

Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas

Juan Figueras^a, Jaume Torras^a, Juan Martí-Rague^a, Carlos Valls^b, Emilio Ramos^a, Matilde Navarro^c, Antonio Rafecas^a, Laura Lladó^a, Teresa Serrano^d, David Pares^a y Juan Fabregat^a

^aServicio de Cirugía General y Digestiva. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^bInstitut de Diagnòstic per la Imatge. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^cInstitut Català d'Oncologia. Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL) Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^dServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitari de Bellvitge. Universitat de Barcelona. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

Resumen

Introducción. La cirugía es el mejor tratamiento para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. Sin embargo, la mitad de los pacientes presentará una recidiva.

Objetivos. Analizar la supervivencia del tratamiento quirúrgico de las recidivas tras el seguimiento intencionado de los pacientes operados de metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.

Material y métodos. Desde 1991 hasta 2002 hemos practicado 394 hepatectomías por metástasis hepáticas del cáncer colorrectal en 368 pacientes. El número, el tamaño y la invasión locorregional no se consideraron criterios de exclusión. En 26 pacientes se llevó a cabo una segunda resección y en 33 se realizó destrucción por radiofrecuencia de las metástasis hepáticas. Treinta enfermos fueron intervenidos de metástasis pulmonares.

Resultados. La mortalidad postoperatoria fue del 3%. La supervivencia actuarial a los 1, 3 y 5 años fue del 89, el 61 y el 40%, respectivamente. En el análisis multivariante, el valor de antígeno carcinoembrionario preoperatorio mayor de 50 ng/ml, la presencia de 4 o más metástasis hepáticas, la presentación sincrónica, la enfermedad extrahepática y la invasión del margen fueron factores predictivos de mortalidad independientes. La quimioterapia adyuvante mejoró significativamente la supervivencia. La supervivencia a 5 años de los pacientes operados de una recidiva hepática fue del 38%, mientras que la del tratamiento

con radiofrecuencia fue del 48% a los 3 años. La supervivencia tras la resección de metástasis pulmonares fue del 49% a los 4 años.

Conclusiones. El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, junto con un seguimiento intencionado y un tratamiento mediante cirugía o radiofrecuencia de las recidivas hepáticas, pulmonares y locorregionales, permite alcanzar una supervivencia excelente a largo plazo.

Palabras clave: Hepatectomía. Metástasis. Carcinoma colorrectal. Supervivencia. Quimioterapia. Radiofrecuencia.

SURGICAL RESECTION OF COLORECTAL LIVER METASTASES. TREATMENT OF RECURRENCES

Introduction. The optimal treatment for hepatic metastases (HM) from colorectal cancer (CRC) is surgery. However, half of all patients will present tumor recurrence after surgical resection.

Objectives. To establish the efficacy of treatment of recurrence after surgical resection of HM from CRC based on the results of survival.

Material and methods. From 1991 to 2002, we performed 394 hepatectomies in 368 patients for metastases from colorectal carcinoma. Neither number, size of the metastases nor locoregional invasion was considered to be exclusion criteria. In 26 patients a second hepatic resection was performed and 33 patients underwent thermal ablation with radiofrequency. In 30 patients surgical resection of pulmonary metastases was also performed.

Results. Postoperative mortality was 3%. Actuarial survival at 1, 3 and 5 years was 89%, 61% and 40% respectively. In the multivariate analysis independent factors of mortality were carcinoembryonic antigen (CEA) levels > 50 ng/ml, the presence of four or more metastases, synchronous presentation, extrahepatic

Correspondencia: Dr. J. Figueras Felip.
Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital Universitari de Bellvitge.
Feixa llarga, s/n.
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jfigueras@csb.scs.es

Manuscrito recibido el 23-1-2004 y aceptado el 17-5-2004.

disease, and invasion of the resection margin. Adjuvant chemotherapy significantly improved survival. Five-year survival after surgical resection among patients with hepatic recurrence was 38%, while survival after thermal ablation of liver recurrences was 48% at 3 years. The 4-year survival rate of patients with surgical resection of pulmonary metastases was 49%.

Conclusions. Resection of colorectal metastases associated with systematic follow-up, and surgical rescue of hepatic, pulmonary and locoregional recurrences with curative intent achieves excellent long-term survival.

Key words: *Hepatectomy. Metastases. Colorectal carcinoma. Survival. Chemotherapy. Radiofrequency.*

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa, por su frecuencia, el cuarto lugar entre los tumores malignos que se diagnostican en el mundo, y representan un 8,9% de todos ellos¹. En nuestro medio, el cáncer de colon y recto es el tercero más frecuente en el varón, después del cáncer de pulmón y de próstata, y en la mujer, después del de mama. Su incidencia para cada sexo fue, respectivamente, del 9,1 y el 7,7% de todos los tumores que se diagnosticaron durante 1997 en nuestro centro². Del 20 al 30% de los pacientes a los que se diagnostica de un CCR presentan metástasis hepáticas (MH) en el momento del diagnóstico^{3,4} y, entre los pacientes sin enfermedad a distancia que se tratan mediante una resección quirúrgica del CCR, el 50% presentará MH durante el seguimiento⁵.

No se ha realizado ningún estudio aleatorizado que permita comparar los resultados de la cirugía de las MH con los de otros tratamientos o incluso con la abstención terapéutica. Sin embargo, estudios observacionales previos han demostrado que en los pacientes con MH de CCR dejados a su libre evolución la supervivencia a los 3 años es sólo del 17% y que muy pocos están vivos después de transcurridos más de 5 años desde el diagnóstico⁶⁻⁸.

La extirpación quirúrgica de las MH en pacientes seleccionados obtiene una supervivencia del 25 al 40% a los 5 años^{9,10} pero, como ya se ha mencionado anteriormente, la mitad de estos pacientes presentará una recidiva después de la cirugía, que en la mayoría de casos se producirá durante los primeros 2 años¹¹. Para mejorar los resultados y evitar la cirugía a quien tiene pocas posibilidades de beneficiarse de ésta, se han realizado numerosos estudios retrospectivos que tratan de detectar factores con valor pronóstico y establecer sistemas de puntuación que faciliten una mejor selección de los pacientes¹¹⁻¹³. Como consecuencia de esta selección estricta, se calcula que solamente en un 20% de los pacientes se podrá realizar una resección con intención curativa¹⁴.

Los tratamientos de destrucción o necrosis térmica tumoral local (mal llamados de termoablación) son bien tolerados por los pacientes y son efectivos para la destrucción de tumores hepáticos primarios y secundarios. No obstante, en la actualidad, no existe ningún estudio que demuestre claramente los beneficios en cuanto a la supervivencia¹⁵⁻¹⁷.

La utilización de los nuevos quimioterápicos en el tratamiento de MH irresecables ha logrado un aumento espectacular en el índice de respuesta objetiva, que es superior al 50%, así como una prolongación de la mediana de supervivencia hasta 16-20 meses¹⁸⁻²¹. Asimismo, el empleo de estos regímenes de quimioterapia más eficaces, junto con el desarrollo de la técnica quirúrgica, ha permitido aumentar el índice de resecabilidad, al convertir en resecables lesiones metastásicas que inicialmente no lo eran y lograr, además, unos resultados de supervivencia similares a los obtenidos en pacientes con MH resecables en el momento del diagnóstico^{5,22,23}.

En nuestro centro hemos aplicado, desde hace más de 10 años, una política agresiva en cuanto a la indicación quirúrgica en el tratamiento de las MH de CCR y en el seguimiento intencionado de las recidivas. Actualmente disponemos de una amplia experiencia en el tratamiento quirúrgico y local de las recidivas hepáticas, locorregionales y pulmonares. Por otra parte, la recogida prospectiva y sistemática de los datos y variables de dicha serie que hemos llevado a cabo a lo largo de estos años la convierte en un buen instrumento para analizar en ella las cuestiones antes planteadas. Nuestro objetivo es analizar el índice de recidiva tras el seguimiento intencionado de los pacientes operados de MH de CCR y estudiar los resultados del tratamiento quirúrgico u otros procedimientos terapéuticos de las recidivas mediante el análisis de la supervivencia.

Pacientes y métodos

Entre enero de 1991 y diciembre de 2002 se resecaron quirúrgicamente en nuestra unidad de cirugía hepática 369 pacientes con metástasis hepáticas de CCR, sincrónicas o metacrónicas. Un enfermo se excluyó del estudio, por haberse perdido su seguimiento a los 6 meses de la intervención, momento en el que se encontraba libre de enfermedad. Por tanto, el análisis estadístico se realizó con 368 pacientes restantes que fueron sometidos a 394 resecciones hepáticas.

Una vez descartada la existencia de contraindicaciones para la cirugía mayor, así como de enfermedad tumoral diseminada, el único criterio empleado en la selección de enfermos fue el convencimiento de que era posible lograr la extirpación completa de toda la enfermedad tumoral hepática y extrahepática detectable. No se aplicaron criterios de exclusión basados en el número y el tamaño de las metástasis o en la presencia de invasión locoregional.

Las técnicas de imagen utilizadas en el estudio preoperatorio fueron: la TC portografía arterial (portoscan) hasta septiembre de 1996 y desde entonces la tomografía computarizada (TC) helicoidal bifásica (fases portal y de equilibrio). Las características técnicas y los resultados de sensibilidad y especificidad que pueden obtenerse con ambos métodos se han publicado recientemente^{24,25}. En los pacientes con antecedentes de reacciones adversas graves al contraste yodado, o con esteatosis hepática, el estudio se realizó mediante resonancia magnética (RM).

La presencia de enfermedad diseminada en tórax y abdomen se descartó mediante TC torácica y pelviana. Asimismo, se realizó una colonoscopia total en caso de que ésta no se hubiera practicado en los últimos 6 meses. El informe histológico de la pieza quirúrgica del tumor primario se revisó con la intención de confirmar la idoneidad de dicha resección. Finalmente, se practicaron determinaciones de bioquímica general y hepática, así como de los valores de los marcadores tumorales para el CCR (CEA y CA 19.9) y estudio de coagulación.

La decisión quirúrgica se tomó de forma consensuada en una sesión, con periodicidad de 2 veces por semana, en la que participan radiólogos especializados, oncólogos y cirujanos. En los casos en los que la enfermedad hepática se consideró irresecable por imposibilidad de obtener un margen de tejido sano, se indicó quimioterapia neoadyuvante, con el objeto de lograr una reducción de la masa tumoral que hiciera posible una cirugía radical. En los pacientes resecables con elevado riesgo de presentar una insuficiencia hepática postoperatoria, como consecuencia de una resección amplia, se indicó

una embolización portal preoperatoria (EPO) con la finalidad de lograr una hipertrofia del hígado remanente antes de la intervención²³. Los criterios que se utilizaron para indicar EPO fueron cuando el parénquima remanente medido, mediante volumetría, en gramos, era inferior al 0,6% del peso corporal, otros factores que se tuvieron en cuenta a la hora de indicar EPO fueron la existencia de esteatosis marcada según TC o RM y la realización de quimioterapia neoadyuvante. Asimismo, se realizó quimioterapia neoadyuvante ante la concurrencia de varios factores de mal pronóstico^{5,22}. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado antes de la cirugía.

Los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas fueron considerados para cirugía simultánea colorrectal y hepática. En los pacientes que presentaban metástasis pulmonares asociadas a las hepáticas, se practicó primero la resección del hígado seguida de la pulmonar tras 2-3 ciclos de quimioterapia, siempre y cuando ambas fueran resecables.

Durante la laparotomía, antes de decidir la resección, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal. La extensión de la enfermedad hepática se estudió mediante palpación bimanual del hígado y la ecografía intraoperatoria con sonda multifrecuencia de 5 a 7,5 MHz (SSD-1100; ALOKA, Tokio, Japón, hasta junio de 2002 y posteriormente con el Hawk Ultrasound Scanner Type 2102 BK Medical, Herlev, Dinamarca). Todas las intervenciones se realizaron bajo la supervisión directa del mismo cirujano. Tras el alta hospitalaria, se recomendó la instauración de quimioterapia adyuvante en todos los casos.

En todos los pacientes se realizó un seguimiento intencionado por un cirujano y un oncólogo, con la finalidad de detectar lo más precozmente la recidiva y proceder a su tratamiento. El seguimiento consistió en una exploración clínica cada 6 meses en las consultas externas, y en caso de no acudir a la cita fijada, se realizó un contacto telefónico con el oncólogo y el paciente. En cada visita se realizaron pruebas de función hepática, se determinaron los valores de CEA y CA 19.9, se llevó a cabo una TC abdominopélvica helicoidal y se practicó una radiografía simple de tórax. Asimismo, cada 1 o 2 años se realizó control endoscópico del colon.

Tras el diagnóstico de una recidiva hepática se indicó una segunda resección, siempre que fuera técnicamente posible su extirpación completa y se hubiera descartado la presencia de enfermedad extrahepática mediante TC torácica y abdominal. Cuando se consideró imposible efectuar una segunda resección de la recidiva hepática, y en algunos pacientes con enfermedad multinodular bilobular, se indicó la destrucción local mediante radiofrecuencia (Radionics, Cool Tip, Tyco, Gent, Bélgica). Ante el diagnóstico de lesiones pulmonares metastásicas, se valoró siempre las posibilidades de resección de manera consensuada con los cirujanos torácicos. La misma actitud agresiva se adoptó frente a las recidivas locorreccionales o anastomóticas.

Análisis estadístico

Los datos demográficos de los pacientes, la estadificación del tumor primario, las variables perioperatorias, la evolución postoperatoria, así como las características de la quimioterapia empleada antes o después de la intervención

se introdujeron de manera prospectiva al alta del paciente en una base de datos informatizada. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en forma de media \pm desviación estándar o mediante la mediana y el rango si no siguieron una distribución normal. Para la comparación de frecuencias se aplicó el test de la χ^2 . Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier y para realizar comparaciones entre ellas se empleó la prueba de los rangos logarítmicos. Para el cálculo de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, se consideró el tiempo transcurrido desde la fecha de la resección hepática hasta el fallecimiento del paciente (para la supervivencia global) o hasta la recidiva de la enfermedad (para la supervivencia libre de neoplasia). La supervivencia de los pacientes sometidos a una resección pulmonar, a una segunda hepatectomía o destrucción por radiofrecuencia (RF) por recidiva se calculó a partir del momento en que se realizó una u otra de estas intervenciones. En el análisis de la supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante, se excluyó a aquellos que habían sobrevivido menos de 6 meses, con la intención de asegurar que todos los pacientes analizados habían tenido la oportunidad de recibir quimioterapia durante 6 meses. El análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad y recidiva se realizó utilizando la prueba de los riesgos proporcionales de Cox.

Resultados

Características de los pacientes

La edad media fue de 61 ± 10 años (rango, 32-84). Hubo predominio de varones respecto a mujeres (el 65 frente al 35%). El tumor primario se localizó en el colon en 232 casos (63%) y en el recto en 136 (37%). El estadio del tumor colorrectal, según la clasificación de Dukes, fue: A en 7 casos (2%), B en 133 (36%) y C en 228 (62%). La presentación de la enfermedad metastásica fue metacrónica en la mayoría de los pacientes 223 (61%). En 145 casos (39%) las metástasis se descubrieron al mismo tiempo que el tumor primario. El valor de CEA prehepatectomía fue normal en 109 casos (30%), y fue mayor de

TABLA 1. Factores pronósticos preoperatorios de supervivencia. Análisis univariante de Kaplan-Meier

Parámetros	Casos n (%)	Vivos n (%)	Supervivencia actuarial (meses)				p
			12	24	36	60	
CEA \leq 5	109 (30)	78 (64)	89	75	68	43	0,02
CEA 5-50	243 (66)	162 (67)	93	75	63	45	
CEA > 50 ng/ml	16 (4)	30 (45)	77	60	47	24	
\geq 4 nódulos	77 (21)	39 (50)	77	48	37	24	< 0,001
< 4 nódulos	291 (79)	190 (65)	92	78	68	43	
Bilobulares	131 (36)	79 (60)	84	64	52	32	0,02
Unilobulares	237 (64)	150 (63)	91	78	67	43	
Sincrónicas	145 (39)	87 (60)	86	65	53	41	0,04
Metacrónicas	223 (61)	142 (64)	91	78	69	40	
MH < 5 cm	265 (72)	164 (62)	90	71	62	37	0,55
MH \geq 5 cm	103 (38)	66 (64)	85	75	63	44	
Con enfermedad extrahepática	51 (14)	23 (45)	81	54	42	8	0,004
Sin enfermedad extrahepática	317 (86)	206 (65)	90	75	66	45	

p: comparación mediante la prueba de los rangos logarítmicos; CEA: antígeno carcinoembrionario; MH: metástasis hepáticas.

TABLA 2. Factores pronósticos peroperatorios y postoperatorios de supervivencia. Análisis univariante

Parámetros	Casos n (%)	Vivos n (%)	Supervivencia actuarial (meses)				p
			12	24	36	60	
Con QT neoadyuvante	66 (18)	36 (55)	88	57	47	39	0,31
Sin QT neoadyuvante	302 (82)	192 (64)	87	75	60	32	
Con invasión margen	52 (14)	30 (58)	78	56	36	18	0,003
Sin invasión margen	316 (86)	199 (63)	91	76	66	42	
Con transfusión	74 (20)	30 (41)	81	70	44	22	0,004
Sin transfusión	294 (80)	199 (68)	91	74	68	46	
Primera resección	342 (93)	217 (62)	89	73	63	40	0,29
Segunda resección	26 (7)	12 (46)	92	66	53	38	
Con QT adyuvante*	187 (62)	132 (71)	97	84	74	50	0,001
Sin QT adyuvante	113 (38)	54 (48)	92	67	55	33	

*Calculada sobre los pacientes con un seguimiento mayor de 6 meses.
p: comparación mediante la prueba de los rangos logarítmicos; QT: quimioterapia.

5 ng/ml en 243 (66%) y mayor de 50 ng/ml en 16 pacientes (4%) (tabla 1). En 16 casos era desconocido (4%). En 175 casos (48%) la metástasis hepática fue única, mientras que en 77 pacientes (21%) el número de nódulos era mayor o igual a 4 (tabla 1). La media del número de metástasis fue de $2,3 \pm 2$ (rango 1-12). A pesar del estudio ecográfico peroperatorio y una técnica quirúrgica meticulosa, el estudio histológico posterior demostró invasión del margen de resección en 52 casos (14%) (tabla 2).

Enfermedad extrahepática

Cincuenta y un pacientes (14%) presentaban enfermedad extrahepática en el momento de la hepatectomía (tabla 1). En la mayoría ($n = 16$) se trataba de metástasis pulmonares. Once pacientes presentaban infiltración limitada del diafragma. En 5 pacientes se apreciaron adenopatías tumorales en hilio hepático, en otros 4, una recidiva peritoneal localizada y en 15 se diagnosticó una recidiva locorregional del tumor primario. En todos los pacientes con enfermedad extrahepática intraabdominal se pudo practicar su exéresis. En los pacientes con metástasis pulmonares simultáneas, se realizó una resección pulmonar 3 meses después de la hepatectomía, excepto en 3 casos, en los que no fue posible debido a su mal estado general o a causa de complicaciones postoperatorias de la hepatectomía.

Índice de resecabilidad

Durante el período de estudio, se practicaron 438 laparotomías exploratorias por metástasis hepáticas de CCR con intención curativa. En 44 casos la exploración quirúrgica evidenció enfermedad irresecable (por carcinomatosis peritoneal, enfermedad extrahepática irresecable o metástasis irresecables). Finalmente, se practicaron 394 resecciones hepáticas en 368 pacientes. Por tanto, el índice de resecabilidad fue del 90% (394/438).

Resultados perioperatorios

La mortalidad postoperatoria en los primeros 30 días fue del 3% (11 pacientes). Cuatro pacientes fallecieron

por insuficiencia hepática, 2 por neumonía intrahospitalaria y los restantes por sepsis urinaria, embolia pulmonar, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y peritonitis por dehiscencia de sutura de la anastomosis cólica simultánea a la hepatectomía.

La mediana de estancia postoperatoria fue de 8 días (rango, 1-58). De las 394 resecciones hepáticas, 262 (66%) no presentaron ninguna complicación. La aparición de fístula biliar en 30 casos (8%) y la infección incisional superficial en 27 pacientes (7%) fueron las complicaciones más frecuentes seguidas por la insuficiencia hepática clínica en 26 casos (7%), la colección intraabdominal en 23 pacientes (6%) y la neumonía en 5 casos (1%). En 44 enfermos (11%) se produjeron otras complicaciones menores. Diez pacientes precisaron una reintervención (3%), 3 de ellos por hemorragia.

En 223 casos la resección hepática incluyó 3 o más segmentos, lo que supone una hepatectomía mayor (57%). Durante la hepatectomía se utilizaron las técnicas habituales de pinzamiento vascular. Setenta y cuatro pacientes (20%) precisaron transfusión de sangre autóloga (tabla 2). En 294 intervenciones (80%) no se realizó ningún tipo de transfusión.

Recidiva y supervivencia

Sólo hubo un paciente con un seguimiento perdido mayor de 6 meses, que se ha excluido del análisis de supervivencia (tal como se menciona en el apartado "Material y métodos"). Tras un seguimiento medio de 27 meses y una mediana de 22 meses, 188 pacientes presentaron recidiva de la enfermedad (52%). La recidiva se localizó en hígado en 116 pacientes (32%). En 35 casos se trataba de recidiva hepática exclusivamente, y 26 de estos enfermos fueron rescatados con una segunda o tercera resección hepática (22%). En 33 pacientes se practicó destrucción por RF de 57 nódulos tumorales. Noventa y tres pacientes presentaron metástasis pulmonares antes o después de la hepatectomía (25%). En 38 casos el pulmón era el único lugar de recidiva y en 30 de estos pacientes la recidiva pulmonar fue resecada (30/93 [32%]). La recidiva fue locorregional del tumor primario en 63 pacientes (17%), y ésta puede extirparse en una segunda intervención en 21 casos sobre 22 recidivas locorregionales exclusivas. Cua-

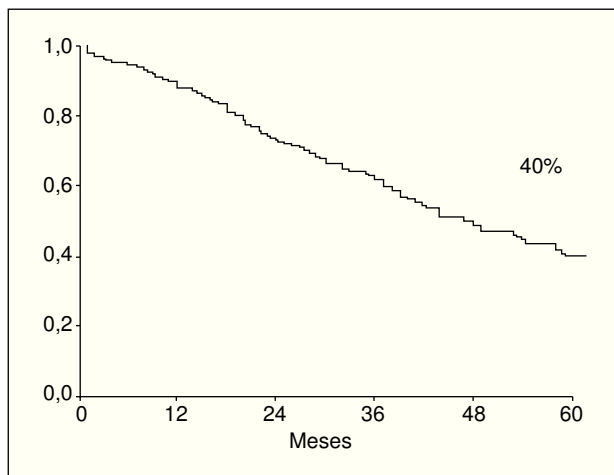


Fig. 1. Supervivencia actuarial global, según el método de Kaplan-Meier, de 368 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas.

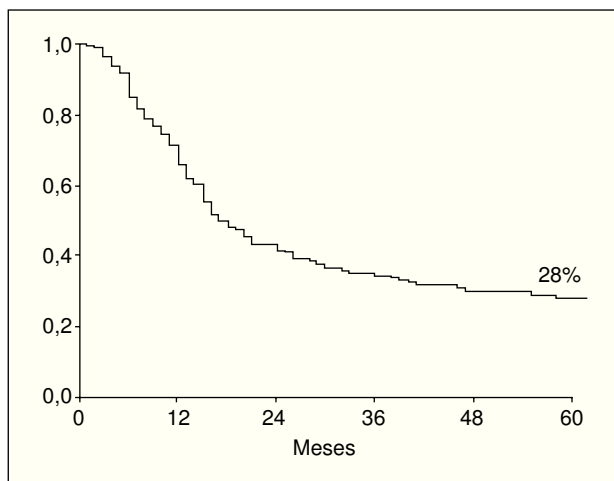


Fig. 2. Supervivencia libre de enfermedad global, según el método de Kaplan-Meier, de 368 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas.

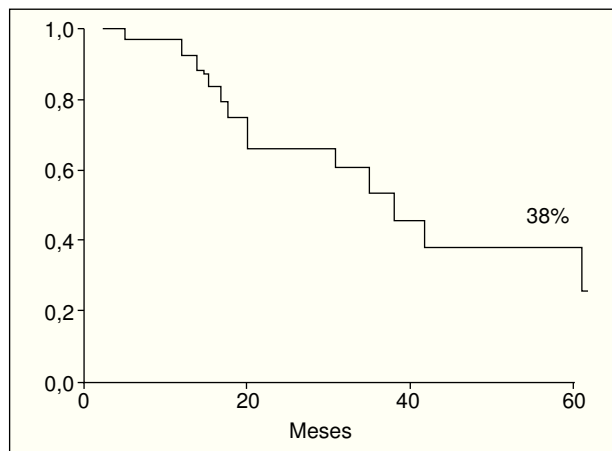


Fig. 3. Supervivencia actuarial, según el método de Kaplan-Meier, de los pacientes intervenidos por segunda vez de recidiva de metástasis hepática. La supervivencia está calculada desde la segunda intervención.

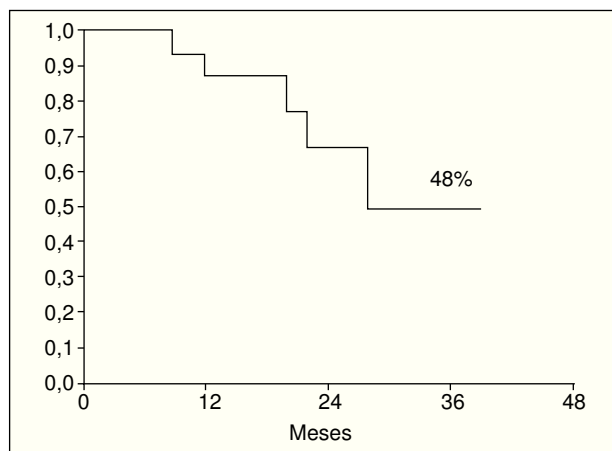


Fig. 4. Supervivencia actuarial, según el método de Kaplan-Meier, de los pacientes tratados con radiofrecuencia (RF) por recidiva o metástasis hepáticas bilaterales. La supervivencia está calculada desde el tratamiento con RF.

renta y ocho pacientes (13%) presentaron recidiva en otras localizaciones. Un total de 93 (25%) pacientes presentaron recidiva en más de una localización.

La supervivencia media fue de 57 ± 4 meses y la mediana, de 47 meses. La supervivencia actuarial global a 1, 3 y 5 años fue del 89, el 61 y el 40%, respectivamente (fig. 1). La supervivencia actuarial libre de enfermedad para los mismos períodos fue del 71, el 34 y el 26% (fig. 2). La supervivencia a 5 años de los pacientes operados de una recidiva hepática, calculada desde la segunda hepatectomía, fue del 38% (fig. 3). Los 33 pacientes que se beneficiaron de destrucción local por RF forman un grupo heterogéneo. Esta terapéutica se indicó en el tratamiento de MH bilobulares después de efectuar una hepatectomía mayor contralateral en 16 pacientes (48%), en 13 casos (40%) de recidiva hepática irresecable y en 4 (12%) casos por otros motivos. En todos los casos excepto en 3 pacientes se efectuó mediante laparotomía, y

se logró una supervivencia del 48% tras un seguimiento máximo de 40 meses (fig. 4). La supervivencia calculada a partir de la fecha de la resección de las metástasis pulmonares fue del 49% a los 42 meses (fig. 5).

Factores preoperatorios predictivos de supervivencia. Análisis univariante

Los resultados del análisis univariante de factores pronósticos preoperatorios se presentan resumidos en la tabla 1. Los valores de CEA > 50 ng/ml, la presencia de metástasis múltiples, la bilobularidad, la presentación sincrónica de las MH y el CCR y la presencia de enfermedad extrahepática resecable resultaron ser factores predictivos de mala evolución. Un valor de CEA > 5 ng/ml, o el tamaño de la metástasis de mayor diámetro no tuvieron influencia en la evolución a largo plazo.

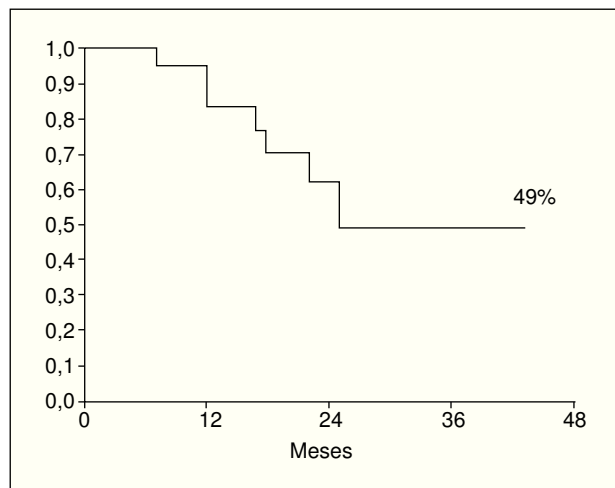


Fig. 5. Supervivencia actuarial, según el método de Kaplan-Meier, de los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas y posteriormente de metástasis pulmonares. La supervivencia está calculada desde la cirugía pulmonar.

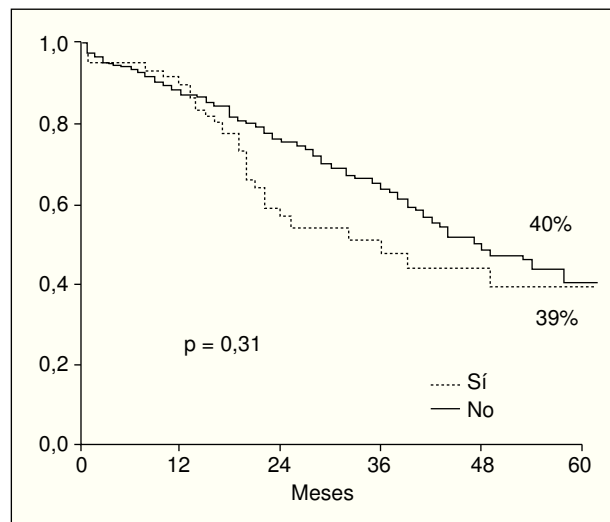


Fig. 6. Supervivencia actuarial, según el método de Kaplan-Meier, de los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas que recibieron quimioterapia neoadyuvante preoperatoria ($n = 66$) y de los que fueron operados inicialmente ($n = 302$). Prueba de los rangos logarítmicos: $p = 0,31$.

Factores perioperatorios y postoperatorios predictivos de supervivencia. Análisis univariante

Uno de los factores que más influyeron en la evolución a largo plazo fue la presencia de margen de resección hepática invadido (tabla 2). No se demostraron, en cambio diferencias en la evolución de los pacientes a los que se había practicado una segunda resección. Los pacientes que recibieron transfusión durante la intervención presentaron peor pronóstico (tabla 2).

Quimioterapia preoperatoria y postoperatoria

En 66 pacientes se indicó QT antes de la resección hepática (QT neoadyuvante) por uno o varios de los siguientes motivos. En 23 casos porque los estudios de imagen preoperatorios sugerían que las MH eran irresecables, en 19 casos porque se trataba de grandes tumores (diámetro > 5 cm), 22 pacientes presentaban múltiples lesiones bilobulares (más de 4 MH), y finalmente en 42 casos se diagnosticaron a la vez que el tumor primario y no se consideró adecuada la exéresis combinada. Las pautas de QT empleadas fueron: oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico¹⁸ en 31 pacientes (47%); irinotecan, 5-fluorouracilo y ácido folínico¹⁹ en 18 pacientes, y otras combinaciones en 17 pacientes. La supervivencia a los 60 meses de este grupo de pacientes de mal pronóstico no fue diferente del resto (39%) (tabla 2 y fig. 6).

Ciento ochenta y siete pacientes recibieron quimioterapia postoperatoria (62%) tras la resección macroscópica curativa de las MH. Los regímenes de QT empleados fueron: 5-fluorouracilo en 119 pacientes (64%); 5-fluorouracilo combinado con irinotecan¹⁹ en 35 casos (19%); 5-fluorouracilo combinado con oxaliplatino¹⁸ en 22 pacientes (12%), u otros fármacos^{20,21} en 10 casos (5%). La supervivencia de este grupo que recibió quimioterapia

con intención curativa después de la resección hepática fue del 50% a los 60 meses (tabla 2).

Análisis multivariante

En el estudio multivariante mediante la regresión de Cox, realizado para la detección de factores con valor pronóstico en cuanto a la supervivencia, se introdujeron como covariantes todas las variables que resultaron significativas en el análisis univariante de supervivencia realizado mediante el método de Kaplan-Meier y el test de rangos logarítmicos. También se incluyeron algunas variables que de manera constante han resultado significativas en otros estudios (diámetro > 5 cm y quimioterapia neoadyuvante). Finalmente, en el modelo multivariante sólo se mantuvieron como independientes el valor de CEA > 50 ng/l prehepatectomía, el número de nódulos, el tipo de metástasis (sincrónica frente a metacrónica), la presencia de enfermedad extrahepática, la invasión del margen de resección y la administración de quimioterapia adyuvante a la resección hepática. La bilobularidad, el diámetro tumoral, la transfusión y la quimioterapia neoadyuvante no resultaron ser factores predictivos independientes (tabla 3).

Discusión

La experiencia reciente en resección de metástasis hepáticas de CCR demuestra que la cirugía es un tratamiento eficaz y con pocas complicaciones^{9,10,12-14,24}. A pesar de ello, hasta un 50% de los pacientes intervenidos presentarán recidiva de la enfermedad en el remanente hepático o en otras localizaciones^{9,10,14}.

Son muchos los estudios retrospectivos que han tratado de identificar factores pronósticos de recidiva y de su

TABLA 3. Factores pronósticos. Análisis multivariante (regresión de COX)

Parámetros	RRc (IC del 95%)	p	RRa (IC del 95%)	p
CEA > 50 ng/ml	1,70 (1,16-2,59)	0,006	2,08 (1,35-3,22)	0,001
MH ≥ 4	2,29 (1,57-3,34)	< 0,001	3,21 (1,93-5,33)	< 0,001
Bilobularidad	1,47 (1,04-2,08)	0,028	0,69 (0,43-1,11)	0,124
MH sincrónicas	1,40 (1,00-1,97)	0,049	1,74 (1,16-2,63)	0,008
MH diámetro > 5 cm	0,89 (0,61-1,30)	0,56	0,79 (0,51-1,23)	0,297
Enfermedad extrahepática	2,07 (1,36-3,14)	0,01	2,01 (1,22-3,31)	0,006
QT neoadyuvante	1,36 (0,90-2,05)	0,13	0,73 (0,44-1,21)	0,217
Invasión de margen	1,97 (1,23-3,13)	0,004	2,00 (1,19-3,36)	0,008
Transfusión peroperatoria	1,67 (1,17-2,40)	0,005	1,42 (0,94-2,14)	0,096
QT adyuvante	0,45 (0,31-0,63)	< 0,001	0,32 (0,21-0,47)	< 0,001

CEA: antígeno carcinoembrionario; MH ≥ 4: presencia de 4 o más metástasis; QT neoadyuvante: quimioterapia preoperatoria con intención de hacer resecables las metástasis; QT adyuvante: quimioterapia postoperatoria tras la resección con intención curativa de las metástasis.

pervivencia tras la resección de MH de CCR^{8-14,24}. El presente trabajo confirma la importancia de algunos de ellos. La presencia de 4 o más nódulos, la afección bilobular, la presentación sincrónica, la existencia de enfermedad extrahepática resecable, el valor de CEA preoperatorio y la afección del margen de resección quirúrgico han resultado ser factores predictivos de peor supervivencia (tabla 3). La presencia de alguno de ellos en un paciente determinado es suficiente, en opinión de algunos autores¹¹, para descartar la indicación de cirugía.

Con los conocimientos actuales puede concluirse que la mejor indicación para la resección hepática la constituyen los pacientes que reúnen las siguientes características: MH únicas o en número inferior a 4 de pequeño tamaño, ausencia de enfermedad extrahepática, existencia de un intervalo libre de enfermedad entre la intervención del tumor primario y el diagnóstico de la afección hepática, valor de CEA normal o discretamente elevado, la situación unilobular que permita realizar la extirpación mediante una hepatectomía simple con el suficiente remanente hepático y que presenten un riesgo quirúrgico aceptablemente bajo. En este grupo de pacientes, la cirugía como tratamiento aislado obtiene unos resultados excelentes con supervivencias del 40% a los 5 años^{5,9,10,14,22}. La correcta identificación de estos pacientes requiere una buena estadificación preoperatoria^{25,26}, así como una evaluación intraoperatoria basada en la ecografía²⁷. La ecografía intraoperatoria puede ofrecer datos complementarios en el 35-89% de los pacientes y alterar la planificación preoperatoria entre el 10 y el 42% de los casos^{26,28,29}. Dada la actual inexistencia de otras alternativas terapéuticas con posibilidades curativas, pensamos que la hepatectomía debe considerarse también en otros pacientes, siempre y cuando sea posible la resección de toda la enfermedad tumoral hepática y extrahepática, con la condición de que la mortalidad y morbilidad sean bajas⁹.

Afortunadamente, en los últimos años las expectativas de los pacientes con MH de CCR han mejorado gracias a la disponibilidad de fármacos más potentes capaces de inducir respuesta en más del 50% de las MH¹⁸⁻²¹. En nuestro estudio, la supervivencia del grupo de 66 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante previa a la resección hepática no es distinta de la de los pacientes en los que se indicó cirugía de manera inmediata, y ello a pesar de que los enfermos del grupo que recibió quimio-

terapia preoperatoria presentaban lesiones consideradas irresecables y con diversos factores de mal pronóstico (fig. 6). Por tanto, a la espera de estudios aleatorizados que obtengan conclusiones definitivas, consideramos que si el paciente presenta lesiones irresecables por imposibilidad de obtener margen sano o varios factores de riesgo de recidiva, debería valorarse la indicación de quimioterapia neoadyuvante con objeto de reducir la masa tumoral, lo que puede convertir en resecables a pacientes irresecables, así como para disminuir el riesgo de recidiva después de la resección^{5,9,10,14,22}.

La mayoría de los estudios sobre resección de metástasis hepáticas de CCR incluyen sólo a pacientes sin enfermedad extrahepática³⁰. En la presente serie un 14% de los pacientes presentaba enfermedad extrahepática considerada como resecable preoperatoriamente (tabla 1). La supervivencia a 5 años de este grupo fue sólo del 8%. Ante estos resultados, el diagnóstico preoperatorio de enfermedad extrahepática en ciertas localizaciones como los ganglios del hilio hepático o del tronco celiaco, y especialmente cuando los estudios preoperatorios hacen prever que la resección no será completa, puede representar una contraindicación para la hepatectomía. No obstante, en el caso de otras localizaciones de enfermedad extrahepática como puede ser el pulmón, está indicada una actitud quirúrgica agresiva, ya que puede obtenerse una excelente supervivencia después de la resección de las MP en pacientes seleccionados (fig. 5).

La realización simultánea de resecciones hepática y cólica no influyó en la supervivencia a largo plazo (datos no mostrados). No obstante, la morbilidad postoperatoria y la estancia hospitalaria de estos pacientes fueron significativamente mayores. Uno de los fallecimientos se relacionó directamente con una dehiscencia anastomótica. Consideramos que la cirugía simultánea es una alternativa a tener en cuenta, siempre que los pacientes sean escogidos cuidadosamente.

El seguimiento intencionado de los pacientes tras la resección curativa mediante CEA, radiografía simple de tórax y TC abdominal permite una detección temprana de la mayoría de recidivas tras la resección de las metástasis hepáticas. Otras pruebas como la colonoscopia, la TC de tórax, la RM y la tomografía por emisión de positrones (PET) deben reservarse para el diagnóstico diferencial cuando se sospecha recidiva y las pruebas más sencillas son negativas o equívocas³⁰. El segui-

to intencionado es rentable desde el punto de vista de supervivencia porque permite el rescate del 17 al 33% de los pacientes con recidiva, según la localización. La supervivencia tras la resección de la recidiva obtiene cifras de supervivencia similares a las del primer tratamiento quirúrgico de las MH.

También desde el punto de vista quirúrgico, las nuevas técnicas de destrucción o necrosis mediante frío o calor¹⁵⁻¹⁷ han supuesto nuevas posibilidades terapéuticas para estos pacientes. La que más se ha difundido en nuestro medio es la destrucción por RF, por el menor coste del utillaje, el menor diámetro de la aguja y la facilidad para su aplicación percutánea. Las indicaciones más aceptadas de la destrucción por RF son tumores de diámetro inferior a 3 cm y en número limitado (hasta 3 nódulos). En nuestra serie hemos utilizado la RF en 33 pacientes, y hemos obtenido una supervivencia del 48% a los 40 meses, lo que resulta alentador si tenemos en cuenta que se trataba de recidivas irresecables y en pacientes con MH bilaterales multinodulares (fig. 4).

Los resultados de este estudio sugieren que la quimioterapia adyuvante postoperatoria puede ser beneficiosa para prolongar la supervivencia tras la cirugía con intención curativa de las MH. Sin embargo, son necesarios estudios aleatorizados que lo demuestren de manera inequívoca³¹.

En resumen, la estrategia para un tratamiento eficaz y eficiente de las MH de CCR debe estar basada en los siguientes puntos: un seguimiento estricto de los pacientes intervenidos por un CCR, una indicación quirúrgica juiciosa en los pacientes sin factores de riesgo, la administración de quimioterapia neoadyuvante en los pacientes irresecables, la realización de nuevas resecciones hepáticas si es posible o de radiofrecuencia en las recidivas hepáticas y la resección de metástasis pulmonares, siempre que la enfermedad primaria esté controlada y su número sea limitado.

Bibliografía

- Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18:3586-8.
- Instituto Catalán de Oncología. Registro hospitalario de tumores. Barcelona: Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge, 1997.
- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
- Oxley EM, Ellis H. Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. *Br J Surg* 1969;56:149-54.
- Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2001;8:347-53.
- Wagner JS, Adson MA, Van heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502-8.
- Wood CB, Gillis CR, Blumgart LH. A retrospective study of the natural history of patients with liver metastases from colorectal cancer. *Clin Oncol* 1976;2:285-8.
- Huges K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for colorectal cancer metastatic to the liver. Optimizing the results of treatment. *Surg Clin North Am* 1989;69:330-59.
- Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001;88:980-5.
- Fong Y, Cohen A, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997;15:938-46.
- Fortner JG, Silva JS, Cox EB, Golbey RB, Gallowitz H, MacLean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984;199:306-16.
- Nordlinger B, Guiget M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachelier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Françaises de Chirurgie. Cancer* 1996;77:1254-64.
- 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* 2000;231:743-51.
- Steele G Jr, Bleday R, Mayer RJ, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver. *Gastrointestinal Tumor Study Group Protocol 6584. Clin Oncol* 1991;9:1105-12.
- Solbiati L, Livraghi T, Golberg SN, Ierace T, Meloni F, Dellanoce M, et al. Percutaneous radio-frequency ablation of hepatic metastases from colorectal cancer: long-term results in 117 patients. *Radiology* 2001;221:159-66.
- Hewitt PM, Derryhouse SJ, Zhao J, Morris DL. Multiple bilobar liver metastases. Cryotherapy for residual lesions after liver resection. *J Surg Oncol* 1998;67:112-6.
- Adam R, Majno P, Castaing D, Giovannardi R, Bismuth E. Treatment of irresectable liver tumors by percutaneous cryosurgery. *Br J Surg* 1998;133:1011-5.
- De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2938-47.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. N Engl J Med* 2000;343:905-14.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kupermine M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001;19:2282-92.
- Pazdur R, Vincent M. Raltitrexed (Tomudex) versus 5-fluorouracil and leucovorin (5-FU + LV) in patients with advanced colorectal cancer (ACC): results of a randomized, multicenter, North American trial. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 1997 [abstract 801]*.
- Giachetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kustlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10:663-9.
- Imamura H, Shimada R, Kubota M, Matsuyama Y, Nakayama A, Miyagawa S, et al. Preoperative portal vein embolization: an audit of 84 patients. *Hepatology* 1999;29:1099-105.
- Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Col Surg* 1999;189:291-9.
- Valls C, López E, Guma A, Gil M, Sánchez A, Andia E, et al. Helical CT versus CTAP in the detection of liver metastases from colorectal carcinoma. *AJR* 1998;170:1341-7.
- Valls C, Andia E, Sánchez A, Gumá A, Figueras J, Torras J, Serrano T. Hepatic metastases from colorectal cancer: preoperative detection and assessment of resectability with helical CT. *Radiology* 2001;218:55-60.
- Bloed W, Van Leeuwen MS, Borel Rindes IH. Role of intraoperative ultrasound of the liver with improved hepatic imaging. *Eur J Surg* 2000;166:691-5.
- Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Utility of operative ultrasound in the surgical management of liver tumors. *Ann Surg* 1986;204:600-5.
- Machi J, Sigel B, Zaren HA, Kurohji Y, Yamashita Y. Operative ultrasonography during hepatobiliary and pancreatic surgery. *World J Surg* 1993;17:640-5.
- Ruers TJ, Langenhoff BS, Neeleman N. Value of positron emission tomography with (FDG18) in patients with colorectal liver metastases: A prospective review. *J Clin Oncol* 2002;20:388-95.
- Kemeny N, Adak S, Gray B. Combined modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499-505.