

GUIA CLINICA DEL TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LAS METASTASIS HEPATICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante.

Hospital Universitario La Fe. Valencia

ESTRATEGIAS DE BUSQUEDA

BASES DE DATOS:

PUBMED. DIRECCION INTERNET DE PUBMED:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed>

TRIPDATABASE. DIRECCION INTERNET DE TRIPDATABASE:

<http://www.tripdatabase.com/index.html>

TERMINOS DE BUSQUEDA: COLORECTAL LIVER METASTASES

INTRODUCCION

La única posibilidad de curación del cáncer colorrectal (CCR) cuando presenta metástasis hepáticas (MH), es la resección completa del tumor primario y de las metástasis.

Históricamente solamente del 10 al 20% de pacientes con MH de CCR han sido candidatos a resección con intención de radicalidad (1). Sin embargo, los avances recientes en las técnicas de imagen preoperatorias, el perfeccionamiento en las técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como la introducción de nuevos agentes citotóxicos y biológicos para la quimioterapia pre y postoperatoria y la adecuada selección de los pacientes, han mejorado las tasas de resecabilidad y de supervivencia a 5 años. En las últimas dos o tres décadas casi se ha doblado la tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con MH de CCR resecados, situándose en torno al 60% en algunas series (2,3).

Estos cambios conllevan que el manejo de los pacientes con MH de CCR haya ido cambiando progresivamente, haciéndose cada vez más complejo e incrementándose el número de pacientes con opciones de resección quirúrgica.

En este nuevo escenario, se hace imperativo una redefinición y una actualización continua de los estándares que guían el manejo y cuidado de estos pacientes (3,4).

Bibliografía

1. Geoghegan JG, Scheele J. Treatment of colorectal liver metastases. Br J Surg. 1999; 86:158-169.

2. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-766.
3. E. Van Cutsem, B. Nordlinger, R. Adam, C. Köhne, C. Pozzo, G. Poston, M. Ychou, P. Rougier on behalf of European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *European Journal of Cancer* 2006; 42 (14): 2212-2221.
4. O J Garden, M Rees, G J Poston, D Mirza, M Saunders, J Ledermann, J N Primrose, R W Parks. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006; 55: 1-8.

¿DEBEN RESECARSE LAS MH DE CCR O EXISTE ALGÚN TRATAMIENTO MEJOR?

La supervivencia de los pacientes no tratados de MH es nula a cinco años, mientras que en los pacientes tratados con resección hepática ronda el 35-58% en las series de los últimos años.

No existen estudios prospectivos y aleatorizados que comparen la resección quirúrgica con la abstención terapéutica o con otras modalidades de tratamiento en pacientes con metástasis resecables, pero hoy en día no es ético plantear este tipo de estudios, dada la superioridad de la resección en la supervivencia a largo plazo demostrada con evidencia científica (5-8).

*El tratamiento de elección de las MH del CCR es la resección quirúrgica completa de las mismas. **Nivel de evidencia 1c (Grado de recomendación A -eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación)***

Bibliografía

5. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC and Balladur P *et al.*, Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Francaise de Chirurgie. Br J Surg* 1997; 84 (7): 977-980.
6. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM *et al.* Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25.
7. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, Busquets J, *et al.* Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp.* 2001; 70: 27-33.

8. López Andujar R, Montalvá E, Moya A, Redondo C, San Juan F, Pareja E, De Juan M, Orbis f, Mir J. Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Cir Esp 2007; 81: 269-75.

¿QUIEN DEBE DECIDIR LA RESECCION Y QUIEN DEBE REALIZAR LA INTERVENCION?

De igual forma que se acepta que el tratamiento de todos los pacientes con CCR debe ser responsabilidad de un equipo multidisciplinar, la indicación quirúrgica de las MH del CCR debe establecerse en el ámbito de un equipo multidisciplinar que incluya al oncólogo, radiólogo y cirujano hepático.

Existe actualmente un gran interés en el impacto que la especialización y la agrupación de casos tiene en los resultados quirúrgicos de ciertas patologías y se ha preconizado la centralización de las mismas, entre ellas la cirugía hepática, en determinados hospitales (9-11).

Hasta hace pocas décadas las resecciones hepáticas estaban gravadas con una mortalidad de 5-15% y una morbilidad de 20-40%. Hoy en día, estas cifras han descendido de forma importante en centros con gran casuística, que obtienen tasas de mortalidad <5 % y morbilidad <20%. A ello ha contribuido el mejor conocimiento de la anatomía funcional hepática, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y anestésicas gracias al progreso del instrumental auxiliar intraoperatorio y el mejor control postoperatorio (7,8,12-15).

Los pacientes tienen una opción de curación mediante la resección por un equipo quirúrgico con experiencia en cirugía hepática. Aunque no es imprescindible que la cirugía se realice en grandes centros, sí es indispensable disponer de unos mínimos requisitos técnicos y humanos exigibles según los estándares actuales que condicionen la acreditación para realizar este tipo de tratamiento quirúrgico.

*La indicación quirúrgica de las MH de CCR debe ser establecida por un equipo multidisciplinar, siendo una opción terapéutica con buenos resultados en unidades donde se cumplan los estándares de calidad actuales. **Nivel de evidencia 2a (Grado de recomendación B)***

Bibliografía

9. Choti MA, Bowman HM, Pitt HA, Sosa JA, Sitzmann JV, Cameron JL, et al. Should hepatic resections be performed at high volume referral centers? J Gastrointest Surg 1998; 2: 11-20.
10. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurrieta E. Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática. Cir Esp 2002; 71: 201-6.

11. Dimick JB, Cowan JAJ, Knol JA, et al. Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. Arch Surg 2003; 138: 185-91.
12. DeMatteo RP, Fong Y, Jarnagin WR, et al. Recent advances in hepatic resection. Semin Surg Oncol. 2000; 19: 200-7.
13. Melendez JA, Arslan V, Fischer ME, West D, Jarnagin WR, Fong Y et al. Perioperative outcomes of major hepatic resections under low central venous pressure anesthesia: blood loss, blood transfusion, and the risk of postoperative renal dysfunction. J Am Coll Surg 1998; 87: 620-25.
14. Dimick JB, Pronovost P, Cowan J, Lipsett P. Postoperative complication rates after hepatic resection in Maryland Hospitals. Arch Surg 2003; 138 (1): 41-46.
15. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection. Analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. Ann Surg 2002; 236: 397-407.

¿CUÁNDO TIENEN INDICACIÓN QUIRÚRGICA LAS MH DE CCR?

Hasta ahora, los estándares vigentes sobre los que se decidía si una resección era conveniente o no, estaban basados en estudios que establecían determinados factores clínico-patológicos como contraindicaciones para la resección. En consecuencia, la resección se indicaba solamente en los pacientes con 1 a 3 metástasis unilobares, diagnosticadas preferiblemente tras 12 meses después de la resección del tumor primario, con lesiones resecables con un margen sano del hígado de al menos 1 centímetro, y en ausencia de adenopatías hiliares o enfermedad extrahepática (16-18).

Más recientemente la experiencia divulgada por grandes centros de cirugía hepatobiliar de todo el mundo ha demostrado que pacientes con estos factores clínico-patológicos adversos tradicionales pueden tener una buena supervivencia a largo plazo tras la resección hepática (19-20). Estos informes han precipitado un cambio en los criterios que definen la indicación de resecabilidad, dejando atrás los criterios morfológicos y aceptando el concepto de resección completa tanto macroscópica como microscópica (R0) en todas las lesiones del hígado como dato fundamental para optar por la resección quirúrgica.

Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la enfermedad que se extirpa, sino que este concepto está superado y se establecen en el remanente que queda tras la resección. Esto representa un importante paso adelante que condiciona un aumento en el número de pacientes beneficiarios de la indicación quirúrgica (21).

*Las MH de CCR deben definirse como resecables cuando se predice que la enfermedad puede ser extirpada totalmente, respetando al menos dos segmentos adyacentes del hígado con una buena vascularización eferente y aferente, con buen drenaje biliar siempre que el volumen del hígado restante después de la resección (futuro remanente hepático) sea funcionalmente suficiente. **Nivel de evidencia 2a (Grado de recomendación B)***

Bibliografía

16. Hughes KS, Simon R, Songhorabodi S, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of patterns of recurrence. *Surgery* 1986; 100: 278-284.
17. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg* 1986; 73: 727-731.
18. 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: 309-318.
19. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg* 2000; 231: 487-499.
20. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 165-192.
21. Choti MA, Grothey AF, co-chairs. Selection for resection. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference; January 25, 2006; San Francisco, California.

¿CUAL DEBE SER EL MARGEN SANO EN LA RESECCION?

En los estándares clásicos se impuso que el margen sano mínimo debía ser de 1 centímetro, contraindicándose el tratamiento quirúrgico cuando se preveía que éste no se iba a conseguir. En estudios más recientes se ha constatado que la anchura real del margen quirúrgico no tiene ningún efecto en la supervivencia ni en la recidiva local hepática siempre que el margen microscópico sea por lo menos de 1 milímetro (22).

*Se recomienda que los cirujanos planifiquen las resecciones hepáticas preservando una zona de seguridad y eviten el uso rutinario de una cirugía del margen mínimo, sin embargo, un margen previsto de menos de 1 centímetro no se debe considerar ya un criterio de exclusión para la resección. **Nivel de evidencia 2b (Grado de recomendación B)***

Bibliografía

22. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005; 241: 715-724.

¿LA PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA CONTRAINDICA LA RESECCION QUIRURGICA?

Históricamente, la enfermedad extrahepática estaba considerada casi de manera universal como una contraindicación para la resección de las MH. Sin embargo, recientemente se ha podido demostrar que es posible conseguir un índice de supervivencia a 5 años de 12-37% después de la resección del hígado en determinados pacientes con enfermedad extrahepática, independientemente de su localización (pulmón, ganglios linfáticos del tumor primario, retroperitoneales o del pedículo hepático, carcinomatosis y misceláneos peritoneales) (23,24).

Sin embargo, estos pacientes deben ser seleccionados cuidadosamente y debería considerarse la resección en ellos sólo después de confirmar una estabilidad de la enfermedad o tras obtener una buena respuesta a la quimioterapia sistémica y siempre y cuando se vaya a obtener una resección R0 de la enfermedad intra y extrahepática.

*No se debe considerar una contraindicación absoluta para la resección hepática la presencia de enfermedad extrahepática en el momento de realizar la resección hepática. **Nivel de evidencia 2b (Grado de recomendación B)***

Bibliografía

23. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90: 567-574.
24. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 900-909.

¿SE PUEDE AUMENTAR LA RESECABILIDAD QUIRÚRGICA?

Actualmente la oclusión de la vena porta (PVO), es una técnica bien establecida para mejorar la función hepática residual tras practicar una hepatectomía al aumentar el remanente hepático entre el 10% y el 15% (25). El objetivo de la PVO es la redistribución del flujo portal hacia los segmentos del hígado restante tras la cirugía.

La PVO se puede realizar percutáneamente con control ecográfico y fluoroscópico, con el paciente bajo sedación y consciente en la sala de radiología intervencionista y sin necesidad de laparotomía.

Las indicaciones para la PVO dependen de los factores que afectan al volumen residual hepático que se necesita para mantener la función hepática adecuada posthepatectomía en cada paciente por separado. La presencia de enfermedad del hígado subyacente, la administración de quimioterapia preoperatoria, el índice de masa corporal del paciente, el grado y la complejidad de la resección prevista, así como las comorbilidades del paciente deben tenerse en cuenta. Por todo ello, el límite del volumen residual para una resección segura varía de un paciente a otro.

Se han establecido unos límites guía. En pacientes con un hígado sano, se indica la PVO cuando el volumen residual calculado es $\leq 20\%$ (el bisegmento lateral izquierdo -II y III- supone el 20% del volumen total en más del 75% de pacientes en ausencia de hipertrofia) (25). La quimioterapia preoperatoria repercute de forma negativa en la función hepática, por lo que se ha establecido la indicación de PVO en los pacientes que han recibido quimioterapia si el volumen residual calculado es $\leq 30\%$. En los pacientes con fibrosis o cirrosis hepática se indicará la PVO si el volumen residual es $\leq 40\%$ (26,27).

Para convertir en reseables metástasis que inicialmente eran irresecables, se ha promulgado el concepto de *downstaging* usando la quimioterapia sistémica. Con los nuevos regímenes de quimioterapia combinando 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino o irinotecan, se ha conseguido rescatar para la cirugía del 10 al 30 % de pacientes (28-30), y se prevé cifras mayores con los nuevos anticuerpos monoclonales (cetuximab y bevacizumab). Además las supervivencias a largo plazo conseguidas en estos pacientes son casi superponibles a las de los pacientes reseçados por primera intención (28,30).

La cirugía hepática debe ser realizada tan pronto como la enfermedad se convierta en reseable, sin prolongar la quimioterapia, ya que ésta no es inocua para el hígado. La progresión del tumor durante la administración de la quimioterapia neoadyuvante, debe ser considerada una contraindicación relativa a la resección, ya que se ha visto que es un factor desfavorable en el pronóstico (29).

Otras formas de aumentar la resección de las MH son la cirugía programada en dos tiempos (32) y la resección combinada con radiofrecuencia o criocirugía (33).

*En la actualidad se dispone de diferentes recursos que posibilitan que pacientes con metástasis inicialmente irresecables se conviertan en reseables, cumpliendo los principios de resección vigentes. **Nivel de evidencia 2b (Grado de recomendación B)***

Bibliografía

25. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002; 137: 675–80.
26. Azoulay D, Castaing D, Krissat J et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg* 2000; 232: 665-72.
27. Farges O, Belghiti J, Kianmanesh R et al. Portal vein embolization before right hepatectomy: prospective clinical trial. *Ann Surg* 2003; 237: 208-17.
28. 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: 644–57.
29. Adam R, Pascal G, Castaing D et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052–61.
30. Pozzo C, Basso M, Cassano A et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004; 15: 933–9.
31. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9243-9.
32. Adam R, Laurent A, Azoulay D et al. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000; 232: 777-85.
33. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1059-69.

¿TIENEN INDICACIÓN DE RESECCION QUIRURGICA LAS RECIDIVAS HEPATICAS ?

En pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa se presentará una recidiva de la enfermedad en alrededor del 60% de casos, de los cuales en un 20% se tratará exclusivamente de una recidiva hepática y subsidiaria de una segunda resección cumpliendo los mismos criterios de

indicación de la primera. El papel de las resecciones hepáticas repetidas por recurrencia de la enfermedad ha sido motivo de estudio en los últimos años por diferentes grupos de trabajo. Analizando los resultados de series controladas en las que se mantenían las indicaciones similares a las de la primera resección, se ha demostrado que la morbilidad y mortalidad quirúrgica (19-32% y 0-2% respectivamente) son comparables a la primera resección y se consigue una supervivencia media de entre 32 y 46 meses (34).

*Parece razonable considerar una reintervención en los pacientes con recidiva hepática de la enfermedad si cumplen los criterios seguidos en la indicación de la primera resección. **Nivel de evidencia 2a (Grado de recomendación B)***

Bibliografía

34. Bentrem DJ, Dematteo RP, Blumgart LH. Surgical therapy for metastatic disease to the liver. *Annu Rev Med* 2005; 56: 139-56.

CONCLUSIONES	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACION
El tratamiento de elección de las MH de CCR es la resección quirúrgica completa de las mismas.	1c	A
La indicación quirúrgica de las MH de CCR debe ser establecida por un equipo multidisciplinar, siendo una opción terapéutica con buenos resultados en unidades donde se cumplan los estándares de calidad actuales.	2a	B
Las MH de CCR se deben definir como resecables cuando se predice una resección R0 con un volumen del hígado remanente adecuado.	2a	B
El margen de resección menor de un centímetro no contraindica la resección.	2b	B
No se debe considerar una contraindicación absoluta para la resección hepática la presencia de enfermedad extrahepática.	2b	B
Existen recursos que permiten hacer resecables a pacientes que inicialmente no lo eran, cumpliendo los principios de resección aceptados.	2b	B
Las recidivas hepáticas tienen indicación quirúrgica si cumplen los criterios de indicación de la primera resección.	2a	B



ALGORITMO DE PACIENTES CON METASTASIS HEPATICAS

METASTASIS SINCRONICAS (resección oncológica del tumor primario y biopsia de las metástasis en la intervención, solo con duda diagnóstica)

QT neoadyuvante
(basada en esquemas con
OXALIPLATINO e
IRINOTECAN y no más
de 2 meses para no
demorar la resección y
no borrar las metástasis)

ESTUDIO DE EXTENSION:
- TC tóraco-abdomino-pélvico
- Valoración riesgo preoperatorio normal
(ECG, analítica completa, Rx tórax)
- CEA y CA 19.9
- PET Y RNM (no de forma sistemática)

REMITIR PARA VALORACION DE RESECCION QUIRURGICA O ESTRATEGIA A SEGUIR

(SI RESECABLE TRAS QT)

(SI NO RESECABLE TRAS QT)

CONTINUAR CON QT NEOADYUVANTE
(basada en esquemas con OXALIPLATINO / IRINOTECAN)

Reevaluación a los
3 meses para decidir
si resección.

RESECCION HEPATICA

En ocasiones será necesario recurrir a estrategias para aumentar la resecabilidad de las metástasis: Embolización portal, Resección en dos tiempos programada, Solicitud de volumetría hepática y Ablación local (radiofrecuencia) combinada con la resección. Estas estrategias serán estudiadas por la Unidad Hepática y las exploraciones/procedimientos necesarios se realizarán en el Hospital La Fe.