

# Tratamiento complementario y alternativo a la cirugía en las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal

N. Reguart, J. Maurel y P. Gascón

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic Universitari de Barcelona.

### CIRUGÍA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS. FACTORES PRONÓSTICOS

El cáncer colorrectal (CCR) constituye hoy día un problema social, dada su alta incidencia y mortalidad. En nuestro medio el CCR es el tumor más frecuente en el varón después del cáncer de pulmón y de próstata y en la mujer después del cáncer de mama. Entre un 30 y un 50% de los pacientes con CCR localizado desarrollarán enfermedad metastásica. Un 40% de los pacientes con metástasis de CCR presentan afección hepática exclusiva. El tratamiento quirúrgico de las lesiones hepáticas permite obtener supervivencia a 5 años en el 20-40% de pacientes, mientras que la supervivencia es inferior al 5% a 3 años en los pacientes no quirúrgicos. No obstante, la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas sólo es posible en un 20-25% de casos. Los pacientes con diseminación multiorgánica no son candidatos a cirugía, y aquellos con enfermedad pulmonar exclusiva pueden también beneficiarse de tratamiento quirúrgico, con una supervivencia a los 5 años del 20-45%<sup>1</sup>. Los pacientes con metástasis pulmonares únicas y sin invasión ganglionar hilar o mediastínica presentan un pronóstico favorable, con una supervivencia a 5 años superior al 50%<sup>2</sup>. Nuevas técnicas menos invasivas, como la cirugía por videotoracoscopia, obtienen resultados similares en cuanto a supervivencia, pero con menor morbilidad<sup>3</sup>. Al seleccionar a los candidatos para la resección hepática es necesario descartar mediante técnicas de imagen, como la radiología simple de tórax, la tomografía computarizada torácica (TC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) o la TC abdominal, la posibilidad de metástasis extrahepáticas. Mediante la tomografía con emisión de positrones (PET) se puede obtener una

mayor sensibilidad en la detección de metástasis, aunque el coste-eficacia aún debe ser validado en trabajos prospectivos. La visualización macroscópica de la cavidad abdominal durante el acto quirúrgico por laparoscopia, complementada con la ecografía intraoperatoria, detecta un 10-20% de casos no tributarios de cirugía hepática (en general por carcinomatosis peritoneal, invasión del hilio hepático o visualización de nuevas metástasis) que inicialmente, mediante pruebas de cribado correctas (TC helicoidal o RMN hepáticas), eran considerados quirúrgicos<sup>4,5</sup>.

En las series actuales, la mortalidad y la morbilidad de la cirugía oscilan entre el 0-2% y el 5-30%, respectivamente (tabla I), por lo que los criterios de reseccabilidad se han ido ampliando. La existencia de más de 3 lesiones, incluso bilobares, o el tamaño superior a 5 cm no son en la actualidad criterios de irreseccabilidad, siempre que técnicamente sea factible la resección radical. No hay un consenso en los criterios de irreseccabilidad. En general, los pacientes con invasión hepática superior al 50% o con más de 10 nódulos hepáticos se consideran irreseccables, aunque algunos autores consideran reseccables a todos los pacientes con metástasis hepáticas exclusivas siempre que tras la resección se preserve más del 20% de parénquima hepático y no existan contraindicaciones médicas para la cirugía.

Se han realizado numerosos estudios con el objetivo de determinar los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con CCR tratados con cirugía hepática. En la tabla II se exponen los resultados en pacientes con metástasis hepáticas reseccadas de CCR, en los que se analizan distintos factores pronósticos. Algunos autores consideran que la supervivencia no se encuentra determinada por el número de lesiones reseccadas<sup>6</sup>, pero en la mayoría de series los pacientes con cuatro o más lesiones hepáticas presentan claramente un peor pronóstico, con una supervivencia a 5 años del 0-25%<sup>7-11</sup>. El porcentaje de invasión hepática superior al 25% ha sido evaluado en menos estudios, pero en general supone un claro criterio de mal pronóstico<sup>12,13</sup>. El tamaño tumoral superior a 5 cm no es con-

Correspondencia: Dr. J. Maurel.  
Servicio de Oncología Médica. Departamento de Hemato-Oncología.  
(ICMHO). Hospital Clínic Barcelona.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.  
Correo electrónico: jmaurel@clinic.ub.es

Recibido el 5-10-00; aceptado para su publicación el 5-10-00.

**TABLA I. Series de resultados de mortalidad, morbilidad y supervivencia tras la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal**

Autor, año	Mortalidad (%)	Morbilidad (%)	Supervivencia a 5 años (%)
Docí, 1991	5	11	30
Rosen, 1992	4	—	25
Gayowsky, 1994	0	—	32
Pedersen, 1994	7	—	—
Hohenberger, 1994	3,6	—	23/37 <sup>a</sup>
Scheele, 1995	4,4	16	39
Wanebo, 1996	7	38	24
Nordlinger, 1996	2,3	23	28
Beckurts, 1997	2	—	0/22 <sup>b</sup>
Jekins, 1997	3,8	18	25
Rees, 1997	1	6	37
Taylor, 1997	0	28	34
Yasui, 1997	2	—	23/41
Fong, 1997	2,8	24	38
Bakalakos, 1998	1,1	17	28
Cady, 1998	3,6	18	—
Elias, 1998	1,5	—	27,8
Ambiru, 1998	3,5	30	26
Ohlsson, 1998	3,6	—	19/35 <sup>c</sup>
Minagawa, 2000	0	—	38

<sup>a</sup>Antígeno carcinoembrionario (CEA) poscirugía: 23% (elevado) frente a 37% (normal) (p = significativa). <sup>b</sup>Un 0% de ganglios positivos frente a un 22% de ganglios negativos (p = significativa). <sup>c</sup>19 (1971-1984) frente a 35% (1985-1995) (p = significativa).

siderado un factor pronóstico desfavorable en la mayoría de estudios, aunque en algunas series constituye un factor de mal pronóstico<sup>14,15</sup>. Quizás únicamente las lesiones superiores a 7-10 cm puedan considerarse con claridad de peor pronóstico<sup>9,16</sup>, aunque por sí solas no contraindican la resección quirúrgica. La presencia de lesiones satélite, definidas como nódulos separados de la masa principal

menos de 1 cm y de menos de 1 cm de diámetro, también ha definido a un subgrupo de pacientes con pronóstico desfavorable<sup>17</sup>. Otros factores pronósticos desfavorables son las concentraciones elevadas de antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorias, el corto ILE o la invasión ganglionar del tumor primario.

La lobectomía no ofrece un mayor beneficio en términos oncológicos respecto la resección segmentaria o la tumorrectomía de las metástasis, siempre que se preserven márgenes de resección superiores a 1 cm<sup>18-21</sup>. Algunos autores consideran que márgenes inferiores a 1 cm pueden ser suficientes mientras no estén afectados<sup>22</sup>. Scheele et al<sup>14</sup> analizaron la supervivencia en resecciones hepáticas con márgenes inferiores a 1 cm, que fue similar en las resecciones realizadas con un margen de seguridad de 1 a 4 mm, con una supervivencia a los 5 años del 33%, del 38% para resecciones de 5-9 mm y del 41% para aquellas superiores a 1 cm. La afección de los ganglios perihepáticos se interpreta en general como un factor pronóstico claramente desfavorable<sup>23,24</sup>. La invasión ganglionar sucede en un 20-30% de casos, con una supervivencia a 5 años en el grupo de ganglios positivos inferior al 5%, frente al 30-40% en el de ganglios negativos. Cabe destacar que en ninguno de estos trabajos se ha evaluado el pronóstico de los pacientes con metástasis hepáticas con ILE < 6-12 meses tras el tratamiento adyuvante con fluorouracilo (FU). Dado que actualmente está establecido como tratamiento estándar del estadio C de Dukes, cada vez será más frecuente la aparición de metástasis hepáticas resecables en pacientes refractarios a 5FU. El pronóstico de estos pacientes puede ser aún más sombrío que el

**TABLA II. Factores pronósticos de series quirúrgicas de cáncer colorrectal metastásico**

Autor, año	Sexo	Edad	Alteración enzimática hepática	Características del tumor primario	Localización del tumor primario	Intervalo libre de enfermedad	Sincronías-metacrónicas	Concentraciones de CEA	Grado de afección hepática	Número de lesiones	Lesiones uni o bilobares	Tamaño de las lesiones	Seudocápsula microscópica	Lesiones satélite	Tipo de resección	Márgenes de resección	Afección extrahepática	Afección nodal hepática	Afección nodal del tumor primario
Docí, 1991	+			*					*		+				+				
Rosen, 1992			*											*			+	+	
Gayowsky, 1994		+				+				*	+					*		+	
Pedersen, 1994												+					+		
Hohenberger, 1994	*	+				*		*	*										
Scheele, 1995				*		+	*	+				*		+	*	+	+		*
Wanebo, 1996										+	*				*				
Nordlinger, 1996		*		*		*		+		*		*				*			*
Beckurts, 1997							*										*		
Jekins, 1997				+			+									+	+		
Rees, 1997					+							*				*			
Taylor, 1997										+								*	
Yasui, 1997												*						*	
Fong, 1997						*		+		*		*				*	*		+
Bakalakos, 1998											+				*	*	*		
Cady, 1998								+		+					*	+			
Elias, 1998									+						*	*			
Ambiru, 1998						+	+			*					*	*		+	+
Ohlsson, 1998								*					+			+	*		
Minagawa, 2000				+						+							+		

+: análisis univariados; \*: análisis multivariados.

<sup>a</sup>PLR: proporción de afección hepática (< 25%, 25-50%, > 50%).

TABLA III. Supervivencia tras la resección de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal según el score pronóstico

	Pacientes	Superior a 5 años (%)		Superior a la media (meses)	
		BR	AR	BR	AR
Nordlinger <sup>a</sup> , 1996	1.568	40-50	10-25	48-60	20-24
Fong <sup>b</sup> , 1999	1.001	40-55	15-20	45-75	20-33
Iwatsuki <sup>c</sup> , 1999	243	20-50	< 5	60-72	36-42

BR: bajo riesgo; AR: alto riesgo.

Factores pronósticos: <sup>a</sup>Nordlinger (17): tamaño  $\geq 5$  cm, número de lesiones  $> 3$ , concentraciones de CEA  $> 30$  ng/ml, afección nodular del tumor primario, ILE  $< 24$  meses, márgenes de resección afectados, edad  $> 60$  años. <sup>b</sup>Fong (32): tamaño  $> 5$  cm, número de lesiones  $> 1$ , concentraciones de CEA  $> 200$  ng/ml, afección nodular del tumor primario, ILE  $< 12$  meses. <sup>c</sup>Iwatsuki (33): tamaño  $> 8$  cm, número de lesiones  $\geq 3$ , ILE  $\leq 30$  meses, tumores bilobares.

de los enfermos con ILE  $< 12$  meses analizados en las series quirúrgicas.

Probablemente, más que factores pronósticos individuales, deberíamos identificar a subgrupos de pacientes con riesgos distintos a partir de las variables pronósticas. Tres clasificaciones recientes<sup>25-27</sup> han establecido subgrupos pronósticos en pacientes con metástasis hepáticas reseccables (tabla III). Nordlinger et al<sup>25</sup> analizaron una serie de 1.568 pacientes de distintas instituciones. Los factores pronósticos fueron incluidos en 3 categorías de riesgo, con una supervivencia a 2 años del 79% en los casos con únicamente 0-2 factores de riesgo y del 43% en los que presentaban entre 5-7 factores de riesgo. En este estudio cabe destacar que entre las variables pronósticas se encuentran la edad (en la mayoría de estudios sin impacto pronóstico) y los márgenes de resección afectados (no aporta información en la estratificación de pacientes en estudios prospectivos de quimioterapia neoadyuvante). Las concentraciones elevadas de CEA son reflejadas en otras series, aunque hay discrepancia en el nivel de corte (30 ng/ml en el estudio de Nordlinger y 200 ng/ml en el estudio de Fong). El ILE es también un factor pronóstico en las 3 series, aunque de nuevo el tiempo es variable según el estudio (entre 12 y 30 meses). En la serie publicada por Fong et al<sup>26</sup> se distinguen 2 subgrupos de pacientes claramente definidos: el primer grupo tendría 0-2 factores de mal pronóstico, con una mediana de supervivencia (MS) de 45-75 meses y una supervivencia a los 5 años del 40-55%. Un segundo grupo de pacientes con tres o más factores pronósticos desfavorables tendría una MS de 20-30 meses y una supervivencia a 3 y 5 años del 25-40% y del 15-20%, respectivamente. Iwatsuki et al<sup>27</sup> observaron una supervivencia inferior al 10% a 5 años en 99 pacientes con más de 2 factores de mal pronóstico. Los pacientes con una puntuación de 0-2 (buen pronóstico) se benefician claramente de tratamiento quirúrgico, y éste debería ser el tratamiento inicial. Con posterioridad debería analizarse de forma prospectiva el impacto de la quimioterapia adyuvante. Los pacientes con criterios de mal pronóstico (puntuación de 3-5) son con probabilidad subsidiarios inicialmente de tratamientos sistémicos con quimioterapia para seleccionar cuáles podrían beneficiarse de cirugía hepática con posterioridad.

## TRATAMIENTO CITOSTÁTICO EN LA ENFERMEDAD HEPÁTICA NO RESECABLE

La enfermedad hepática exclusiva del CCR no resecable supone un 70-80% de los casos. La supervivencia a 3 años es inferior al 5% y la MS es de 8-14 meses. El tratamiento con quimioterapia en pacientes con CCR y enfermedad hepática no quirúrgica, con buen estado general ECOG PS (0-2), ha demostrado ser superior en términos de supervivencia y calidad de vida al mejor tratamiento de soporte<sup>28,29</sup>. La quimioterapia intraarterial tiene como fundamento aumentar la eficacia de la quimioterapia debido a que las metástasis hepáticas se nutren principalmente de la arteria hepática, mientras que el parénquima sano lo hace a expensas del sistema portal. Así, el tratamiento intraarterial con agentes como floxuridina o 5FU permite obtener una máxima exposición de las células tumorales con una mínima toxicidad sistémica.

Existen 8 estudios aleatorizados que comparan el beneficio del tratamiento adyuvante con quimioterapia intraarterial (HAI) frente al tratamiento sistémico con fluoropiridinas (floxuridina o 5FU) o tratamiento soporte en pacientes con metástasis de CCR no candidatos a tratamiento quirúrgico. En 5 estudios se compara la HAI con floxuridina (FudR), con quimioterapia sistémica intravenosa con FudR en tres<sup>30-32</sup> y con 5FU<sup>33,34</sup> en otros dos. Los otros dos estudios comparan HAI con FudR y un grupo control con tratamiento de soporte<sup>35,36</sup>. En los dos trabajos, cuyo grupo control es tratamiento de soporte, se obtuvo un beneficio en cuanto a supervivencia en el grupo tratado (14,5 meses) frente al grupo control (10,1 meses) ( $p = 0,002$ ). En general puede decirse que el número de pacientes incluidos en estos estudios es insuficiente para obtener diferencias significativas. En los pacientes que recibieron tratamiento intraarterial, la colocación de la bomba de infusión por laparotomía evidenció enfermedad macroscópica en la cavidad abdominal, permitiendo la exclusión de pacientes con enfermedad extrahepática no visualizada con técnicas de imagen. En los dos estudios con grupo control se apreció, además, un sesgo al incluir a pacientes con peor *performance status* (PS) en el grupo de soporte. Un metaanálisis evaluó recientemente el impacto global de 7 estudios aleatorizados<sup>37</sup>. El índice de respuestas fue del 41% en el grupo tratado con HAI (FudR) comparado con el 14% de los tratados con quimioterapia sistémica (FudR o 5FU). Al analizar la supervivencia se obtuvo una diferencia significativa ( $p = 0,0009$ ) a favor del tratamiento con HAI-FudR. No obstante, cuando se analizan únicamente los trabajos excluyendo los dos con tratamiento de soporte la diferencia deja de ser significativa ( $p = 0,14$ ). La conclusión es que la quimioterapia intraarterial permite obtener un mayor control local de la enfermedad hepática que el tratamiento sistémico, aunque sin impacto en la supervivencia. El metaanálisis realizado por Durand-Zalesky<sup>38</sup> concluyó que el tratamiento intraarterial de las metástasis hepáticas está dentro del rango aceptable en cuanto a coste-efectividad. El tratamiento con quimioterapia intraarterial con HAI-FudR produce una toxicidad hepatobiliar importante<sup>39</sup>. Con el objeto de

TABLA IV. Estudios prospectivos aleatorizados de tratamiento con quimioterapia sistémica frente a intraarterial en metástasis no quirúrgicas del cáncer colorrectal

Autor	Pacientes	Quimioterapia	Dosis	Índice de respuestas	Supervivencia media	p	Cros-over
Kemeny	99	FudR HAI	0,3 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	50	17	NS	Sí
MSKCC, 1987		FudR EV	0,125 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	20	12		
Chang	64	FudR HAI	0,3 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	62	17	NS	No
NCI, 1987		FudR EV	0,125 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	17	12		
Hohn	143	FudR HAI	0,2 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	42	15,8	NS	Sí
NCOG, 1989		FudR EV	0,075 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	10	15,5		
Wagman	41	FudR HAI	0,1-0,5 mg/kg/día	55	13,8	NS	Sí
City of Hope, 1990		5FU EV	10-15 mg/kg semanal	20	11,6		
Martin	69	FudR HAI	0,1-0,3 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	48	12,6	NS	No
NCCTG, 1990		5FU EV	500 mg/m <sup>2</sup> /día × 5 días cada 35 días	21	10,5		
Rougier	163	FudR HAI	0,3 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	43	15	0,02	No
Francia, 1992		<i>Ad libitum</i>		9	11		
Allen-Mersh	100	FudR HAI	0,2 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	—	13	0,03	No
UK HAPT, 1994		<i>Ad libitum</i>		—	7		
Lorenz	168	FudR HAI	0,2-0,15 mg/kg/día × 14 días cada 28 días	43,2	12,7	NS	Sí
GCGLM, 2000		5FU-LV HAI	1 g/m <sup>2</sup> /día ic 5FU + 200 mg/m <sup>2</sup> /día LV × 5 días cada 28 días	45	18,7		
		5FU-LV EV	1 g/m <sup>2</sup> /día ic 5FU + 200 mg/m <sup>2</sup> /día LV × 5 días cada 28 días	19,7	17,6		

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; NCI: National Cancer Institute; NCOG: Northern California Oncology Group; City of Hope: City of Hope National Medical Center; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group; UK HAPT: United Kingdom Artery Pump Trial; GCGLM: German Cooperative Group of Liver Metastases; FudR: floxuridina, 5-fluoro-2'-deoxiuridina; 5FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; HAI: infusión hepática arterial; EV: quimioterapia endovenosa.

disminuir la toxicidad asociada al tratamiento con quimioterapia intraarterial, se han llevado a cabo estudios en fase II, alternando la infusión de FudR con FU<sup>40</sup> o mediante la administración concomitante de dexametasona<sup>41</sup>. En un reciente estudio prospectivo de Lorenz et al<sup>42</sup> se compararon, en pacientes con metástasis hepáticas exclusivas no resecables de CCR, 3 grupos terapéuticos. Como grupo estándar se utilizó 5FU intravenoso en IC, mientras que los tratamientos experimentales fueron FudR-HAI y 5FU-HAI modulado con leucovorin (LV). Se obtuvo un intervalo libre sin progresión de 5,9 meses con FudR-HAI y de 6,6 meses con 5FU-LV intravenoso, frente a 9,25 meses con FU-LV HAI. La supervivencia media fue de 12,7 y 17,6 meses frente a 18,7 meses, respectivamente. Destacaba una mayor toxicidad sistémica con HAI 5FU, mientras que HAI FudR presentaba una mayor toxicidad hepática. La utilización de 5FU o 5FU-LV como tratamiento estándar puede ser discutible en la actualidad. Nuevos fármacos con distintos mecanismos de actuación, como el irinotecan (CPT-11) y el oxaliplatino (L-OHP) en combinación con fluoropirimidinas, han demostrado en estudios en fase III respuestas superiores al 40%<sup>43-46</sup>, y en los estudios con irinotecan<sup>45,46</sup> beneficio en la supervivencia frente a 5FU modulado con LV. Estudios prospectivos deberían valorar el beneficio de la HAI con 5FU o FudR en combinación con los nuevos fármacos frente a tratamiento sistémico. En la actualidad el grupo Cancer and Leukemia Group B 8481 compara la eficacia de FudR HAI modulado con LV y dexametasona frente a 5FU-LV sistémico. El *cros-over* no está permitido.

#### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN ENFERMEDAD HEPÁTICA EXCLUSIVA RESECABLE

Sólo un 20-25% de los pacientes con metástasis hepáticas se consideran resecables. En centros quirúrgicos especia-

lizados este porcentaje puede aumentar al 30-40%. El concepto de quimioterapia neoadyuvante tiene como objetivo la reducción del tamaño tumoral para convertir lesiones inicialmente irresecables en resecables; por tanto, el criterio inicial de irresecabilidad puede incidir en los resultados finales. La quimioterapia neoadyuvante ha sido en general poco utilizada debido al bajo número de respuestas del tratamiento citostático con 5FU con o sin modulación con LV (10-20%). Series retrospectivas con un número de pacientes muy limitado (18 pacientes) consiguieron rescatara un número reducido (< 30%) de pacientes tratados con 5FU intravenoso o HAI y que inicialmente fueron considerados irresecables<sup>47,48</sup>. Giacchetti y Bismuth<sup>49,50</sup> analizaron retrospectivamente un grupo de 151 pacientes con metástasis hepáticas irresecables que recibieron tratamiento cronomodulado con oxaliplatino, 5FU en IC y LV. Cabe destacar que se trataba de una serie de pacientes tratados de forma paliativa con quimioterapia y que en función de la excelente respuesta a ésta (ningún paciente con progresión fue evaluado para cirugía) se revaluaron para su posterior resección. Los criterios de irresecabilidad fueron la multinodularidad (> 4 nódulos) y el tamaño tumoral (> 5 cm), así como la difícil localización quirúrgica de las lesiones. El 39% de los pacientes que presentaron respuesta parcial no fueron candidatos a cirugía, probablemente porque presentaban otros criterios de mal pronóstico. De hecho, el 62% de los pacientes con invasión hepática inferior al 25% fueron resecados, frente al 40% con más del 25% de invasión hepática. Los pacientes con una ocupación hepática inferior al 25% o con respuesta previa al tratamiento de inducción presentaron una probabilidad 5,5 y 8,5 veces mayor de ser susceptibles de resección. De los 48 pacientes sometidos a cirugía (31%), 34 presentaron recidivas hepáticas exclusivas, de las cuales en 15 casos fueron resecadas en segunda cirugía, mientras que 25 presentaron diseminación extrahepática. La supervivencia a los 3 años fue del



TABLA V. Estudios no aleatorizados de quimioterapia neoadyuvante

Autor, año	Pacientes	Esquema	Duración del tratamiento	Técnicas asociadas	Índice de resecabilidad	Supervivencia
Fowler, 1992	61	5FU-AF 5FU-PALA	8 meses	No	11 (16%)	
Elias, 1995	239	5FU-MMC ia 5-FU-pirarubicina	13 ciclos	Embolización portal	9 (3,7%)	
Bismuth, 1996	330	5FU-AF-oxaliplatino i.v. (cronomodulado)	8 meses	Embolización portal	53 (16%)	5 años: 40%
Giacchetti, 1999	151	5FU-AF-oxaliplatino i.v. (cronomodulado 83%)	5,5 meses	No	77 (51%)	5 años: 50%

AF: ácido folínico; 5FU: 5-fluorouracilo.

54% y a los 5 años del 40% (tabla V). La EORTC evalúa actualmente el impacto de la quimioterapia de inducción en un estudio prospectivo aleatorizado que compara la utilización de oxaliplatino bisemanal en combinación con 5FU en IC y LV como tratamiento neoadyuvante a la cirugía y adyuvante frente a cirugía sola.

### QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE EN ENFERMEDAD HEPÁTICA RESECABLE

El 70-75% de los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas acabará presentando progresión de la enfermedad. De los pacientes quirúrgicos, dos terceras partes desarrollarán recidivas, el 30% de ellas de localización exclusivamente hepática. Una tercera parte de los pacientes con metástasis sólo hepáticas son subsidiarios de nueva resección (un 10% de los pacientes con recidiva). La supervivencia en este selecto grupo de pacientes a los 5 años es inferior al 10-20%<sup>51</sup>. Múltiples estudios han evaluado el posible beneficio del tratamiento complementario con quimioterapia intraarterial o sistémica adyuvante, aunque sólo se han publicado 3 estudios aleatorizados. Lorenz et al<sup>52</sup> aleatorizaron a 226 pacientes a tratamiento adyuvante arterial (HAI) con 5FU a dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días en IC de 24 h y ácido folínico, 200 mg/m<sup>2</sup>/día durante 5 días en bolos, ambos administrados cada 28 días durante 6 meses, frente a un grupo control. Sólo los pacientes con un máximo de 6 lesiones hepáticas y un ILE desde la finalización de la quimioterapia adyuvante de 6 meses fueron incluidos. Los pacientes fueron estratificados por el número de nódulos (1-2 frente a 3-6) y por la localización del tumor primario. Menos del 15% de los pacientes presentaba invasión del parénquima hepático superior al 15% y sólo en el 20% se apreciaban más de 2 nódulos hepáticos. Un total de 87 pacientes recibieron tratamiento citostático adyuvante y 114 realizaron únicamente tratamiento quirúrgico. La supervivencia media en el grupo control fue de 39,7 meses frente a 44,8 meses en el grupo de pacientes tratados con quimioterapia intraarterial (p = 0,15). El tiempo libre hasta la progresión de la enfermedad fue de 13,7 frente a 14,2 meses, respectivamente.

Kemeny et al<sup>53</sup> aleatorizaron a 156 pacientes tras resección hepática a tratamiento sistémico con 5FU (370 mg/m<sup>2</sup>/día) durante 5 días y LV (200 mg/m<sup>2</sup>/día) en bolos cada 4 semanas, frente a HAI floxuridina en IC de 14 días con dexametasona intraarterial por 6 ciclos seguido de

5FU intravenoso (325 mg/m<sup>2</sup>/día) durante 5 días y LV por 6 ciclos. El tratamiento control con quimioterapia sistémica intravenosa está justificado por la eficacia del esquema en adyuvancia y la dificultad de reclutar a pacientes con metástasis hepáticas sin tratamiento activo en el grupo control. Los pacientes fueron aleatorizados en el mismo acto quirúrgico. Un 40% de los pacientes había recibido con anterioridad tratamiento adyuvante y un 15% de ellos quimioterapia para enfermedad metastásica. Estos pacientes fueron tratados con 5FU en infusión continua sin modulación con LV. Los pacientes estaban correctamente distribuidos por el número de nódulos y porcentaje de invasión hepática. Un 20% de los pacientes presentaban más de 3 nódulos hepáticos. La supervivencia a 2 años fue superior en el grupo de tratamiento combinado (86%) frente al 72% del grupo tratado con quimioterapia intravenosa exclusivamente (p = 0,03). La mediana de supervivencia fue de 72,2 meses en el grupo de tratamiento combinado frente a 59,3 meses en el de tratamiento sistémico. También se observó una menor incidencia de recidivas hepáticas en el grupo de tratamiento combinado (el 9 frente al 36%). La toxicidad observada en el grupo de tratamiento sistémico e intraarterial fue notable. Sólo un 26% de los pacientes recibieron al menos el 50% de las dosis de floxuridina prevista.

Kemeny et al<sup>54</sup>, en un estudio del ECOG/SWOG en pacientes con tres o menos metástasis hepáticas de CCR, compararon la cirugía frente a la cirugía y quimioterapia adyuvante con floxuridina intraarterial (HAI) por 4 ciclos y quimioterapia sistémica en infusión continua (intravenosa) con 5FU por 12 ciclos. De los 109 pacientes iniciales, un 29% fueron excluidos del estudio por hallazgos intraoperatorios, como más de 3 lesiones, enfermedad extrahepática o no visualización de metástasis. Se observó una diferencia significativa a los 3 años en la supervivencia libre de enfermedad en el grupo con tratamiento combinado de cirugía y quimioterapia frente a cirugía (el 58 frente al 34%) (p = 0,039). No se obtuvieron diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos, probablemente debido al limitado número de pacientes. Se observó una menor incidencia de recidivas hepáticas en el grupo que recibió quimioterapia intraarterial (8/30) respecto el grupo control (24/45) (p = 0,035). En la actualidad no existe evidencia suficiente que apoye de forma definitiva la utilización de tratamientos con quimioterapia sistémica o intraarterial como tratamiento complementario tras resección hepática. El alto coste de la quimioterapia intraarterial, su complejidad y la toxicidad asociada

TABLA VI. Ventajas e inconvenientes de las técnicas de ablación

	Control local (%)	Vascularización	Coste	Tamaño > 3 cm	Complicaciones
Alcoholización	NE	+/-	+	-	+
Quimioembolización	24	+	-	+	+/-
Radioterapia	60-70	+/-	+/-	-	+/-
Radiofrecuencia	52-90	+/-	-	-	+
Criocirugía	56-98	+/-	+	+/-	-

NE: no evaluable.

hacen que el tratamiento no pueda ser considerado como estándar. El American College of Surgeons Oncology Group compara actualmente, tras cirugía y tratamiento intraarterial con floxuridina, quimioterapia intravenosa con irinotecan frente a 5FU. El TTD (Grupo Español de Tratamiento de Tumores Digestivos) tiene previsto iniciar un estudio prospectivo en pacientes con criterios de buen pronóstico (menos de 4 lesiones e ILE > 12 meses) que aleatoriza a los pacientes tras cirugía hepática a seguimiento frente a tratamiento adyuvante con CPT11-5FU en IC.

#### TERAPIAS EXPERIMENTALES DE ABLACIÓN EN LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL

Se han evaluado 4 técnicas como alternativas a la cirugía en el tratamiento de las metástasis hepáticas: la alcoholización, la braquiterapia, la radiofrecuencia (RF) y la crioablación. Las indicaciones son las mismas que las de la cirugía (tumores de pequeño tamaño [3-5 cm] y menos de 4 lesiones). El objetivo de estas técnicas en la práctica clínica es complementar la resección quirúrgica de las lesiones hepáticas no abordables quirúrgicamente por su localización o no resecables por contraindicaciones médicas. La quimioembolización tiene un papel importante en el tratamiento del hepatocarcinoma (HCC) y en tumores muy vascularizados. Se ha propuesto como estrategia para aumentar el índice de resecabilidad en el CCR, aunque el beneficio en la supervivencia no está definido. La alcoholización también ha demostrado su utilidad en el tratamiento de los HCC, aunque en el tratamiento de las metástasis del CCR no ha demostrado unos resultados tan favorables, debido a que la difusión del alcohol se ve dificultada por el tejido fibrótico intratumoral. No existen datos sobre la efectividad a largo plazo de la alcoholización en las metástasis de CCR. La braquiterapia ha sido valorada en estudios con pocos pacientes<sup>55,56</sup>, con índices de progresión local del 65-75% y una alta progresión extrahepática, del 83%. No hay estudios que determinen la eficacia de la braquiterapia frente a la resección quirúrgica. La crioablación tiene como fin la formación de cristales intracelulares mediante temperaturas de -35 °C, que inducen la destrucción celular. La morbilidad de la crioterapia es del 15-20%, con una mortalidad asociada del 4%. El mayor número de complicaciones asociadas, como derrames pleurales, hemorragias, mioglobinuria, hemobilio-peritoneo, fallo renal, abscesos hepáticos, fístulas biliares y lesiones a órganos colindantes, hacen que ocupe un se-

gundo lugar después de la RF. Pretekes et al<sup>57</sup>, en un estudio retrospectivo con 38 pacientes, observaron una mayor supervivencia a los 2 años con el tratamiento combinado de quimioterapia y crioterapia (21%) frente a quimioterapia (12,5%).

La ablación con RF es una de las técnicas más prometedoras en el tratamiento de las metástasis del CCR. Consiste en la colocación de un electrodo que emite calor a temperatura de 55-60 °C, con lo que se consigue una coagulación y necrosis del tejido circundante mediada por la destrucción de las proteínas y la fusión de la membrana celular. La RF obtiene un diámetro de necrosis tumoral de 2,4 cm, que puede aumentarse mediante la combinación con otras técnicas, como el clampaje del sistema arterial hepático 3,4 y 3,8 cm<sup>58,59</sup> o la administración local de suero salino 3,9 cm<sup>60</sup>. En los pacientes con tumores de gran tamaño (> 4-5 cm) o muy vascularizados el abordaje por vía laparoscópica permite la realización de un clampaje arterial hepático temporal que incrementa el área de necrosis con una mayor visualización del campo de tratamiento. Curley et al<sup>61</sup> analizó una serie con 123 pacientes con metástasis no resecables de CCR tratados con RF, con un seguimiento de 15 meses. El índice de mortalidad de la técnica fue nulo y la morbilidad asociada del 2,4%. El control local de la enfermedad realizado mediante técnicas de imagen fue del 98,2%; no obstante, se detectó un alto índice de progresiones extrahepáticas (27,6%). El bajo índice de recidivas locales puede atribuirse a la asociación de la técnica del clampaje arterial hepático. Las indicaciones precisas de ambas técnicas no están definidas (tabla VI). Tanto la ablación por RF como la crioterapia son dos técnicas en fase de experimentación y su empleo es deseable dentro de ensayos clínicos.

#### CONCLUSIONES

El tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de CCR ofrece un beneficio en cuanto a supervivencia en el grupo de pacientes con criterios de buen pronóstico, con una morbilidad y mortalidad aceptables. Los límites de la resección quirúrgica son difíciles de definir y dependen de la experiencia quirúrgica de los distintos centros. La realización de una valoración pronóstica permite en la actualidad la estratificación de estos pacientes en estudios prospectivos de quimioterapia adyuvante o neoadyuvante. Nuevos fármacos, como irinotecan y oxaliplatino, en combinación con fluoropirimidinas deben evaluar por vía intravenosa o intraarterial de forma prospectiva su impacto en la supervivencia. Las nuevas técnicas ablativas

pueden complementar la cirugía en casos técnicamente difíciles o en pacientes en los que la cirugía esté contraindicada, aunque se requieren estudios más sólidos para evaluar el beneficio en la supervivencia.

## BIBLIOGRAFÍA

- McCormack PM, Burt ME, Bains MS et al. Lung resection for colorectal metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 1403-1406.
- Okumura S, Kondo H, Tsuboi M et al. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 867-874.
- De Giacomo T, Rendina EA, Venuta F et al. Thorascopic resection of solitary lung metastases from colorectal cancer is a viable therapeutic option. *Chest* 1999; 115: 1441-1443.
- Machi J, Isomoto H, Kuruhi T et al. Accuracy of intraoperative ultrasonography in diagnosing liver metastases from colorectal cancer; evaluation with postoperative follow-up results. *World J Surg* 1991; 15: 551-557.
- Rahusen FD, Cuesta MA, Borgstein PJ et al. Selection of patients for resection of colorectal metastases to the liver using diagnostic laparoscopy and laparoscopic ultrasonography. *Ann Surg* 1999; 230: 31-37.
- Bakalakos EA, Kim JA, Young DC et al. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998; 22: 566-571.
- Wanebo HJ, Chu QD, Veziridis MP et al. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131: 322-329.
- Taylor M, Forster J, Langer B et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg* 1997; 173: 467-471.
- Fong Y, Cohen AM, Fortner JG et al. Liver resection for colorectal metastases. *J Clin Oncol* 1997; 15: 938-946.
- Ambiru SD, Miyazaki M, Isono T et al. Hepatic resection for colorectal metastases. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 632-639.
- Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1999; 42: 632-639.
- Doci R, Gennari L, Bignami P et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.
- Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T et al. Pre-and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 1994; 217: 135-143.
- Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A et al. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995; 19: 59-71.
- Jenkins LT, Millikan KW, Bines SD et al. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Am J Surg* 1997; 63: 605-610.
- Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 84: 1136-1140.
- Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-504.
- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surg* 1994; 116: 703-711.
- Pedersen IK, Burcharth F, Roikjaer O et al. Resection of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 1078-1082.
- Cady B, Jenkins RL, Steele GD et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 1998; 227: 566-571.
- Ohlsson B, Stenram U, Tranberg G. Resection of colorectal liver metastases: 25-Year Experience. *World J Surg* 1998; 22: 268-277.
- Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC et al. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 1998; 69: 88-93.
- Berckurts KT, Hölscher AH, Thorban ST et al. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in the resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 1997; 84: 1081-1084.
- Yasui K, Hirai T, Kato T et al. A new macroscopic classification predicts prognosis for patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 1997; 226: 582-586.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1,568 patients. *Cancer* 1996; 77: 1254-1262.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1,001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-321.
- Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 291-299.
- Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomised trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 904-911.
- Scheithauer W, Rosen H, Kornek GV. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with supportive care alone in patients with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 1993; 306: 752-755.
- Kemeny N, Daly J, Reichman B et al. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107: 459-465.
- Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH et al. A prospective randomized trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206: 685-693.
- Hohn D, Stagg RJ, Friedman MA et al. A randomized trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver (Northern California Oncology group trial). *J Clin Oncol* 1989; 7: 1646-1654.
- Wagman LD, Kemeny MM, Leong G et al. A prospective randomized evaluation of the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1885-1893.
- Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS et al. Intraarterial floxuridine vs systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990; 125: 1022-1027.
- Rougier P, Laplanche A, Huguier M et al. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1112-1118.
- Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C et al. Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994; 344: 1255-1260.
- Meta-analysis Group in Cancer. Reappraisal of hepatic artery infusion in the treatment of non-resectable liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-258.
- Durand-Zaleski I, Roche B, Byse M et al. Meta-analysis Group in Cancer. Economic implications of hepatic arterial infusion in treatment of nonresectable colorectal liver metastases. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 790-795.
- Hohn DC, Rayner AA, Economov JS et al. Toxicities and complications of implanted pump hepatic arterial and intravenous floxuridine infusion. *Cancer* 1986; 57: 465-470.
- Stagg RJ, Vennok AP, Chase JL et al. Alternating hepatic intra-arterial FUDR and 5-FU: a less toxic regimen for treatment of liver metastases from colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 8: 423-428.
- Kemeny N, Conti JA, Cohen A et al. Phase II study of hepatic arterial floxuridine, leucovorin and dexamethasone for unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2288-2295.
- Lorenz M, Müller H-H. German Cooperative group on Liver Metastases. Randomized, multicenter trial of fluorouracil plus leucovorin administered either via hepatic arterial or intravenous infusion versus fluorodeoxyuridine administered via hepatic arterial infusion in patients with nonresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 243-254.
- De Gramont A, Figuer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-2947.
- Giaccchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluo-

- rouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.
45. Saltz LB, Locker PK, Pirodda N et al. Weekly irinotecan (CPT-11), leucovorin (LV), and fluorouracil (FU) is superior to daily  $\times 5$  LV/5FU in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (CRC). *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.
46. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone at first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-1047.
47. Fowler WC, Eisenberg BL, Hoffman JP et al. Hepatic resection following systemic chemotherapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992; 51: 122-125.
48. Elias D, Lasser P, Rougier P et al. Frequency, technical aspects, results, and indications of major hepatectomy after prolonged intraarterial hepatic chemotherapy for initially unresectable hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 213-219.
49. Bismuth H, René A, Lévi F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996; 224: 509-522.
50. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999; 10: 663-669.
51. Bines SD, Doolas A, Jenkins L et al. Survival after repeat hepatic resection for recurrent colorectal hepatic metastases. *Surgery* 1996; 120: 591-596.
52. Lorenz M, Müller H-H, Schramm H et al. For the German Cooperative Liver Metastases. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of colorectal cancer. *Ann Surg* 1998; 228: 756-762.
53. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 2039-2048.
54. Kemeny MM, Adak S, Lipsitz S et al. American Intergroup SWOG/ECOG. Prospective randomized study of surgery alone vs continuous hepatic artery infusion of FUDR and continuous systemic infusion of 5FU after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 1012.
55. Armstrong JG, Anderson LL, Harrison LB et al. Treatment of liver metastases from colorectal cancer with radioactive implants. *Cancer* 1994; 73: 1800-1804.
56. Thomas DS, Nauta RJ, Rodgers JE et al. Intraoperative high-dose rate interstitial irradiation of hepatic metastases from colorectal carcinoma. Results of phase I-II trial. *Cancer* 1993; 71: 1977-1981.
57. Retekes AP, Caplehorn JR, King J et al. Effect of hepatic artery chemotherapy on survival of patients with hepatic metastases from colorectal carcinoma treated with cryotherapy. *World J Surg* 1995; 19: 768-771.
58. Goldberg SN, Gazelle GS, Dawson SL et al. Tissue ablation with radiofrequency using multiprobe arrays. *Acad Radiol* 1995; 2: 670-674.
59. Elias D, Debaere T, Muttillio I et al. Intraoperative use of radiofrequency treatment allows an increase in the rate of curative liver resection. *J Surg Oncol* 1998; 67: 190-191.
60. Livraghi T, Goldberg SN, Monti F et al. Saline-enhanced radiofrequency tissue ablation in the treatment of liver metastases. *Radiology* 1997; 202: 205-210.
61. Curley SA, Izzo F, Delio P et al. Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies. Results in 123 patients. *Ann Surg* 1999; 230: 1-8.