Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Estado actual de la cirugía en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Autor:
Mikel González Fernández
Director:
Ignacio García-Alonso Montoya

Leioa, 10 de marzo de 2016

Universidad del País Vasco
Euskal Herriko Unibertsitatea

Medikuntza eta Odontologia Fakultatea
Facultad de Medicina y Odontología

GRALaren ZUZENDARIAREN AMAIERAKO TXOSTENA
INFORME FINAL DEL DIRECTOR DEL TFG

Estado actual de la cirugía en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

Egilea/Autor:
Mikel González Fernández
Zuzendaria/Director:
Ignacio García-Alonso Montoya

Kalifikazioa/ Calificación:

Zenbakiaz/ En número (0-10)	10
Letraz/ En letra	Diez

Zuzendariaren Oharrak eta balorazioak /
Consideraciones y valoraciones del Director:

Ha realizado el estudio con la profundidad requerida, siguiendo adecuadamente las indicaciones recibidas y proponiendo alternativas con un grado de iniciativa adecuado a su formación. Ha demostrado un alto grado de comprensión de la materia objeto de estudio, constatado durante las sesiones de dirección mantenidas.

Lekua eta data / Lugar y fecha: En Leioa, a tres de marzo de 2016

Firmado/Izenpea:
GRALeko zuzendaria / Director del TFG

Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

NAZIOARTEKO BIKAINTASUN CAMPUSA
CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

GRADU AMAIERAKO LANA / TRABAJO FIN DE GRADO

UPV/EHUren GORDAILU DIGITALEAN (ADDIn) ARGITARATZEKO BAIMENA
AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UPV/EHU (ADDI)

GRALaren izenburua / Título del TFG:
Estado actual de la cirugía en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

1.*IKASLEA* /ALUMNO

Izen-abizenak/Nombre Apellidos	*NAN*/DNI
Mikel González Fernández	78932854M
Gradua/Grado	*Ikasturtea*/Curso Académico
Medicina	2015-2016

2. *GRALaren ZUZENDARIA / DIRECTOR DEL TFG*

Izen-abizenak/Nombre Apellidos
Ignacio García-Alonso Montoya
Saila/Departamento
Cirugía y Radiología y Medicina Física

Behean sinatzen dutenak: /***Los abajo firmantes:***

☐ **EZ *DUTE BAIMENIK EMATEN* / NO AUTORIZAN**

☑ ***BAIMENA EMATEN DUTE/ AUTORIZAN***

GRAL hau Unibertsitatearen Erakunde-biltegian (ADDIn) gordetzeko, **LIBREKI KONTSULTATU** ahal izateko, **honako modalitate honetan:** / El depósito de este TFG en el Repositorio Institucional de la Universidad (ADDI) para ser consultado en **ACCESO ABIERTO**, **en la modalidad siguiente:**

Oharra: Zentroak ezarritako gutxieneko nota gainditu duten GRALak argitaratuko dira soilik.
Nota: Solo se publicarán los TFG que hayan superado la nota de corte establecida por el Centro.

(adierazi X batekin zer *modalitate aukeratu duzun*/ marca con una X la modalidad elegida)

1 ☐	© Eskubide guztiak gordeta/ Con todos los derechos reservados
2 ☒	Creative Commons lizentzia honekin / Con la licencia Creative Commons

☐	Aitortu /Reconocimiento (cc by)
☐	Aitortu – PartekatuBerdin /Reconocimiento – CompartirIgual (cc by-sa)
☐	Aitortu – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-SinObraDerivada (cc by-nd)
☐	Aitortu – EzKomertziala / Reconocimiento-NoComercial (cc by-nc)
☐	Aitortu – EzKomertziala – PartekatuBerdin /Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual (cc by-nc-sa)
☒	Aitortu – EzKomertziala – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (cc by-nc-nd)

Informazio gehiago/ Mas información: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/

Leioan, ……(ko) ……aren ……a / En Leioa, a diez de marzo de 2016

Ikaslea/ Estudiante	*GRALaren Zuzendaria* / Director del TFG
Stua./ Fdo.	*Stua.*/ Fdo.

GRALaren memoriari gehitu 3. orri gisa / Incluir como tercera página de la memoria del TFG

INTRODUCCION 1
MATERIAL Y METODOS 1
Estrategia de búsqueda 1
Artículos seleccionados 2
RESULTADOS 3
Indicaciones de resección quirúrgica 3
Evaluación preoperatoria 7
Procedimientos de resección hepática 8
Resección colorrectal y hepática simultánea en metástasis sincrónicas 9
Tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables 11
Factores pronósticos 12
Quimioterapia adyuvante sistémica 13
Quimioterapia preoperatoria 14
Recurrencia de las metástasis 15
Técnicas no quirúrgicas 16
DISCUSION 16
CONCLUSIONES 19
BIBLIOGRAFIA 20

INTRODUCCION

El carcinoma colorrectal es el tercer cáncer más común a nivel mundial y presenta la segunda tasa de mortalidad más alta de entre todos los cánceres[1-3]. Presenta una incidencia de 42,5 casos por cada 100.000 habitantes y la CDC estima 140.000 nuevos casos a lo largo de 2015 en Estados Unidos[2,4]. El hígado es el lugar más frecuente a la hora de localizarse las metástasis de este cáncer[2,5]. Un 15% presenta metástasis hepáticas sincrónicas y hasta un 50% metástasis hepáticas metacrónicas[2,4-7]. Entre un 20% y un 32% de esas lesiones metastásicas son resecables[8-9], y la supervivencia a los 5 años tras la resección hepática varía entre un 16% y un 30% dependiendo de la fecha en la que se realizaron las intervenciones[1,2,4,9]. A pesar de los avances en el tratamiento sistemático aquellos pacientes con metástasis hepática de carcinoma colorrectal no sometidos a resección quirúrgica tienen una supervivencia media de entre 16 y 24 meses[2,7].

Actualmente la resección quirúrgica es el tratamiento de elección para las metástasis de cáncer colorrectal en el hígado, y ha demostrado ser la única terapia potencialmente curativa[5,6]. El objetivo de la cirugía debe ser resecar todas las metástasis consiguiendo márgenes histológicamente negativos. La combinación de los avances en el tratamiento médico, tales como la quimioterapia sistémica y la función de la cirugía para la enfermedad metastásica, han mejorado el pronóstico con la prolongación de la tasa de supervivencia media y mejorando las tasas de curación[2,6].

Como alternativa siempre y cuando sea técnicamente posible y clínicamente aplicable, algunos centros se están orientando hacia un enfoque combinado. El principal beneficio de la realización de una resección combinada del tumor colorrectal primario y del tumor metastásico del hígado es la aplicación de una sola operación e inducción anestésica con una reducción global de la longitud total de la duración de la hospitalización. En contraste, este enfoque puede aumentar la complejidad del procedimiento quirúrgico y la duración de la operación, surgiendo de este modo dudas sobre la seguridad y los resultados a largo plazo[10].

Varios estudios han comparado los diferentes abordajes quirúrgicos en un esfuerzo para identificar si uno confiere una ventaja de supervivencia sobre el otro, pero la evidencia hasta ahora ha sido poco concluyente.

MATERIAL Y METODOS

Estrategia de búsqueda

Se han realizado una búsqueda electrónica de las publicaciones pertinentes utilizando los siguientes recursos: PubMed, Embase, Ovid y Cochrane desde enero de 1995 a mayo de 2015.

Se han utilizado los siguientes criterios de búsqueda:

- Colorrectal cancer
- Liver metasasis
- Review
- Systematic review

- Treatment
- Surgical treatment

Después de varias pruebas, se aceptaron cuatro combinaciones de los anteriores criterios:

1. (((colorectal cancer) AND liver metastasis) AND treatment) AND review
2. (((colorectal cancer) AND liver metastasis) AND systematic review) AND therapeutic strategies
3. (((colorectal cancer) AND liver metastasis) AND surgical treatment inclusion criteria) AND review
4. (((cancer colorectal) AND liver metastasis) AND review) AND 2015

En la cuarta búsqueda, debido al gran número de artículos recuperados con el criterio establecido, se restringieron a los publicados en 2015.

De los artículos encontrados se seleccionaron aquellos que cumplieron los siguientes criterios:

- Acceso libre (a través de la Biblioteca de la UPV/EHU) al texto completo
- Texto completo disponible en inglés o castellano

Se descartaron aquellos que, a pesar de cumplir los criterios anteriores, tras la lectura del resumen se comprobó que su contenido no se ajustaba a la finalidad del presente trabajo.

La búsqueda se ha realizado entre el 20 y el 29 de mayo de 2015.

Artículos seleccionados

En conjunto, se han obtenido 18 trabajos como resultado de las cuatro búsquedas realizadas, y que se detallan a continuación:

Búsqueda nº1:

Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013
Outcome after liver resection in patients presenting with simultaneous hepatopulmonary colorectal metastase
A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof
Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies
Role of surgery in colorectal cancer liver metastases
Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis
The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer

Búsqueda nº2:

Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease
Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview
Therapeutic potential of surgery for metastatic colorectal cancer.

The management of solitary colorectal liver metastases
Treatment of metastatic colorectal cancer
The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: A systematic review

Búsqueda nº3:

Treatment of colorectal cancer: hepatic metastasis
Therapeutic strategies for synchronous and multiple liver metastases from colorectal cancer

Búsqueda nº4:

Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal livermetastasis: a meta-analysis
Surgical resection versus non-surgical treatment for hepatic node positive patients with colorectal liver metastases
Current treatment for colorectal liver metastasis
Non-operative therapies for colorectal liver metastases.

RESULTADOS

Indicaciones de resección quirúrgica

La resección hepática es el tratamiento estándar para los pacientes con metástasis hepáticas resecables y se asocia a una gran supervivencia a largo plazo[5,7,11] y a pesar de que en los últimos años ha habido grandes avances en el campo de la quimioterapia y terapias biológicas la supervivencia a los 5 años está próxima a 0 si no se pueden beneficiar de una resección hepática[1,2] (Figura 2[1]). Uno de los problemas potenciales de la resección de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal es el riesgo de mortalidad o la morbilidad asociada con el tratamiento local, especialmente en el contexto quimioterapia preoperatoria[4]. De hecho, la mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal al recibir quimioterapia inducen cambios histopatológicos en el parénquima hepático que aumentan el riesgo asociado a la cirugía[4,12].

Numerosos estudios han evaluado los resultados de la resección hepática con o sin quimioterapia preoperatoria (Tabla 1)[12]. Aunque la administración preoperatoria de quimioterapia aumenta el riesgo de complicaciones no afecta al riesgo de mortalidad después de la cirugía[12]. Los pacientes son seleccionados de acuerdo con el estado físico (ASA), el hígado remanente futuro (*future liver remnant* [FLR]), la evaluación y el seguimiento de la quimioterapia preoperatoria, y que la resección hepática sea segura y con menos de un 5% de mortalidad postoperatoria asociada[12].

Tabla 1. Resultados perioperatorios tras resección de metástasis hepáticas colorrectales (de Antoine Brouquet *et al.*[12])

Table 1 – Perioperative outcome of resection of colorectal liver metastases.

Series	Nr of patients	Preoperative chemotherapy	Postoperative mortality (%)	Postoperative morbidity (%)	Influence of chemotherapy on outcome
Parikh et al.[24]	108	61	0 (0)	43 (39)	No
Yedibela et al.[25]	64	32	0 (0)	14 (22)	No
Karoui et al.[26]	67	45	0 (0)	20 (30)	Yes
Aloia et al.[27]	92	75	0 (0)	Local: 24 (26); General: 16 (17)	No
Sahajpal et al.[28]	93	53	1 (1)	40 (43)	No
Vauthey et al.[22]	406	158	11 (2.7)	85 (21)	No
Hewes et al.[29]	101	46	4 (4)	37 (37)	No
Pawlik et al.[30]	212	153	4 (2)	69 (33)	No
Welsh et al.[31]	497	252	10 (2)	138 (28)	Yes
Nordlinger et al.[12]	302	151	3 (1)	67 (22)	Yes

De acuerdo con la técnica propuesta por el Anderson Cancer Center [13], el volumen total del hígado (total liver volume "TLV") se calcula utilizando una fórmula basada en la superficie corporal total y el FLR usando un TC volumétrico. La resección hepática se realiza sólo si el FLR estandarizado es > 20% en el caso de hígado normal, el 30% en caso de lesión hepática, y > 40% en el caso de la cirrosis (Figura 1)[12]

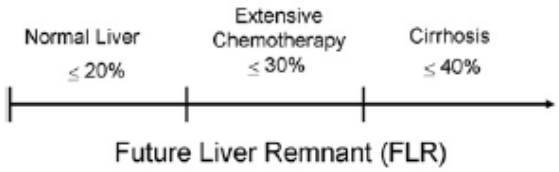

Figura 1. Valores de corte en el cálculo del volumen de hígado remanente futuro (future liver remnant, FLR) en función de la calidad del parénquima hepático (tomado de Antoine Brouquet *et al.*[12])

Los pacientes con metástasis hepática de carcinoma colorrectal se pueden clasificar en tres grupos de acuerdo a la posibilidad de resecabilidad de la lesión:

-Grupo uno: La lesión o lesiones son claramente resecables

-Grupo dos: A priori, la lesión o lesiones son irresecables pero potencialmente resecables después de quimioterapia sistémica primaria.

-Grupo de tres: La lesión o lesiones del hígado son irresecable y es probable que se mantengan así a pesar de una quimioterapia sistémica primaria efectiva

De acuerdo con el OncoSurge System, se indica cirugía ante la posibilidad de resección de todas las metástasis hepáticas con la presencia de márgenes negativos mayores de 1 cm y un volumen de hígado sano residual mayor al 20%[6]. El estado funcional y el porcentaje de hígado sano restante determinan el pronóstico[6,7]. La presencia de metástasis extrahepáticas (ganglios linfáticos hiliares, pulmón, y/o metástasis suprarrenales ovario) no son contraindicaciones para la realización de la cirugía[5,9,14-16].

La presencia de metástasis múltiples no es una contraindicación para la realización de la resección[7,12,14,16]. Sí que se ha observado que los pacientes con lesiones solitarias tienen mejor pronóstico que los pacientes con lesiones múltiples[17]. En la revisión realizada por Brouquet *et al.*[12], se evaluaron los resultados de la resección hepática para metástasis hepática solitaria de

carcinoma colorrectal en 150 pacientes; 147 pacientes fueron sometidos a una resección completa R0. La tasa de supervivencia, el periodo libre de enfermedad y el periodo libre de recurrencias a los 5 años fueron de 71%, 50% y 92% respectivamente[12]. La recidiva local ocurrió en 8 pacientes (5%). Estos datos fueron confirmados posteriormente en varios estudios, recogidos por el mismo autor, que informaron de tasas de supervivencia global a los 5 años oscilando entre 58% y 67% después de la resección de las metástasis hepática solitarias (Tabla 2)[12].

Tabla 2. Resultado de la resección hepática y ablación con radiofrecuencia para metástasis hepáticas solitarias de carcinoma colorrectal (tomado de Antoine Brouquet *et al.*[12])

Table 2 – Results of series evaluating oncologic outcome of liver resection and radiofrequency ablation for solitary colorectal liver metastases.

Series	Year	RFA/liver resection	Local recurrence rate (%)	Local recurrence-free survival rate	Disease-free survival rate	Overall survival rate
Aloia et al.[7]	2006	30	37	60% at 5 years	0% at 5 years	28% at 5 years
		150	5*	92% at 5 years*	50% at 5 years*	71% at 5 years*
Oshowo et al.[19]	2003	25	N	Not reported	Not reported	53% at 3 years
		20	Not reported	Not reported	Not reported	55% at 3 years†
Lee et al.[38]	2008	37	29.7	42.6% at 5 years	25.7% at 5 years	48.5%
		116	6.9*	84.6% at 5 years*	30.1% at 5 years†	65.7%†
Berber et al.[39]	2008	10 RFA with EHD	16	Not reported	–	Median 33 months
		58 RFA without EHD		Not reported	Median 9 months	Median 40 months
		90	2	Not reported	Median 30 months*	Median 59 months*
White et al.[48]	2007	22	Not reported	41% at 2 years	Median 48 months	Median 31 months
		30	Not reported	88% at 2 years*	Median 7 months*	58% at 5 years†
Hur et al.[47]	2009	25	28	69.7% at 5 years	Not reported	25.5% at 5 years
		42	9.5†	89.7% at 5 years*	Not reported	50.1% at 5 years*

*$p < 0.05$.
† NS (not significant).

En otro estudio analizado en la referida revisión, se evaluó la influencia del tipo de resección. En este estudio, los resultados oncológicos incluidos los márgenes quirúrgicos, la tasa de recidiva local y la supervivencia de 72 pacientes sometidos a resección en cuña fueron comparadas con las de 181 pacientes sometidos a resección anatómica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. La morbilidad postoperatoria fue del 24% frente al 1,1% de los de la resección anatómica.[12]

El objetivo principal en estos pacientes es el resultado oncológico, todas las alternativas posibles para la resección tienen primero que ser probadas en términos de eficacia para erradicar la lesión tratada, periodo libre de enfermedad y la supervivencia global. La disminución de la invasividad y la reducción de la morbilidad de la cirugía también se toman en cuenta, pero sólo son objetivos secundarios en los pacientes con metástasis hepática de carcinoma colorrectal.

En la actualidad, aproximadamente la quinta parte de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal son aptos para cirugía, con una supervivencia estimada a los 5 años que puede llegar hasta el 50%[6]. Hace años, la edad avanzada era percibida como una contraindicación relativa pero actualmente se realizan resecciones hepáticas de forma rutinaria en pacientes entre 70 y 80 años[6]. Asimismo se ha observado que la resección hepática mejora el pronóstico en aquellos pacientes que tienen además metástasis en otras localizaciones como puede ser el pulmón[5,14] (Tabla 3[2]).

Las directrices de 2010 para el tratamiento de cáncer colorrectal publicado por la Sociedad Japonesa del Cáncer de Colon y Recto *(JapaneseSociety of Cancer of the Colon and Rectum*

(JSCCR)Guidelines 2010 forthetreatment of colorectalcancer. Tokyo:Kanehara-Shuppan; 2010. p 20) enumeran cinco condiciones como criterios para la resección de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal [11]

1. El paciente es capaz de tolerar la cirugía.
2. El tumor primario ha sido controlado o puede ser controlado.
3. La metástasis tumoral en el hígado puede ser completamente resecada.
4. No hay metástasis extrahepáticas adicionales o en caso de haberlas pueden ser controladas.
5. La función del hígado restante será adecuada.

En los últimos años, se han puesto en marcha un gran número de procedimientos destinados a mejorar las tasas de la resección quirúrgica. Tanto la seguridad como los resultados a largo plazo que se obtiene, hacen que las indicaciones para la resección hepática estén aumentando últimamente[5,6]. De hecho, de acuerdo con Hwang *et al.*[2], la contraindicación de resección quirúrgica cuando tenemos enfermedad extrahepática está siendo cuestionada, ya que cuando realizamos la resección la supervivencia a los 5 años aumenta hasta el 42.4% (siendo del 0% si se realiza cirugía). Elias *et al.*[18] también cuestiona la contraindicación de hepatectomía en caso de enfermedad extrahepática, y llega a resultados parecidos con una supervivencia a los 5 años de 34% (que es claramente superior al 0% que obtendríamos si realizamos exclusivamente quimioterapia). Barlow *et al.*[19], centrándose en la afectación pulmonar, recomienda la resección hepática siempre y cuando sea fisiológicamente posible, obteniendo una supervivencia media de 44 meses y una sobrevida del 20% a los 5 años. Quan *et al.*[5] también han llevado a cabo un metaanálisis apoyando la teoría de Barlow *et al.*[19] y afirma que la resección de las metástasis tanto hepáticas como pulmonares prolongan la supervivencia.

Tabla 3. Resumen de la supervivencia en pacientes con enfermedad extrahepática en el contexto de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal experimentando resecciones hepáticas y clasificados en función del lugar de la enfermedad extrahepática y en número de metástasis hepáticas (tomado de Hwang *et al.*[2])

Patient group	MS in months (*n*)	3 year OS (*n*)	5 year OS (*n*)
All patients	31 (811)	42·4 (1185)	28 (1657)
Site of EHD			
Lung	45 (342)	59 (449)	33 (606)
Lymph nodes	26 (265)	31 (323)	27 (371)
Peritoneum	29 (81)	32 (181)	25 (220)
Others[a]	13 (12)	34 (38)	32 (48)
Number of liver metastases			
<Two lesions	42·2 (68)	58·6 (29)	60·8 (61)
Two lesions	39·6 (231)	45 (271)	28 (287)
⩾Three lesions	28 (47)	38 (85)	28 (271)

CRLM, colorectal liver metastases; EHD, extra hepatic disease; MS, median survival; OS, overall survival.

[a] Others include ovary, bone, spleen, adrenal gland, vagina and pancreas.

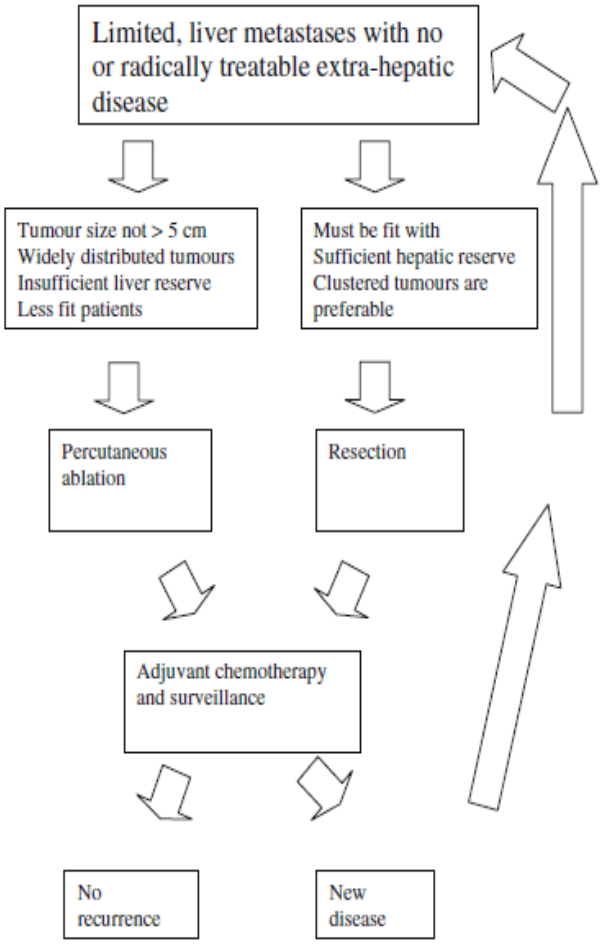

Figura 2. Algoritmo para el manejo de pacientes que presentan metástasis hepáticas de un carcinoma Colorrectal (tomado de Gillams *et al.*[1])

Evaluación preoperatoria

El sistema de estadiaje propuesto por el European Colorectal Metastases Treatment Group divide a los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal en 4 grupos[6].

-M0: no hay metástasis

-M1a: metástasis hepáticas resecables

-M1b: metástasis hepáticas potencialmente resecables

-M1c: metástasis hepáticas que es poco probable que alguna vez sean resecables.

Por lo tanto, en los pacientes M1a y los pacientes M1b que se califican como resecables después del tratamiento quimioterápico sistémico, la resección ofrece la posibilidad de cura. Para el grupo M1c, la posibilidad de resección no debe ser excluida y debe estudiarse cada caso individualmente[6].

El uso del TC helicoidal multidetector ha aumentado la sensibilidad para detectar metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal al 70%-90%. Además, gracias a esta técnica se pueden calcular fácilmente los volúmenes de hígado resecado y residuales[6,7,16].

No se ha obtenido ninguna diferencia significativa a la hora de comparar la tomografía axial computerizada con la resonancia magnética. Se ha demostrado que la sensibilidad aumenta del

75% al 89% cuando la TC y la PET-FDG se combinan, por lo que se considera el gold-standard en el diagnóstico de esta enfermedad[6,16]. Con todas estas técnicas el estadiaje quirúrgico está perdiendo su importancia[1].

La biopsia se debe evitar, ya que puede causar la siembra tumoral y tiene efectos adversos en tanto el control de la supervivencia y locales[6]

A nivel preoperatorio es útil detectar el antígeno carcinoembrionario (CEA) ya que es un predictor importante de la supervivencia a largo plazo[17]. De acuerdo con los estudios de Mann *et al.*[20] los niveles de CEA se asocian con la supervivencia a 5 años (CEA levels < 200 ng/mL: 48.9% vs > 200 ng/mL: 0.0%).

Procedimientos de resección hepática

Los procedimientos de resección hepática han demostrado ser muy seguros, con una mortalidad intraoperatoria <5% y una recuperación rápida, con una estancia hospitalaria media de 5-7 días para la resección hepática leve y de 10-11 días de resección mayor[6]. Siempre y cuando la resección hepática se pueda realizar de manera segura y con posibilidad de cura se debe empezar por ella.[3]

Los estudios han demostrado que siempre y cuando los márgenes histológicos sean negativos el tipo de resección (anatómica o no anatómica) no tiene ninguna consecuencia[6,7,12]. El uso de la resección no anatómica tiene ciertas ventajas, entre las cuales nos encontramos con una menor pérdida de sangre y una hospitalización más corta[16]. Si se puede lograr la resección radical, el pronóstico será mucho mejor que en el caso de resecciones no curativas, incluso para los pacientes con múltiples metástasis[6,12].

Cuando las lesiones metastásicas afectan a grandes vasos, los vasos tienen que ser sacrificados, incluso si el tamaño de la lesiones metastásicas es pequeño, siendo necesaria una segmentectomía, hemi-hepatectomía, o reconstrucción del hígado y la vena porta[6].

Los enfoques de los distintos tratamientos quirúrgicos varían en cada país. En los países occidentales, el procedimiento más comunes una hemi-hepatectomía, Sin embargo en Japón la resección parcial no anatómica es el procedimiento más comúnmente utilizado, incluso en pacientes con tumores múltiples[6]; el propósito es dejar tanto volumen hepático residual como sea posible.

Cuando se producen múltiples lesiones metastásicas en un lóbulo del hígado o cuando se observa la infiltración en la capsula de Glisson los mejores procedimientos son la segmentectomía hepática o hemi-hepatectomía[6,7].

Si consideramos que el volumen hepático residual será insuficiente, se debe plantear la embolización portal venosa preoperatoria. Así, esta técnica se recomienda en pacientes en los que la resección quirúrgica dará lugar a un volumen hepático menor del 25%-40% (ya que es menor que la óptima para prevenir la insuficiencia hepática postoperatoria)[6].

La hepatectomía en dos tiempos permite una resección curativa en un 20% de los pacientes, que de otro modo son considerados inoperables[6,16]. Esta nueva estrategia quirúrgica ha confirmado su eficacia, mejorando la tasa de resección de pacientes con múltiples metástasis hepáticas no resecables[6,16]. Del trabajo de Osada *et al.*[3] se saca la misma idea, ya que se observa que la

supervivencia a los tres años es significativamente superior en aquellos sometidos a una hepatectomía en etapas frente aquellos que hacen metastasectomías simultaneas (Figura 3)[3].

En cuanto a la intervención mediante técnicas laparoscópicas, aunque comenzaron a desarrollarse en la década de los 90, ha tardado tiempo en perfeccionarse. Tomando como referencia el metaanalisis de MingTian Wei *et al.*[21] se llega a la conclusión de que la cirugía laparoscópica produce una menor perdida sanguínea, menor tiempo de hospitalización (aunque no menor tiempo de intervención quirúrgica), menor morbilidad y una mejor recuperación, así como una supervivencia similar. Sin embargo la presencia de metástasis de más de 10 centímetros o la presencia de metástasis cercanas al hilio son contraindicaciones para la utilización de la cirugía laparoscópica.

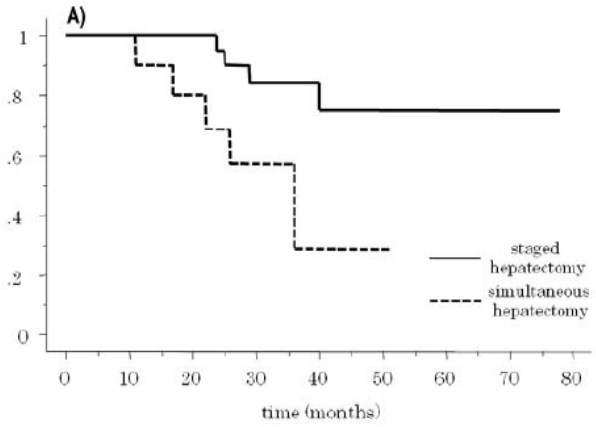

Figura 3. Resultados clínicos de la metastasectomía en pacientes con tumores hepáticos sincrónicos. La tasa de supervivencia a los tres años y el tiempo medio de supervivencia fueron significativamente mejores después de la resección en etapas (línea continua, 82 % y 34,5 ± 14,9 meses: N = 16) que tras resección simultánea (línea de puntos, 29 % y 23,9 ± 13,6 meses ; N = 10) (tomado de Osada *et al.*[3])

En caso de presentar afectación linfática hepática no existe evidencia en la literatura médica de que la resección hepática se deba recomendar frente a otras técnicas quirúrgicas[9].

Resección colorrectal y hepática simultánea en metástasis sincrónicas

La presencia de metástasis hepáticas sincrónicas en personas afectadas por carcinoma colorrectal se asocia a un peor pronóstico tanto a largo como a corto plazo[3]. Hay dos estrategias a la hora de llevar a cabo una resección hepática cuando hay metástasis hepáticas sincrónicas[11]. Uno de los métodos es la resección de las metástasis hepáticas al mismo tiempo que el tumor primario; esto se denomina resección sincrónica[11]. La otra opción es posponer la metastasectomía 2-3 meses después de la eliminación del tumor primario; así la resección hepática sólo se realiza si la curación es posible; esta técnica se denomina resección metacrónica[3,11].

La elección del método es todavía objeto de discusión. Si el carcinoma colorrectal primario se ha conseguido eliminar, se puede justificar un retraso en la resección de metástasis sincrónicas por la necesidad de recuperarse de la resección primaria, o por la presencia de comorbilidades que requieren la optimización de la condición médica[6,10].

En un estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center[22], la estancia hospitalaria total y la pérdida de sangre se redujeron en el grupo de resección simultánea, sin aumento de mortalidad o

complicaciones. Los resultados de los pacientes sometidos a resecciones hepáticas mayores también fueron claramente superiores a los pacientes con una operación secuencial.

Reddy *et al.*[23] ha demostrado que la combinación de resección hepática menor junto con la resección del tumor primario colorrectal, acorta la hospitalización total, sin comprometer la seguridad. Osada *et al.*[3] también obtiene los mismos resultados y recomienda la resección simultánea siempre que sea posible.

Por otro lado Lambert *et al.*[24] indicó que no hubo diferencias en las tasas de supervivencia entre los pacientes sometidos a resecciones sincrónicas y metacrónicas, y que las metástasis secundarias tienden a no ocurrir después de la eliminación del tumor primario. Llegaron a la conclusión de que la resección metacrónica es la que debería utilizarse, y la sincrónica sólo debería recomendarse si existe la posibilidad de que las lesiones metastásicas puedan crecer durante el periodo de espera, haciéndose más difíciles de resecar.

Kelly *et al.*[10] (Figura 4[10]) presenta resultados diferentes. En un metaanálisis en el que se estudian 18 publicaciones y que pretende abordar este tema no se aprecian diferencias significativas en cuanto a la tasa de supervivencia a los 5 años en los distintos tipos de abordaje quirúrgicos. Todos los intervalos de confianza cruzaron la línea de no efecto (combinado vs. colorrectal - primero : media OR 1,02 (95 % CI 0,8 a 1,28) ; hígado - primero vs. colorrectal - primero : media OR 0,81 (IC del 95%: 0,53 a 1,26) ; hígado - primero vs combinado : media OR 0,80 (IC del 95%: 0,52 a 1,24)] . Dentro del marco de trabajo el resultado más alto lo obtuvo el enfoque combinado, con un 69,8 %. Sin embargo, cuando el ajuste para se hizo pequeña efectos de estudio, se prefiere el enfoque de hígado primero en 78,9 %[10].

Por último de acuerdo con el metanálisis de MingTian Wei *et al.*[21] en caso de realizar una intervención sincrónica no hay diferencias entre la realización mediante técnicas laparoscópicas y mediante cirugía abierta, en cuanto a tiempo de hospitalización, pérdida de sangre, y tiempo de intervención quirúrgica.

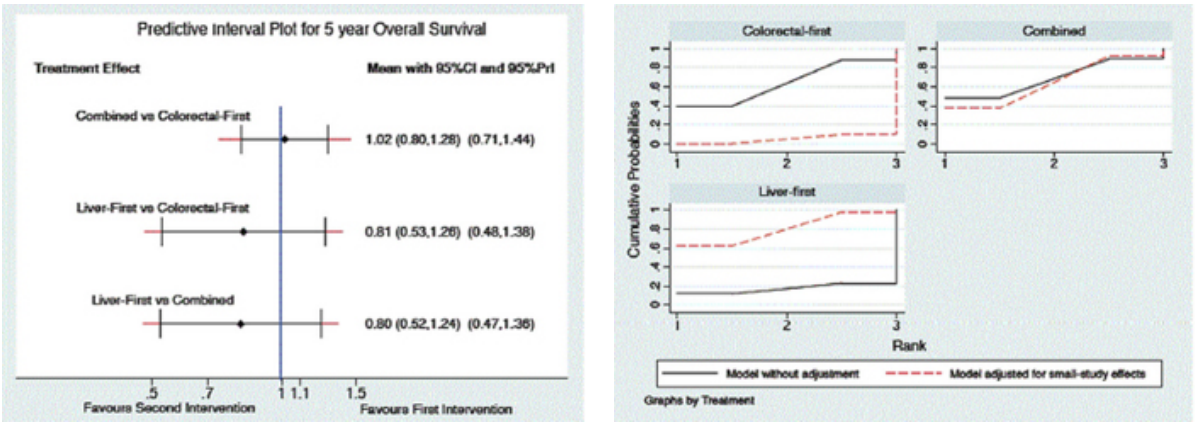

Figura 4. Comparación entre diferentes secuencias de resección. (a) Metanálisis que predice intervalo de confianza para los tres enfoques quirúrgicos: las líneas negras representan el intervalo de confianza (IC) para la odds ratio (OR), las líneas rojas son los intervalos de predicción (PrI) y la línea azul indica el límite de "no efecto" (OR=1). (b) Representa las áreas bajo la curva para los tres tratamientos. Los gráficos muestran que los efectos producidos por ser un estudio pequeño alteran el ranking de los tratamientos, situando de manera equívoca la intervención primera del hígado como el enfoque más favorable. (tomado de Kelly *et al.*[10]).

Tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables

En los casos en los que las metástasis hepáticas son irresecables la quimioterapia constituye la primera opción terapéutica[11]. La quimioterapia sistémica primaria se administra en pacientes con enfermedad no resecable con la intención de reducir la carga tumoral y, de esta forma, poder realizar posteriormente la resección u otras técnicas ablativas[1,6]. La reducción de las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal tiene numerosas ventajas, tales como que las pequeñas metástasis puede desaparecer en un lóbulo permitiendo la resección de las metástasis presentes en el lóbulo opuesto; los principales pedículos vasculares del hígado pueden llegar a quedar libres de enfermedad; y las lesiones grandes pueden convertirse en accesibles mediante técnicas ablativas, cuando se encogen a menos de 3 cm de diámetro[6].

La presencia de metástasis inicialmente irresecables representan un escenario mucho más común para los oncólogos, y series publicadas han informado de que entre un 10% a 40% de los pacientes se convirtieron en resecables gracias a la quimioterapia con o sin el uso de anticuerpos[5,8,16]. Tenemos datos de hasta una tasa de supervivencia a los 5 años de un 37% de los pacientes tras esta "terapia de conversión" y posterior hepatectomía dependiendo de las técnicas quirúrgicas y criterios de selección de los pacientes[8]. Desafortunadamente, hasta 80% de estos pacientes pueden recidivar a pesar de la hepatectomia[8]. Con el uso de terapias biológicas, las tasas de respuesta han sido aún mejores, que van desde 34% a 68% ya sea con bevacizumab o cetuximab[8]. Un estudio retrospectivo demostró que el 25% de los pacientes que se habían transformado en resecables lo había hecho tras una terapia de segunda o tercera línea, contraviniendo el pensamiento convencional de que las respuestas tras el fracaso de la terapia de primera línea son peores[6,8].

Un estudio realizado por Adam *et al.*[25] mostró en una serie de 1.104 pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables que la tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes resecados después de la administración de quimioterapia primaria sistémica fue del 33%, acercándose así a la tasa de supervivencia a los 5 años de los pacientes resecables en el mismo período (igual a 48%). Las series mencionadas en Quan *et al.*[5] nos vienen a decir lo mismo, y es que no hay diferencia ni en cuanto a supervivencia media (40.5 meses vs 49.9 meses) ni en cuanto a supervivencia a los 3 años (63% vs 62,7%) entre pacientes inicialmente irresecables y los que fueron reseclables desde un principio. Los estudios han demostrado que los regímenes quimioterapéuticos pueden convertir entre el 15%-50% de los pacientes irresecables a resecables[5,6]. En esta misma idea incide Lam *et al.*[26] observando una conversión del 22.5% de irresecables a resecables. El régimen óptimo está actualmente en debate. Algunos autores argumentan que la resección se debe realizar tan pronto como las lesiones sean resecables, mientras que otros esperarían a la respuesta máxima (normalmente 4 meses)[6].

Particularmente impresionante es la capacidad de la quimioterapia regional para convertir los pacientes irresecables a resecables jugando un papel importante la infusión arterial hepática[11,15,16]. Clavien *et al.*[27] informaron de una tasa de conversión de casi el 30% gracias a la infusión hepática arterial regional (HAI) confloxuridine (FUDR), mientras que Kemeny *et al.*[28] publicaron una tasa de >50% para un régimen que combinaba la infusion arterial hepatica con FUDR y el uso sistémico FOLFOX. En los ensayos clínicos con FOLFOX y FOLFIRI, la tasa de respuesta para las lesiones metastásicas hepáticas resecables superó el 50%, con tasas del 43% - 81% además de añadirse el bevacizumab, cetuximab, panitumumab[11]. Nuzzo *et al.*[29] comparo

pacientes que eran resecables en un inicio con aquellos que se convirtieron en resecables tras la administración de FOLFIRI y la media de supervivencia fue de 46 y 47 meses respectivamente.

No obstante los resultados de Azoulay *et al.*[30] mostraron que, aunque el volumen hepático residual que se requiere después de una resección hepática es de más de un 25% para un hígado sano, esta cifra se tiene que elevar hasta más de un 40% cuando usamos todos estos agentes anticáncerigenos en grandes cantidades antes de la intervención quirúrgica.

Factores pronósticos

El factor pronóstico más importante a la hora de establecer la supervivencia global es el estado de afectación microscópica del margen resecado[6]. La presencia de márgenes positivos aumenta las tasas de recurrencia, y reduce en general la supervivencia libre de enfermedad[6]. La afectación extrahepática también ha demostrado ser perjudicial de acuerdo con Pulitano *et al.*[31] la localización anatómica es importante siendo la pulmonar la que mejor pronóstico presenta y la retroperitoneal la que peor; Mineo *et al.*[32] también apoya esta teoría.

En la literatura médica hay identificados un gran número de factores que condicionan el pronóstico después de la resección hepática. Los factores más comunes son: metástasis en ganglios linfáticos portales[9,11], número de metástasis[11], la presencia de márgenes positivos[11] y la presencia de metástasis extrahepáticas[11,14]. En lo que respecta al tumor primario, influyen el grado de diferenciación, la profundidad de invasión y la presencia de ganglios linfáticos positivos[6]. En cambio, en cuanto a las lesiones metastásicas de acuerdo con Mann *et al.*[20] aquellas metástasis que miden más de 5 cm se asocian a un peor pronóstico. Desde el punto de vista de los factores quirúrgicos, destaca la existencia de un margen de resección <10 mm[6]. Otros factores más generales son niveles altos de antígeno carcinoembrionario (CEA) antes de la hepatectomía y un periodo libre de enfermedad de <1 año de acuerdo con Fong *et al.*[33].

Otro factor pronóstico importante para un paciente que se va a someter a resección hepática es la respuesta a la quimioterapia sistémica. Un estudio realizado por Blazer *et al.*[34] mostró que el hecho de que el tumor mantenga su progresión mientras recibe CTX (oxaliplatino o irinotecan basado) se asocia de forma independiente con una disminución de la tasa de supervivencia.

A nivel molecular se han encontrado otros factores pronósticos. La mutación de KRAS que pertenece a una familia de GTPasas se asocia a una resistencia a los anticuerpos monoclonales frente al factor de crecimiento epidermoide (EGFR). De acuerdo con Nash *et al.*[35] (Figura 5[5]) hasta un 27% de las metástasis hepáticas tienen mutaciones de KRAS y estos presentan una menor supervivencia después de la resección hepática. Al mismo tiempo Karagkounis *et al.*[36] ha demostrado que las mutaciones de KRAS no solo se asocian a una menor supervivencia sino que también a un menor periodo de supervivencia sin recurrencia (Figura 6[36])

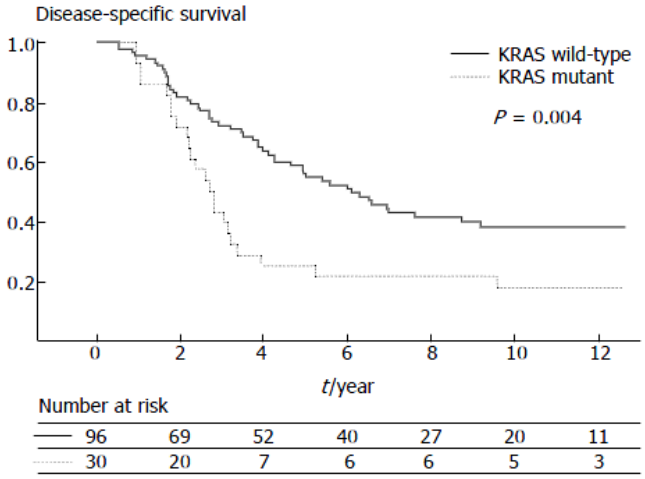

Figura 5. Supervivencia después de la resección hepática estratificado según la mutación de KRAS (tomado de Nash *et al.*[35])

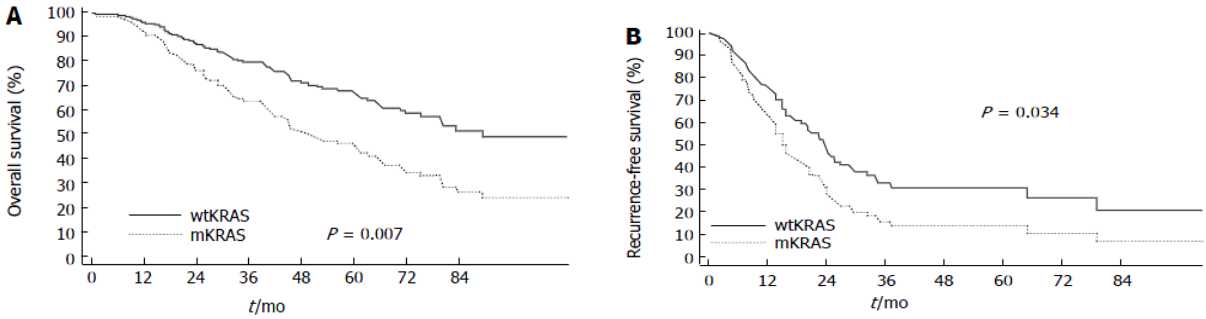

Figura 6. Resultados de la resección hepática estratificados según la mutación de KRAS. La gráfica izquierda recoge la supervivencia general y la de la derecha muestra el periodo libre de enfermedad (tomado de Karagkouins *et al.*[36]).

Quimioterapia adyuvante sistémica

Los objetivos de la quimioterapia adyuvante después de la resección hepática son prevenir la recurrencia en el hígado residual y tratar metástasis extrahepáticas latentes[6,11]. Además ha demostrado aumentar la supervivencia después de la resección primaria[4]. La cirugía permite la completa resección del tumor, mientras que la quimioterapia tiene como objetivo la enfermedad micrometastásica[4].

Esta idea se observa en un estudio de Haas *et al.*[37] que comparaba resecciones R0 y R1. Evidentemente los resultados mostraron una mayor tasa de recurrencia en pacientes con resecciones R1, pero la supervivencia general era similar entre los pacientes con R0 y R1 resección debido al tratamiento concurrente con efectiva quimioterapia. Mitry *et al.*[38] también llegó a esa conclusión observando un aumento de la recurrencia y un aumento de la mortalidad en aquellos que no recibían tratamiento quimioterápico adyuvante. En el estudio retrospectivo de Figueras *et al.*[39] que incluía 235 pacientes el subgrupo que recibió 5FU y leucovorin (LV) el 53% presento una supervivencia a los 5 años mientras que los que no recibieron tratamiento adyuvante ese porcentaje fue tan solo del 29%.

El tratamiento estándar para las metástasis antes del año 2000 se basaba en quimioterapia paliativa utilizando 5FU como agente único o combinado con LV, con una tasa de respuesta del

20% aproximadamente[8]. Estudios aleatorizados confirmaron que un régimen basado en 5FU/LV, mejoró las tasas de supervivencia de 8 a 12 meses[6] así como el periodo libre de enfermedad comparados con los que recibieron solo hepatectomia[11]. Sin embargo, en el intento de mejorar los resultados del tratamiento se ha desarrollado una administración combinada de 5FU/LV, irinotecán (un inhibidor de la topoisomerasa)[40] y oxaliplatino (FOLFIRINOX). Se comparó este FOLFIRINOX con el estándar FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo, irinotecan). FOLFIRINOX demostró ser más eficaz [En la ORR, supervivencia libre de progresión y OS] que FOLFIRI y se asoció con una mayor tasa de resección secundaria de metástasis hepáticas (36% vs 12%, P = 0,017)[6]. Ahondando en esa idea, Ychou *et al.*[41] concluyeron que FOLFIRI no mostraba beneficio respecto a la terapia tradicional 5FU/LV. Además, este régimen tiene una alta frecuencia de efectos adversos (grado 3/4 neutropenia = 50% vs 28%) y requiere un seguimiento cercano[8].

Se están usando agentes adicionales encaminados a mejorar los resultados en combinación con la quimioterapia, como son el uso de agentes biológicos bevacizumab y cetuximab[8]. Estas dos moléculas se incluyen actualmente en el tratamiento de primera línea del carcinoma colorrectal metastásico. Bevacizumab[8] es un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el factor más importante implicado en la angiogénesis tumoral llamado factor de crecimiento del endotelial vascular (VEGF). Cetuximab[8] es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En dos ensayos clínicos aleatorizados se mostró que la adición de cetuximab a FOLFIRI mejora los resultados en pacientes con K-RAS no mutado[6,8,15].

Con el uso de bevacizumab y cetuximab en combinación con la quimioterapia, la supervivencia de los pacientes ha aumentado a más de 24 meses[6,8,12]. El estudio de tres brazos ECOG 3200[42] que comparaba FOLFOX4 y bevacizumab (sólos o combinados) mostró que el grupo de FOLFOX4/bevacizumab logró una supervivencia media de 12.9 meses frente a los 10.8 de FOLFOX4 solo, así como mejoras en las tasas de respuestas y en el periodo libre de enfermedad (el brazo de bevacizumab solo fue interrumpido por falta de eficacia).

Por otro lado diversos estudios desaconsejan el uso de dos o más de estos anticuerpos monoclonales humanos juntos ya que no solo no aumenta la eficacia, sino que produce mayor toxicidad. Entre ellos cabe destacar el estudio CAIRO2[44] (combina bevacizumab y cetuximab) y el PACCE[43] (combina bevacizumab y panitumumab).

Quimioterapia preoperatoria

La quimioterapia neoadyuvante (figura 7), que es la administración de quimioterapia antes de la cirugía, se debe administrar incluso en pacientes con enfermedades resecables[3,16]. Entre sus potenciales beneficios se pueden señalar el aumento de la resecabilidad[1,9], la limitación de la hepatectomía[1], el tratamiento de micro-metástasis[11] y la evaluación de la quimiosensibilidad de la enfermedad, que a su vez proporciona información sobre si la quimioterapia se debe administrar después de la resección de la metástasis[11,16]. El problema más importante asociado con la quimioterapia neoadyuvante es la posibilidad de progresión de las metástasis durante el tratamiento[3,11].

La duración de la administración quimioterapia ha demostrado ser un factor importante que afecta a las tasas de morbilidad. Un estudio con más de doce ciclos de quimioterapia, se asoció

con mayor riesgo de complicaciones postoperatorias, mientras que otro demostró que la morbilidad postoperatoria fue mayor en pacientes que recibieron más de seis ciclos de quimioterapia antes la cirugía[6]. La administración de quimioterapia preoperatoria ha demostrado que prolonga el periodo libre de enfermedad[16].

Los efectos negativos de la quimioterapia preoperatoria pueden producir daño en el hígado, lo que aumenta las complicaciones asociadas a la hepatectomía[11]. La esteatohepatitis asociada a quimioterapia es un síndrome caracterizado por una esteatosis hepática, esplenomegalia y trombocitopenia[1,6,11] y más típico cuando utilizamos irinotecan[5] .Mientras que el daño sinusoidal es típico del uso de oxaliplatino[5]. Otra posibilidad es que los tumores pueden volverse irresecables durante el tratamiento quimioterápico[3,11]. Es por esta razón por lo que la elección del régimen y duración de la administración son factores importantes para tratamientos quimioterápicos preoperatorios en los casos resecables[11].

El único estudio aleatorizado para evaluar el papel de la quimioterapia neoadyuvante en el contexto de metástasis hepáticas resecables fue el ensayo de la EORTC40983, que demostró que el uso de la quimioterapia FOLFOX preoperatoriamente tuvo resultados superiores a la cirugía sola (PFS HR 0,76, P 0,023)[45]. De este modo se concluye que el uso de quimioterapia perioperatoria disminuye el riesgo de recurrencia después de la resección hepática. Sin embargo, conocer el momento óptimo del uso de la quimioterapia con respecto a una intervención quirúrgica requiere más investigación[8]. Actualmente se está valorando el papel de la terapia con anticuerpos humanos[4].

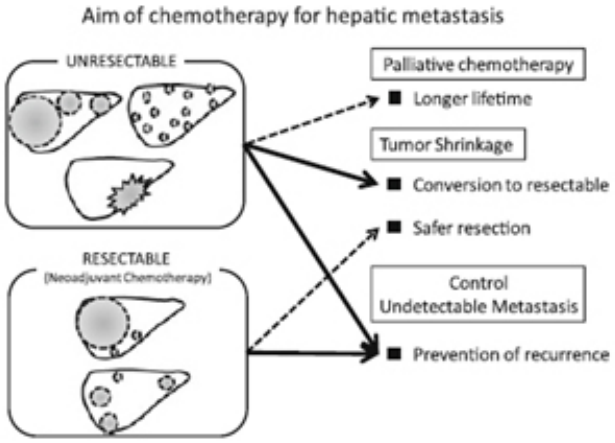

Figura 7. Objetivo de la quimioterapia en las metástasis hepáticas. Tanto en las metástasis resecables como en las no resecables uno de los objetivos principales es contralar las metástasis indetectables para evitar recurrencias postoperatorias (tomado de Sugihara *et al.*[11])

Recurrencia de las metástasis

Hasta el 55%-60% de los pacientes desarrollará metástasis hepáticas recurrentes, ocurriendo la mayoría dentro de los primeros 2 años[6,16]. Incluso cuando la resección hepática se realiza con intención curativa, hasta un 60%-70% de los pacientes desarrollarán una recurrencia ya sea local, regional, o a distancia[1]. Múltiples estudios han demostrado que los resultados de las resecciones repetidas con intención curativa son comparables a la primera resección en términos de

supervivencia global, y la única diferencia en los que respecta a la primera resección es la mayor dificultad de la técnica debido a una mayor fibrosis de la zona y cambios en la anatomía[3,16].

Además de las recurrencias en hígado, pulmón y cavidad abdominopélvica, también pueden ocurrir recurrencias en huesos y en el cerebro. El control de la enfermedad hepática puede mejorar la supervivencia a largo plazo; sin embargo, los diferentes sitios posibles de recurrencia justifican una terapia adyuvante sistémica[6,16]

Técnicas no quirúrgicas

1. Terapias ablativas: Reservadas para metástasis de carcinoma colorrectal localizadas exclusivamente en el hígado[46]

    1.1. Ablación por radiofrecuencia (RFA): La técnica ablativa más extensamente estudiada y con un objetivo similar a la resección quirúrgica[46]. Indicada especialmente en pacientes con enfermedad resecable pero con comorbilidades[1]. Su principal problema es el mayor riesgo de recurrencia[9].
    1.2. Termoablación: A diferencia de la RFA depende menos de la conducción térmica permitiendo tratar lesiones de mayores dimensiones.[1,46] Además esta técnica tiene los mismos resultados que la resección quirúrgica en metástasis solitarias menores de 3 cm[1].
    1.3. Crioablación: Se basa en la infusión de argón, provocando una caída en la temperatura de los tejidos de hasta -40ºC[46].

2. Procedimientos de embolización: Consiste en la administración a través de la arteria hepática del tratamiento tanto para el tumor primario como para las metástasis[46]. Además la terapia biológica junto con estas técnicas de embolización ha aumentado la supervivencia hasta 30 meses y aumenta el potencial curativo de la resección hepática[40].

    2.1. Bland embolization: Basado en la embolización de partículas inertes (DEM)[40] de distintos tamaños para obstruir la microcirculación del tumor y provocar un infarto[40,46].
    2.2. Quimioinfusión: Administramos directamente el agente quimioterápico a través de la arteria hepática sometiendo al hígado a una alta exposición del agente quimioterápico[46].
    2.3. Quimioembolización: Combina la obstrucción de la arteria hepática con la administración de agentes quimioterápicos.[40,46]
    2.4. Radioembolización: Consiste en la administración de Yttriumm-90 embebido en una resina o incorporado en microesferas permitiendo una alta dosis en el tumor y una baja radiación en el parénquima sano adyacente[46].

3. Radioterapia corporal estereotáctica: Consiste en una entrega de alta dosis de radiación a un objetivo extracraneal en un pequeño número de fracciones[46].

DISCUSION

La gran cantidad de publicaciones relacionadas con el abordaje de las metástasis hepáticas procedentes de un carcinoma colorrectal demuestra que el tema escogido para este T.F.G. es de gran actualidad y que se encuentra todavía en continua evolución. Hemos realizado una revisión

sistemática de la literatura relacionada con las distintas opciones terapéuticas, tratando de realizar un enfoque holístico y de integrar las distintas actitudes a llevar a realizar. La metodología utilizada puede ser considerada adecuada ya que permitió resolver todas las cuestiones sobre este tema, aunque con algunas limitaciones que se comentarán.

A pesar de los nuevos regímenes quimioterápicos y del uso de agentes biológicos, existe clara evidencia procedente de ensayos clínicos controlados y randomizados de que la resección hepática es el tratamiento estándar a la hora de abordar las metástasis hepáticas en ausencia de enfermedad hepática diseminada, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 71%[12]. Esto está apoyado por la idea de que las metástasis hepáticas representan una afectación regional de la enfermedad, y por lo tanto con mejor pronóstico, mientras que las metástasis a distancia representan una afectación sistemática sin posibilidad de cura [2,10].

Por otro lado, las contraindicaciones que existían a la hora de hacer la cirugía están siendo continuamente cuestionadas. Los tradicionales factores de riesgo e indicaciones y contraindicaciones están siendo abandonados. En la actualidad el principio de resecabilidad consiste en que las metástasis pueden ser resecadas siempre y cuando quede suficiente parénquima hepático, independientemente de su tamaño, número, localización y distrbución[2,6,16]. Centrándonos en las características de la intervención, si se presentan una o dos metástasis la hepatectomía primaria mejora el pronóstico. Sin embargo, cuando hay más de dos metástasis está más indicada la resección en distintas etapas; incluso aunque sea técnicamente posible quitar todas las metástasis en un solo procedimiento[3].

La cronología de la intervención quirúrgica es un tema que a día de hoy sigue siendo causa de un profundo debate, sin que exista un consenso en esta área. Esta falta de consenso pone de manifiesto la necesidad de diseñar unas guías internacionales orientadas a aumentar la supervivencia de estos pacientes a largo plazo. Aquellos a favor de la teoría clásica de abordar primero el tumor primario en colon o recto consideran que esto les permite identificar aquellos canceres con una biología desfavorable, evitando a los pacientes una cirugía mayor con su consiguiente incremento de morbilidad[10].

Los partidarios de un abordaje combinado o de operar primero el hígado, defienden que la presencia de metástasis sincrónicas ya es un indicador de una biología desfavorable. Partiendo de esta premisa, parece lógico empezar con quimioterapia (más aun sabiendo que el carcinoma colorrectal es un tumor quimiosensible), y luego revalorar que opción terapéutica es la mejor. La estrategia de abordar primero el hígado (estrategia inversa) es un término engañoso, ya que todos los pacientes se someten a quimioterapia neoadyuvante antes de que se les practique la resección hepática. Esta estrategia facilita un rápido control inicial de la enfermedad metastásica. Sin embargo, en la comunidad científica crece la preocupación sobre los efectos adversos que puede producir esta quimioterapia neoadyuvante. Por otra parte, los estudios que hemos encontrado a favor de esta propuesta terapéutica tenían criterios de selección muy restrictivos, por lo que no son representativos del verdadero espectro de pacientes que padecen esta enfermedad. Precisamente, el pequeño tamaño muestral y esos criterios tan exigentes a la hora de seleccionar los pacientes hacen que, aunque no exista diferencia entre los tres abordajes terapéuticos, cuando los datos se ajustan a los efectos de un “estudio pequeño” se aprecie un mejor resultado en los pacientes en los que se operan primero las metástasis hepáticas[10].

Aunque el uso de la laparoscopia para la resección de tumores hepáticos se comenzó a poner en marcha en 1990 no presentó un rápido desarrollo debido a las complicaciones hemorrágicas y a las recurrencias, así como a la dificultad de la técnica. No obstante, la mejora de los instrumentos y la evolución en las técnicas han favorecido su uso. La selección correcta de pacientes para la realización de la laparoscopia es uno de los principales problemas que tienen que afrontar los cirujanos hoy en día, ya que no existen unos criterios de inclusión estandarizados y la decisión se toma generalmente después de una consulta multidisciplinar. Ésta también es la principal causa de la limitación de estos estudios y por esta razón la mayoría de los que hemos encontrado son observacionales[21].

En los últimos años, con la combinación de nuevos fármacos quimioterápicos y agentes biológicos, han aumentado extraordinariamente las posibilidades terapéuticas[8]. En aquellos pacientes en los que la resección hepática no se puede realizar desde un primer momento, la terapia de conversión quimioterápica seguida de la resección hepática sería la opción más adecuada, ya que se está acumulando evidencia en cuanto al aumento del tiempo libre de enfermedad y mejora de la supervivencia global. Con todo, algunos de esos pacientes en los que se realizó la conversión eran subgrupos de pacientes que formaban parte de estudios de quimioterapia paliativa, por lo que las comparaciones son muy difíciles. No obstante, se puede sacar la idea de que estos pacientes tenían la misma supervivencia que aquellos que se les declaraba inicialmente resecables y que la quimioterapia aumenta la supervivencia en comparación con el curso natural que tendría que tener unas metástasis no resecables[5].

Los pacientes con metástasis hepáticas y metástasis en otras localizaciones que son sometidos a resección hepática también pueden ser intervenidos de las metástasis que se encuentran en otras localizaciones. En diferentes artículos se ha demostrado que la intervención de las metástasis hepáticas y pulmonares simultáneamente es más ventajosa que hacerla en diferentes tiempos. Además, el tratamiento de las metástasis del carcinoma colorrectal solo con quimioterapia presenta una supervivencia menor que la combinación de la resección hepática y de la enfermedad extrahepática: 16-24 meses frente a 32-40 meses[2,5].

Desde hace más de una década, la administración de quimioterapia postoperatoria en el contexto de metástasis hepáticas resecables se ha basado más en teorías clínicas que en la evidencia científica. En el metanálisis de Quan *et al.*[5] se aprecia que los pacientes en estadio III que reciben esta quimioterapia postoperatoria presentan un aumento significativo en la supervivencia; y estos resultados se pueden extrapolar al estadio IV de la enfermedad. Los pacientes en estadio III que sufren una recaída suelen recibir el mismo tratamiento quimioterápico pensando que las responsables de esta recaída son las mismas micrometástasis que se encontraban en un origen. Este procedimiento ignora que generalmente estas micrometástasis estaban desde un principio y eran resistentes a ese primer tratamiento quimioterápico; por eso muchos oncólogos optan por cambiar el régimen. Por otro lado, existe la teoría de que los pacientes que asumen los riesgos que suponen una intervención quirúrgica suelen mostrar más predisposición a aceptar tratamientos más agresivos, como añadirles la quimioterapia postoperatoria.

Los avances en el campo de la quimioterapia y la aparición de nuevos agentes están contribuyendo a que la tendencia actual sea el uso de quimioterapia perioperatoria en los pacientes con metástasis hepáticas resecables de carcinoma colorrectal. Los motivos son que disminuye el riesgo de diseminación intraoperatoria, y que impide el rápido crecimiento de micrometástasis ocultas que se produce como consecuencia de la regeneración hepática

postresección. Por otro lado, la respuesta positiva a quimioterapia preoperatoria permite realizar una mejor selección de la quimioterapia postoperatoria al conocer la quimiosensibilidad de ese tumor[5]. Solo hemos encontrado un único ensayo randomizado y controlado y aunque EORTC[45] trial ha sido un importante primer paso, se deberían realizar nuevos estudios para tratar de aumentar la evidencia en lo que respecta a los beneficios de la quimioterapia perioperatoria en estos pacientes.

A pesar de los recientes avances en quimioterapia y de disminuir las exigencias para la resección quirúrgica, ésta no siempre es posible. El papel de otras técnicas locorregionales, solas o en combinación con la cirugía y la quimioterapia, todavía no está claramente establecido. En este sentido resulta fundamental entender los mecanismos de la tumorogénesis para poder establecer nuevas estrategias terapéuticas y así evolucionar a terapias personalizadas[6].

Por último, cabe mencionar que el manejo de pacientes con carcinoma colorrectal y metástasis hepáticas se está volviendo tremendamente complejo, siendo necesaria la integración de múltiples modalidades de tratamiento. Se recomienda el enfoque multidisciplinar, incluyendo cirujanos, oncólogos, y radiólogos intervencionistas para mejorar los resultados[5].

CONCLUSIONES

La resección hepática sigue siendo el mejor tratamiento en caso de metástasis hepática solitaria y resecable.

La resección hepática se asocia a una adecuada morbilidad incluso con la administración preoperatoria de quimioterapia siempre y cuando se realice una correcta selección de pacientes.

La cronología de la resección tanto de las metástasis como del tumor primario tiene que individualizarse en función de las características del paciente y de consideraciones técnicas y oncológicas.

Existen mejores resultados a corto plazo en la resección de las metástasis hepáticas por laparoscopia, pero una recurrencia y una supervivencia global similar en procedimientos laparoscópicos que en procedimientos abiertos. Por otro lado la hepatectomía laparoscópica con o sin colectomía sincrónica es aceptable para determinados pacientes con metástasis de carcinoma colorrectal.

Los resultados de esta revisión apoyan el papel de la cirugía en la situación de metástasis de carcinoma colorrectal en el contexto de metástasis extrahepáticas. Se necesitan nuevos estudios para mejorar los criterios de selección que se traducirán en un aumento del beneficio de esta opción terapéutica.

No hay evidencia de que la cirugía tenga mejores resultados respecto a otros tratamientos en metástasis hepáticas con ganglios linfáticos hepáticos afectados.

Las técnicas ablativas se asocian a un aumento significativo del riesgo de recurrencia local que se traduce en una disminución de la supervivencia en comparación con la resección. Por lo tanto en la actualidad las técnicas ablativas no pueden ser consideradas una alternativa a la resección hepáticas en metástasis que cumplen criterios de resecabilidad.

La quimioterapia preoperatoria disminuye el riesgo de recurrencias, y favorece la resección de lesiones extensas que en un principio no eran adecuadas para la resección. Por lo tanto debe formar parte de la estrategia terapéutica de la mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal.

La supervivencia después de la resección de las metástasis hepáticas depende de factores clínicos, moleculares y de las características del tumor. Factores como KRAS BRAF pueden ayudar a predecir el pronóstico a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

1 Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, *et al.* Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. Eur Radiol 2015. DOI 10.1007/s00330-015-3779-z.

2 Hwang M, Jayakrishnan TT, Green DE, *et al.* Systematic review of outcomes of patients undergoing resection for colorectal liver metastases in the setting of extra hepatic disease. Eur J Cancer 2014; 50(10): 1747-57.

3 Osada S, Imai H, Sasaki Y, Tanaka Y, Matsuhashi N, Okumura N, Nagase M, Nonaka K, Yoshida K. Therapeutic strategies for synchronous and multiple liver metastases from colorectal cancer. Oncol Rev 2012. DOI: 10.4081/oncol.2012.e9.

4 Wei Zhang, Tianquiang Song. The progress in adjuvant therapy after curative resection of liver metastasis from colorectal cancer. Drug Discov Ther 2014; 8(5): 194-200.

5 Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, *et al.* The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era of multimodality treatment: a systematic review. Surgery 2012; 151(6): 860-70.

6 Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz S, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. World J Gastroenterol 2014; 20(20): 6113-6122.

7 Fong Y, Kemeny N, Paty P, Blumgart LH. Treatment of colorectal cancer: Hepatic metastasis. Semin Surg Oncol 1996; 12(4): 219-252.

8 Janine M. Daviesa, Richard M. Goldbergb. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Semin Oncol 2011; 38(4): 552-560.

9 Gurusamy KS, Ramamoorthy R, Imber C, Davidson BR. Surgical resection versus non-surgical treatment for hepatic node positive patients with colorectal liver metastases. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD006797.

10 Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, Winter DC. Synchronous colorectal liver metastasis: a network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. J Surg Oncol 2015; 111(3): 341-51.

11 Sugihara K, Uetake H. Therapeutic strategies for hepatic metastasis of colorectal cancer: overview. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2012; 19(5): 523-7.

12 Brouquet A, Andreou A, Vauthey JN. The management of solitary colorectal liver metastases. The Surgeon 2011; 9(5): 265-272.

13 Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, *et al.* Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: methodology and clinical associations. Surgery 2000; 127:512-29.

14 Dave RV, Pathak S, White AD, Hidalgo E, Prasad KR, Lodge JP, Milton R, Toogood GJ. Outcome after liver resection in patients presenting with simultaneous hepatopulmonary colorectal metastases. Br J Surg 2015; 102(3): 261-8.

15 Chua TC, Morris DL. Therapeutic potential of surgery for metastatic colorectal cancer. Scand J Gastroenterol 2012; 47(3): 258-68.

16 Misiakos EP, Karidis NP, Kouraklis G. Current treatment for colorectal liver metastases. World J Gastroenterol. 2011; 17(36): 4067-4075.

17 Gaya Spolverato, Aslam Ejaz, Nilo Azad, Timothy M Pawlik. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. World J Gastrointest Oncol 2013; 5 (12): 207-221.

18 Elias D, Sideris L, Pocard M, *et al.* Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. Ann Surg Oncol 2004; 11: 274-280.

19 Barlow AD, Nakas A, Pattenden C, *et al.* Surgical treatment of combined hepatic and pulmonary colorectal cancer metastases. Eur J Surg Oncol 2009; 35: 307–312.

20 Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. Arch Surg 2004; 139: 1168-1172.

21 Wei M, He Y, Wang J, *et al.* Laparoscopic versus open hepatectomy with or without synchronous colectomy for colorectal liver metastasis: a meta-analysis. PLoS ONE. 2014; 9(1): e87461.

22 Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. J Am Coll Surg 2003; 197: 233-41.

23 Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, *et al.* Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi institutional analysis. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1809-1819.

24 Lambert LA, Colacchio TA, Barth Jr RJ. Interval hepatic resection of colorectal metastases improves patient selection. Arch Surg 2000; 135: 473.

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.

26 Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, *et al.* A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2012; 19:1292–1301.

27 Clavien PA, Selzner N, Morse M, Selzner M, Paulson E. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy.Surgery 2002; 131: 433-442.

28 Kemeny NE, Melendez FD, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, Jarnagin WR, Patel D, D'Angelica M. Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. J Clin Oncol 2009; 27: 3465-3471.

29 Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, *et al.* Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. J Gastrointest Surg 2007; 11: 318-24.

30 Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, Lemoine A, Bismuth H. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. Ann Surg 2000; 231: 480-486.

31 Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, *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.

32 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: 386–391.

33 Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg 1999; 230: 309-318.

34 Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, *et al.* Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. J Clin Oncol 2008; 26: 5344-5351.

35 Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, Kemeny N, Paty PB. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. Ann Surg Oncol 2010; 17: 572-578.

36 Karagkounis G, Torbenson MS, Daniel HD, *et al.* Incidence and prognostic impact of KRAS and BRAF mutation in patients undergoing liver surgery for colorectal metastases. Cancer 2013; 119: 4137-4144.

37 de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? Ann Surg 2008; 248: 626-637.

38 Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, *et al.* Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26:4906-11.

39 Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. Br J Surg 2001: 980–985.

40 Liu DM, Thakor AS, Baerlocher M, Alshammari MT, Lim H, Kos S, Kennedy AS, Wasan H. A review of conventional and drug-eluting chemoembolization in the treatment of colorectal liver metastases: principles and proof. Future Oncol. 2015; 11(9): 1421-8.

41 Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, *et al.* A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. Ann Oncol. 2009; 20:1964-1970.

42 Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, *et al.* Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. J Clin Oncol 2007; 25: 1539–44.

43 Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, *et al.* A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009; 27:672–80.

44 Tol J, Koopman M, Cats A, *et al.* Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009; 360:563–72.

45 Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, *et al.* Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. Lancet 2008; 371:1007-16.

46 Nosher JL, Ahmed I, Patel AN, Gendel V, Murillo PG, Moss R, Jabbour SK. Non-operative therapies for colorectal liver metastases. J Gastrointest Oncol 2015; 6(2): 224- 240.