

Remisión clínica completa de metástasis hepáticas tras quimioterapia. ¿Resecar o no resecar?

Ramia, J. M.; De la Plaza, R.; Ramiro, C.; Quiñones, J.; Veguillas, P.; García-Parreño, J.

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario de Guadalajara

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer y la tercera neoplasia más frecuentemente diagnosticada en hombres y mujeres. Los casos estimados para 2010 en E.E.U.U son 142570 con una mortalidad de 51370. La incidencia en 2006 fue de 45,5 casos/100000 habitantes y supone el 9% de la mortalidad atribuida a cáncer^{1,3}.

Aproximadamente un 50% de los pacientes con CCR desarrollan metástasis hepáticas (MH) de forma sincrónica o metacrónica^{1, 2, 4-6}. La resección hepática es el tratamiento más efectivo de las MH de CCR, pero sólo el 10-25% de los pacientes que presentan MH de CCR son candidatos inicialmente para una hepatectomía^{1, 2, 4, 5, 7-11}. Aquellos pacientes que presentan MH reseccables obtienen una supervivencia superior (36 meses de mediana y supervivencia de 21 al 58% a los 5 años) comparados con los que tienen MH irreseccables (15 meses de mediana)^{1, 2, 9, 10}.

Dos hechos clave han cambiado el tratamiento oncológico de las MH, la aparición de nuevos fármacos (irinotecan y oxaliplatino) y agentes biológicos más eficientes que la quimioterapia (QT) clásica, y la utilización de la QT previa a la resección hepática^{1, 7, 9, 10, 12}.

Actualmente, la QT se emplea preoperatoriamente en enfermos con MH de CCR en dos escenarios: pacientes con enfermedad inicialmente irreseccable que se pretende convertir en reseccable, hecho que se consigue en el 10-40% de los casos, obteniendo tras la cirugía una supervivencia del 35% a los 5 años; o, cada vez con mayor frecuencia, en pacientes reseccables, con el objetivo de reducir el tamaño tumoral, evitar la cirugía hepática en pacientes con enfermedad en progresión y controlar micrometástasis no conocidas preoperatoriamente mejorando así la supervivencia^{1, 4-15}. La utilización de QT preoperatoria produce mayor lesión del parenquima hepático (esteatohepatitis, lesión sinusoidal,..) pero no incrementa la morbimortalidad de las resecciones hepáticas^{2, 12, 14}.

La QT preoperatoria puede producir en las pruebas de imagen, habitualmente TAC multifásico y basándose en los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos, RECIST, una disminución variable del tamaño de la MH que representa la respuesta de la MH a la QT^{2, 16, 17}. La resonancia magnética parece mejorar la información que aporta la TAC sobre la respuesta clínica de las MH tras QT⁵. Cuando se produce la desaparición completa de la MH se denomina respuesta clínica completa tras QT (RCC), y se asocia a una mayor supervivencia^{4, 5, 8, 10, 14, 16, 17}. La RCC, situación excepcional con la QT clásica, se ha incrementado con la eficacia de los nuevos regímenes de quimioterapia y se cifra que actualmente ocurre en un 6,5% de las MH tratadas^{4, 6, 9, 10}. Pero la RCC no puede ser considerada sinónimo de cura^{5, 13}, y además se han comunicado hasta un 30% de discrepancias entre los datos radiológicos de RCC y los hallazgos intraoperatorios¹³.

Debemos diferenciar de la RCC, la llamada respuesta patológica completa (RPC) tras QT que consiste en la desaparición de cualquier nido de celularidad neoplásica al efectuar el estudio histológico de la pieza de hepatectomía en las zonas en la que previamente al tratamiento con QT existía una MH (4,5,13). La incidencia de RPC oscila entre el 4 al 11% del total de las MH reseccadas tratadas previamente con QT, y se eleva al 35-50% en las MH que han presentado RCC^{9, 10, 14, 18}. Varios autores han propuesto clasificaciones para baremar la cantidad de respuesta patológica obtenida tras QT basándose en el porcentaje de células viables y la cantidad de fibrosis en la MH^{7, 9, 19}. Chun et al han intentado realizar una correlación entre los hallazgos del TAC y la cantidad de respuesta patológica obtenida por la QT que parece ser superior al RECIST¹⁵.

No siempre existe coincidencia entre RCC y RPC, es decir existen pacientes que se produce RCC en las pruebas de imagen sin RPC y viceversa (4,5,13). Tampoco la ausencia de captación en el PET tras QT implica RPC, ya que el 85% de las lesiones que normalizaron el SUV en el PET presentan células viables. Esta normalización del SUV puede deberse a la reducción del tamaño de la MH o alteración del metabolismo de la glucosa de las células tumorales^{4, 11}.

La obtención de RPC en MH parece relacionarse sustancialmente con la supervivencia total y libre de enfermedad, de tal modo que los pacientes que sus MH muestran RPC pueden llegar a alcanzar supervivencias del 65-76 % a los 5 años^{4, 9, 15, 18}. Además se ha comprobado una correlación directa entre el grado de respuesta patológica y la supervivencia^{7, 15}. Por todo ello ciertos autores opinan que el grado de respuesta patológica se convertirá en un factor pronóstico en el futuro^{4, 7, 9, 15}. Los factores favorecedores de RPC son: edad inferior a 60 años, metástasis menores de 3cm, número de metástasis mayor de 4, CEA <5 ó <30 ng/mL (según series), y respuesta clínica (reducción tumoral) tras quimioterapia^{5, 6, 9}. No hay concordancia evidente entre las distintas líneas de quimioterapia empleadas y la RPC^{4, 13}, aunque el uso de bevacizumab parece incrementar la tasa de RPC especialmente en las lesiones menores a 4 cm^{1, 9, 10, 12, 14}. No se obtiene más RPC por incrementar el número de ciclos QT, pero sí se produce mayor lesión tisular hepática especialmente cuando se superan los 8 ciclos de QT lo que conlleva un aumento de la insuficiencia hepática postoperatoria y otras complicaciones¹⁴.

Una vez definidos los conceptos de RCC y RPC, el problema clínico consiste en qué debemos realizar ante una RCC de una MH, ya que el dato de RPC lo obtendremos postoperatoriamente. Los datos de la literatura sobre manejo clínico de la RCC de MH son escasos y contradictorios. Como ejemplo citaremos que Benoist et al. observó que en el 80% de las MH que estudia, encuentra restos microscópicos neoplásicos en el parénquima hepático donde macroscópicamente no había lesión pero existía MH previamente, y observó un 73% de recurrencia al año en las MH con RCC no resecaadas⁵. Tanaka et al. trataron 55 MH con RCC, 28 fueron resecaadas no encontrando celularidad viable en la pieza quirúrgica y no presentaron recidiva, pero en 27 MH con RCC que no fueron extirpadas, se observaron 11 recurrencias (40%) a los 14 meses de media, en la zona donde inicialmente estuvo la MH¹³. Van Vleeder et al. obtuvo peor supervivencia en los pacientes con MH con RCC no tratadas por no encontrarlas en la laparotomía⁶. Pero Elias et al., afirmaron contrariamente que el 70% de las pacientes con MH con RCC no presentan recurrencia en los lugares donde previamente tenían MH¹⁸. Esta discrepancia en los datos probablemente se deba a los diferentes tratamientos efectuados de quimioterapia (arterial, intravenosa, cronomodulada,..) y diversos fármacos empleados¹³.

Con esos datos tan dispares, la duda fundamental que se plantea a un cirujano ante un paciente que presente una RCC es si debemos operarlo o no, y si se deben reseca todas las zonas correspondientes a las MH previas. La tendencia más generalizada, en los casos que eran resecaables previamente a la QT, es efectuar la resección ya que permite confirmar si hay RPC, evita el riesgo de recurrencia local y parece relacionarse con una mejor supervivencia¹⁻⁶.

La tasa de detección intraoperatoria de las MH que han presentado RCC oscila entre el 31 y el 55%^{5, 6, 13}. La no existencia de lesiones en el acto operatorio dificulta al cirujano saber que zonas se deben reseca y la obtención de un margen suficiente, ya que no puede palpar la MH ni visualizarla con la ecografía intraoperatoria, aunque se han descrito cambios ecográficos (zona hiperrrefringente) que pueden ayudar a encontrar la zona problema⁴⁻⁶. Por ello, en ocasiones nos

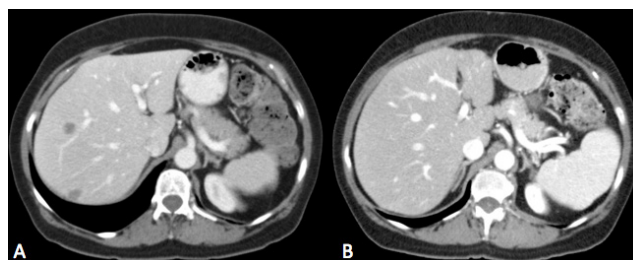


Figura 1.— A: TAC prequimioterapia con 2 imágenes compatibles con MH. B: TAC postquimioterapia con RCC de las MH.

veremos obligados a hacer hemihepatectomías o resecciones anatómicas para poder incluir zonas previamente afectas que ahora no son palpables⁶.

Por tanto, debemos insistir a los oncólogos para que remitan a los pacientes previamente a la RCC, ya que además del inconveniente de localización intraoperatoria se suma que más ciclos de quimioterapia (>8 ciclos) incrementan la lesión sinusoidal sin incrementar la tasa de RPC^{5, 13, 14}. La recomendación terapéutica es un curso corto de QT (2-3 meses) y reevaluar radiológicamente, si hay respuesta o la resección ya es factible efectuaremos la cirugía, si no hay respuesta o la resección aún no es factible cambiamos el regimen de QT buscando una mayor respuesta^{5, 6, 13, 14}. Se ha postulado la posibilidad de marcar percutáneamente las lesiones en difíciles localizaciones para asegurar que luego podremos delimitar la zona a reseca⁶.

Otro punto de debate es qué hacer en enfermos inicialmente irresecaables en los que se obtiene una RCC, ya que si debemos siempre quitar todas las lesiones por la posible existencia de focos microscópicos metastásicos y no fueron intervenidos porque técnicamente no se podía, tampoco pese a que exista RCC podremos reseca todos los focos de MH previos^{5, 13}. Ciertos autores abogan por seguir con más quimioterapia y otros por reseca el mayor número factible de zonas que previamente tenían MH^{5, 13}.

Aunque estas consideraciones que vamos a exponer se deben tomar con prudencia, podemos concluir que:

- No se debe intentar que la QT obtenga la RCC de una MH sino una buena respuesta clínica.
- Cuando obtengamos la RCC de MH tras la QT no se puede considerar sinónimo de cura.
- La resección del segmento hepático donde existía una MH que ha experimentado RCC tras QT, teóricamente evita la recidiva, mejora la supervivencia y permite confirmar si se ha producido RPC.

Bibliografía

1. Vitiello F, Ricci V, Martinelli E, Orditura M, DeVita F, Galizia G, Ciardiello F. Complete pathological response of colorectal liver metastases after chemotherapy and bevacizumab treatment: a case report. *Targ Oncol* 2008; 3:253-258
2. Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, Slomiany BA, Woodall CE, McMasters KM, Martin RC. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 35-41.

3. <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/acspc-024113.pdf>.
4. Adam R, Wicherts D, Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal metastases: myth or reality? *J Clin Oncol* 2008; 26:1635-1641
5. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy. Does it mean cure? *J Clin Oncol* 2006; 24: 3939-3945
6. Van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick R, Diaz LA, Choti M. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg* 2010; 1348-1356
7. Chan G, Hassanain M, Chaudhary P, Vrochides D, Neville A, Cesari M et al. Pathological response grade of colorectal liver metastasis treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB* 2010; 12:277-284.
8. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastasis downstages by chemotherapy. A model to predict long term survival. *Ann Surg* 2004; 240: 644-658.
9. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome endpoint after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008; 25: 5344-5351
10. Malavasi N, Ponti G, Depenni R, Bertolini F, Zironi S, Luppi G, Conte PF. Complete pathological response in a patient with multiple liver metastases from colon cancer treated with Folfex-6 chemotherapy plus bevacizumab: a case report. *J Hematol Oncol* 2009; 2:35-38
11. Tan MCB, Linehan DC, Hawkins WG, Siegel BA, Strasberg S. Chemotherapy induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 1112-1119.
12. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007; 110: 2761-7
13. Tanaka K, Takahura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg* 2009; 250: 935-942.
14. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, Maru DM, Kopetz S, Ribero D et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2870-6.
15. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru S, Kopetz S, Palavecino M et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009; 302: 2338-2344.
16. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228-47.
17. Padhani AR, Ollivier L. The RECIST criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001; 74: 983-986.
18. Elias D, Youssef O, Sideris L et al. Evolution of missing colorectal liver metastasis following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol* 2006; 24: 3939-3945.
19. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Breazault C et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007; 18:299-304