoperatoria (antes de emprender la cirugía resectiva) con la posibilidad de realizar biopsias dirigidas, efectuar procedimientos terapéuticos como la oclusión portal e incluso realizar resecciones de las metástasis.²⁸⁻³² Las lesiones ubicadas a nivel subcapsular y en los segmentos anteriores son las más accesibles para la laparoscopia. Debe disponerse de un transductor para ecografía translaparoscópica intraoperatoria, que permite efectuar la correcta estadificación, delimitar el tumor y calcular el margen de seguridad.³²

Tanto la morbimortalidad postoperatoria como el tiempo de internación son semejantes a las cirugías realizadas en forma abierta; el mayor beneficio son las ventajas generales de la cirugía miniinvasiva. En relación con los resultados oncológicos, la evidencia es contradictoria. Biertho y cols.²⁸ en una revisión de la literatura concluyeron que la morbimortalidad es semejante a la cirugía abierta. Sin embargo, Gigot y cols.³¹ comunicaron que, sobre 37 resecciones de tumores malignos (27 metástasis), en el 30% no se había podido respetar el margen de seguridad, de manera tal que el método no resultó oncológicamente válido en casi un tercio de los casos.

TRATAMIENTOS LOCALES

• Quimioterapia regional intraarterial (QRIA)

Este procedimiento consiste en la colocación de un catéter en la arteria hepática (a través de la arteria gastroduodenal) a través del cual se hará una infusión de citostáticos en forma continua o cronomodulada. Puede realizarse como adyuvancia a resecciones curativas, en aquellas con factores pronósticos adversos (margen insuficiente, número, tamaño, bilateralidad o enfermedad extrahepática) o como neoadyuvancia en tumores irresecables con la intención de bajar el estadio (*down staging*).

Debido a los resultados contradictorios y a la alta tasa de complicaciones, la indicación y el manejo posterior de esta modalidad terapéutica requieren un equipo multidiscipli-

plinario, para así mejorar los resultados oncológicos y disminuir las complicaciones de su uso.

• Termoablación por radiofrecuencia (RF)

La RF consiste en la colocación dentro del tumor de una aguja que transmite calor y produce la destrucción de la lesión *in situ* por coagulación térmica y desnaturalización proteica. Se puede realizar por punción percutánea, por laparoscopia o por laparotomía.

Las principales indicaciones de la RF son los tumores irresecables por condiciones locales o hígado enfermo, en combinación con resecciones (resección del tumor de mayor tamaño y RF de los más pequeños), tumores pequeños y centrales que por su localización condicionarían una resección hepática amplia, recurrencias (especialmente donde el parénquima remanente es escaso y con anatomía alterada por la resección) y en pacientes con alto riesgo quirúrgico o rechazo a la cirugía (vía percutánea). Se recomienda aplicar el método cuando existen hasta cuatro lesiones con diámetros no mayores de 4 cm.³³ Se aconseja no utilizarlo en la adyacencia de pedículos vasculares o biliares. Comparada con la resección quirúrgica, la RF tiene menor morbimortalidad, preserva más parénquima sano y es menos costosa. Las complicaciones mayores no superan el 2% de los casos.

RECIDIVA O RECURRENCIA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS

El 50% de los pacientes operados por metástasis hepáticas presentan una recidiva hepática en el curso de su enfermedad. El 60-70% de las recurrencias ocurre dentro de los primeros veinticuatro meses de la primera resección hepática.^{34,35} Se presenta como una lesión aislada en el 25-30% de los casos. Solamente el 15-30% serán candidatos para una nueva resección.

Este tipo de cirugía es más compleja y demandante debido a las adherencias, a los cambios anatómicos producidos por la resección previa y a la friabilidad para la manipulación hepática.^{36,37} Además puede tornarse difícil la elección del tipo de resección por realizar si no fueron preservados los grandes pedículos vasculares. En centros especializados, la mortalidad de los pacientes con segundas resecciones no difiere de la de aquellos operados en una primera cirugía.

Después de la segunda resección, la posibilidad de una nueva recurrencia es del 50%. En nuestra serie de 900 resecciones hepáticas consecutivas realizadas en el período 1983-2000, en 41 casos realizamos una segunda resección hepática. De este grupo, a tres pacientes se les hizo una tercera y a dos una cuarta resección. Algunos autores aconsejan dejar un intervalo libre entre el diagnóstico de recidiva y la segunda cirugía, debido al frecuente crecimiento de micrometástasis. Otros investigadores aconsejan

agregar quimioterapia sistémica durante dicho intervalo.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

En la mayoría de los centros de cirugía hepatobiliopancreática, se acepta una mortalidad global no mayor del 3% y una morbilidad de entre el 15% y el 45%, dependiendo de la selección de pacientes y la extensión de la resección.^{38,39}

Las principales complicaciones de las resecciones hepáticas son: 1) insuficiencia hepática, 2) colecciones abdominales, 3) bilirragias y 4) complicaciones respiratorias. La insuficiencia hepática posoperatoria es una de las complicaciones más severas y se presenta principalmente en los pacientes con enfermedad hepática subyacente o con escaso parénquima remanente sano. En general es autolimitada hasta lograrse la regeneración hepática para cubrir las necesidades básicas fisiológicas.

Las colecciones abdominales son las complicaciones locales más frecuentes.⁴⁰ La mayoría se resuelven por drenajes percutáneos y solo aquellas con fracasos reiterados de estos procedimientos o con necrosis del parénquima asociada requerirán abordaje laparoscópico o cirugía abierta.

Las bilirragias postoperatorias constituyen también una complicación frecuente pero en general son de bajo volumen y autolimitadas. En aquellos casos en los que la bilis no drena adecuadamente, se puede constituir una colección biliar (biloma) que requiera ser drenada para su resolución. Las complicaciones respiratorias se presentan en hasta el 20% en importantes series publicadas. La más habitual es el derrame pleural, más común en resecciones hepáticas derechas, y solo requieren tratamiento aquellos de gran volumen; el drenaje percutáneo es el procedimiento de elección para esta complicación pleural. La neumonía y las atelectasias son de presentación menos frecuente.

REFERENCIAS

1. Steele G Jr, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg.* 1989;210(2):127-38.
2. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet.* 1994;343(8910):1405-10.
3. Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV, et al. Randomised comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *BMJ.* 1993;306(6880):752-5.
4. Tournigand C, André T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22(2):229-37.
5. Taylor M, Forster J, Langer B, et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg.* 1997;173(6):467-71.
6. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, et al. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol.* 1998;69(2):88-93.
7. Nagashima I, Oka T, Hamada C, et al. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(3):739-43.
8. Ciardullo M, Castaing D, Bismuth H. La ecografía preoperatoria en cirugía hepatobiliar. *Rev Argent Cir* 1987;53(5):259-63.
9. Adson MA, Van Heerden JA. Major hepatic resections for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 1980;191(5):576-83.
10. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg.* 1986;73(9):727-31.
11. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999;189(3):291-9.
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(1):165-92, xi.
13. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.* 1999;230(3):309-18; discusión 318-21.
14. Scheele J, Altendorf-Hofmann A, Grube T, et al. Resektion colorectaler Lebermetastasen. Welche Prognosefaktoren bestimmen die Patientenselektion? *Chirurg.* 2001;72(5):547-60.
15. de Santibañes E, Lassalle FB, McCormack L, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg.* 2002;195(2):196-202.
16. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9(5):430-8.
17. Elias DM, Ouellet JF. Incidence, distribution, and significance of hilar lymph node metastases in hepatic colorectal metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12(1):221-9.
18. Rodgers MS, McCall JL. Surgery for colorectal liver metastases with hepatic lymph node involvement: a systematic review. *Br J Surg.* 2000;87(9):1142-55. Errata en: *Br J Surg.* 2001;88(3):472.
19. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM, et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;71(3):975-9; discusión 979-80.
20. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2003;197(3):386-91.
21. Yamada H, Katoh H, Kondo S, et al. Surgical treatment of pulmonary recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology.* 2002;49(46):976-9.
22. Martin R, Paty P, Fong Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2003;197(2):233-41; discusión 241-2.
23. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, et al. Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2003;90(8):956-62.
24. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224(4):509-20; discusión 520-2.
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(4):347-53.

26. de Santibañes E, Ciardullo M, Pekolj J, et al. Oclusión portal preoperatoria. *Rev Argent Cir.* 2002; 83(2):126-33.
27. 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(6):784-8.
28. Biertho L, Waage A, Gagner M. Hepatectomies sous laparoscopie. *Ann Chir.* 2002;127(3):164-70.
29. Gholghesaei M, van Muiswinkel J, Kuiper J, et al. Value of laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in determining resectability of colorectal hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2003;5(2):100-4.
30. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg.* 2000;232(6):753-62.
31. Gigot JF, Glineur D, Santiago Azagra J, et al. Laparoscopic liver resection for malignant liver tumors: preliminary results of a multicenter European study. *Ann Surg.* 2002;236(1):90-7.
32. Lesurtel M, Cherqui D, Laurent A, et al. Laparoscopic versus open left lateral hepatic lobectomy: a case-control study. *J Am Coll Surg.* 2003;196(2):236-42.
33. de Santibañes E, Pekolj J, Moro M, et al. Aplicación de termo ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de los tumores de hígado. Resultados preliminares. *Rev Argent Cir.* 2005; 88(1/2):70-7.
34. Huguet C, Bona S, Nordlinger B, et al. Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171(5):398-402.
35. Sugarbaker PH. Repeat hepatectomy for colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(1):30-8.
36. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg.* 1987;205(3):256-63.
37. Fernández-Trigo V, Shamsa F, Sugarbaker PH. Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat Hepatic Metastases Registry. *Surgery.* 1995;117(3):296-304.
38. Andriani O, Beltramo D, Fauda M, et al. Análisis de la morbimortalidad en 225 resecciones hepáticas. *Rev. Argent Cir.* 2003;85(3/4):156-68.
39. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236(4):397-406; discusión 406-7.
40. Tanaka S, Hirohashi K, Tanaka H, et al. Incidence and management of bile leakage after hepatic resection for malignant hepatic tumors. *J Am Coll Surg.* 2002;195(4):484-9.