

Resección de metástasis hepáticas en cáncer de colon. Nuevas perspectivas

Mario Uribe M.^{1,2,3}, Luis Paqui M.^{1,2}, Sebastián Uribe-Echevarría A.¹, Pamela Romanque U.² y Verónica Azabache C.⁴

¹Equipo Hepato-biliopancreático, Hospital del Salvador.
²Facultad de Medicina Universidad de Chile.
³Clínica Las Condes.
⁴Equipo Digestivo, Hospital Padre Hurtado.

Recibido: 24 de abril de 2014
Aceptado: 28 de mayo de 2014

Correspondencia a:
Dr. Mario Uribe Maturana
Departamento de Cirugía, Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441. Las Condes.
Tel.: [+56 2] 26104000.
muribemd@hotmail.com

Resection of liver metastasis in colon cancer. New perspectives

Liver metastasis of colon cancer is a very common clinical entity. Resective surgery can be used to improve the overall survival and disease-free. The problem is that major resections are associated with hepatic failure caused by an inadequate residual volume. Chemotherapy with diagrams as FOLFOX, FOLFIRI associated with antibodies such as bevacizumab, cetuximab or panitumumab added an important role in the conversion of unresectable to resectable tumors. Another widely used technique is portal vein ligation in a first surgical procedure, that generates left hepatic growth, to perform the resection in a second surgical procedure. The liver hypertrophy is achieved in a period of 2 months. The latest new technical procedure is the association of the ligation portal to the liver partition of the hepatic parenchyma without resection, which allows a segmental hypertrophy of the liver remnant between 7 to 10 days. This technique is called ALPPS. Radiofrequency also has a role in the treatment of liver metastases. However, it is secondary.

Key words: Liver metastases, hepatic resection, chemotherapy, ALPPS, radiofrequency, colon metastases.

Introducción

El cáncer de colon es una de las patologías más frecuentes en el mundo, reportándose 150.000 nuevos casos por año en EE.UU. La mitad de estos pacientes presentan o presentarán metástasis hepáticas en el transcurso de su enfermedad¹.

En el cáncer colorrectal la metástasis más frecuente es en el hígado, llegando a 80%². La resección quirúrgica es la técnica más usada para tratar estas lesiones³.

Las grandes series muestran una sobrevida a 5 años de 35-58%, cuando la resección fue hecha con intención curativa¹.

El enfoque y tratamiento de las metástasis hepáticas deben ser multidisciplinario, donde se incorpora la oncología médica, radiología, anestesia y cirugía¹.

Resección de metástasis hepática

La resección hepática se convirtió en el tratamiento estándar para los pacientes con tumores hepáticos, y es la única potencialmente efectiva⁴. En la mayoría de las resecciones hepáticas, es necesario expandir los márgenes de resección, para alcanzar bordes libres de tumor⁴. Sin embargo, sólo 15 al 20% de los pacientes son candidatos para procedimientos quirúrgicos agresivos³.

Las complicaciones más graves después de una resección hepática se relacionan con el volumen del remanente hepático^{5,6}. La herramienta más utilizada para predecir esta complicación es la medición volumétrica hepática por tomografía computada. Entre 25 a 30% se considera un volumen hepático mínimo aceptable².

La recurrencia de tumores en resecciones hepáticas con intención curativa llega hasta 2/3, esto posiblemente debido a la persistencia de células tumorales a nivel microscópico¹. Para esta situación, la tendencia actualmente aceptada, es la quimioterapia más la resección quirúrgica⁶.

Quimioterapia

La quimioterapia ha tenido un rol importante en el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer de colon. Existen diferentes tratamientos que se usan tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia.

Para la cirugía resectiva lo más importante es la *quimioterapia de conversión*, en la que diferentes esquemas basados en FOLFOX (oxiplatino, ácido folínico, fluorouracilo) y FOLFIRI (irinotecan, ácido folínico, fluorouracilo) asociado a anticuerpos como bevacizumab, cetuximab y panitumumab, han permitido lograr cirugía resectiva R0, en pacientes considerados previamente irresecables^{5,7-10}.

Terapia quirúrgica

La resección quirúrgica de metástasis hepáticas ha tenido un gran avance; se ha logrado una mortalidad de 1-3% en series internacionales, con los mismos grupos que en un inicio mencionaban 30%¹². Gracias a ello, se puede inferir la idea que el tratamiento quirúrgico podría lograr índices más altos de curación a largo plazo. Datos recientes de los EE.UU. y Canadá han demostrado una supervivencia libre de enfermedad de 15 a 25%^{1,4}.

Los criterios para lograr una resección hepática efectiva con intención curativa son: tener dos segmentos hepáticos adyacentes con un flujo arterial y portal de entrada; un flujo de salida supra hepático; y un adecuado drenaje biliar. Las probabilidades de lograr este objetivo van a depender tanto de la preparación técnica del cirujano, como de la tecnología disponible, como *ecodoppler* intraoperatorio, colangiografía, y un adecuado método para realizar la transección.

El principal problema que se debe enfrentar es el riesgo de insuficiencia hepática ocasionado por grandes resecciones. Se debe mantener un mínimo de 20-30% del volumen hepático sano, 40-50% si el resto del hígado es sometido a quimioterapia, 60-70% en un hígado cirrótico.

Uno de los aspectos más importantes es la selección de pacientes con tumor resecable que debe ser apto para soportar cirugía de alta complejidad y tener la capacidad de lograr márgenes libres de tumor¹.

Fong y cols., en un ensayo de 1.001 pacientes sometidos a metástasectomía, identificó como factores asociados a mala supervivencia: margen positivo, presencia de metástasis extrahepática, número y tamaño de los tumores, ganglios linfáticos positivos y CEA (antígeno carcino embrionario) elevado preoperatoriamente. Con estas variantes se obtienen puntuaciones y se clasifican en bajo riesgo y alto riesgo².

Es importante la valoración por imágenes del posible hígado remanente, si bien no está establecido un porcentaje absoluto de seguridad, se sugiere que con 30% se puede reducir las complicaciones por insuficiencia hepática. Además, se evaluará la ubicación y el número de tumores^{1,2,4}.

En la cirugía se deben priorizar la resección tumoral con márgenes negativos, preservando la mayor cantidad de tejido hepático, por ello, la evaluación incluye a radiólogos intervencionistas para la planificación de posibles ablaciones o la aplicación de radiación.

Desde el punto de vista anestésico, se preconiza el uso de presiones venosas constantes bajas. Meléndez y cols., demostró que en el momento de la transección hepática una disminución de la presión venosa central

disminuiría notablemente la tasa de morbilidad, mortalidad y sangrado².

El abordaje habitual es por una laparotomía media o sub costal amplia, teniendo en cuenta que en el mismo tiempo se puede realizar la resección del tumor colónico. Se debe considerar que no es bueno asociar dos cirugías de gran envergadura por el alto porcentaje de complicaciones. La exploración laparoscópica fue material de estudio y se ha dejado de lado, ya que mostró un rendimiento bajo.

En la cavidad abdominal se debe hacer inspección del peritoneo, del diafragma y los ganglios del pedículo hepático. Después de la exploración y la sección de los ligamentos falciforme y redondo se procede a la exploración bimanual, y ecografía para la ubicación tumoral. Se realiza marcado de la zona donde se hará la transección hepática. Para la transección hepática existen múltiples técnicas: vibración ultrasonográfica agua inyectada a alta presión y ablación por radiofrecuencia entre otras. Se deben hacer verificaciones ultrasonográficas y palpatorias para asegurar no dañar estructuras nobles y permanecer a un margen aceptable. En esta parte es factible realizar la maniobra de Pringle. La coagulación se puede realizar con argón plasma o hemostáticos. Al finalizar la transección se debe verificar la correcta hemostasia y biliostasia. Posteriormente, se debe hidratar al paciente, procedimiento que debe tener lugar antes del cierre, asegurando una adecuada diuresis.

Una forma de acelerar el crecimiento hepático remanente es la técnica conocida como "Split *in situ*" actualmente denominada ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy*).

Los autores^{3-5,12-14} describen que, sumado a la hepatectomía hepática, una transección no resectiva del parénquima hepático produce una hipertrofia del tejido remanente que puede llegar hasta a 200% en 10 días. Esto permite efectuar resecciones masivas que antes era imposible considerar.

Hemos realizado esta técnica en 10 pacientes con un crecimiento del remanente hepático entre 60 a 250%, sin complicaciones importantes ni mortalidad asociada a la primera o a la segunda cirugía.

Jun Li y cols., en un ensayo, muestra que la hipertrofia hepática en dos tiempos es una técnica segura, teniendo un crecimiento hepático de 87% a los 13 días¹⁴; como complicaciones menciona sepsis y colecciones abdominales en pacientes con colangiocarcinoma hiliar.

F. Alvares y cols., menciona una hipertrofia significativa a partir del 7º día, llegando al máximo alrededor de la 2ª semana (88%)^{4,13}.

La embolización de la vena porta es eficaz en la inducción de la hipertrofia del segmento hepático no embolizado. Se logra una hipertrofia de 20 a 46% en

Artículos de Revisión

2 a 8 semanas¹³. Sin embargo, la falta de hipertrofia del segmento no embolizado o la progresión de la enfermedad pueden impedir la intención curativa hasta en 20%^{1,3}.

La oclusión de la circulación portal lleva a menores complicaciones en relación a la insuficiencia hepática post quirúrgica.

Radiofrecuencia

En los últimos años, el avance de la cirugía ha permitido acercarnos a la resección curativa de metástasis hepáticas. Aún existe un porcentaje importante de pacientes que no son candidatos a resección quirúrgica y la ablación por radiofrecuencia es una opción terapéutica en estos casos. Los resultados tras la radiofrecuencia son difíciles de interpretar, ya que muchos de los estudios mencionan recurrencias y el uso de diferentes equipos. Se ha informado supervivencia de 78% a un año, y de 46% a tres años, con una tasa de recurrencia de hasta 40%, llegando a ser de hasta 12% en el primer año. La radiofrecuencia es una opción razonable ante la imposibilidad de resección quirúrgica total por sobre la quimioterapia, ya que ésta proporciona un aumento de la sobrevida¹⁵.

Resumen

La metástasis hepáticas del cáncer de colon es una entidad clínica muy frecuente. La cirugía resectiva permite mejorar la sobrevida global y libre de enfermedad. El problema es que grandes resecciones se asocian a insuficiencia hepática por un inadecuado volumen residual. La quimioterapia con esquemas como FOLFOX, FOLFIRI asociada a anticuerpos como bevacizumab, cetuximab o panitumumab agregan un rol importante en la conversión de tumores irresecables a resecables. Otra técnica utilizada es la ligadura portal en un primer tiempo, que genera crecimiento hepático izquierdo, para realizar la resección en un segundo tiempo quirúrgico. La hipertrofia hepática se logra en un período de 2 meses. La última novedad técnica es la asociación de la ligadura portal a la transección del parénquima hepático sin resección, lo que permite una hipertrofia segmentaria del hígado remanente entre 7 a 10 días. Esta técnica se denomina ALPPS. La radiofrecuencia también tiene un rol en el tratamiento de las metástasis hepáticas, aunque este es secundario.

Palabras clave: Metástasis hepática, resección hepática, quimioterapia, ALPPS, radiofrecuencia, metástasis de colon.

Referencias

- 1.- Frankel TL, D'Angelica MI. Hepatic resection for colorectal metastases. *J Surg Oncol* 2014; 109: 2-7.
- 2.- Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008; 13: 51-64.
- 3.- Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012; 255: 405-14.
- 4.- Álvarez FA, Ardiles V, Sánchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 814-21.
- 5.- Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 38-47.
- 6.- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1208-15.
- 7.- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Catwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
- 8.- Leone F, Artale S, Marino D, Cagnazzo C, Cascinu S, Pinto C, et al. Panitumumab in combination with infusional oxaliplatin and oral capecitabine for conversion therapy in patients with colon cancer and advanced liver metastases. *Cancer* 2013; 119: 3429-35.
- 9.- Le'vi F, KaraboueA, Gorden L, Innominato PF, Saffroy R, Giachetti S, et al. Cetuximab and circadian chronomodulated chemotherapy as salvage treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): safety, efficacy and improved secondary surgical resectability. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 67: 339-48.
- 10.- Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringel Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to pelvic floor exercises for fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2009; 52: 1730-7.
- 11.- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002; 235: 759-66.
- 12.- Cavaness KM, Doyle MB, Lin Y, Maynard E, Chapman WC. Using ALPPS to induce rapid liver hypertrophy in a patient with hepatic fibrosis and portal

- vein thrombosis. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 207-12.
- 13.- Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, Alexander A, Krausch M, Schulte AM, Esch J, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg* 2013; 100: 388-94.
- 14.- Li J, Girotti P, Königsrainer I, Ladurner R, Königsrainer A, Nadalin S. ALPPS in right trisectionectomy: a safe procedure to avoid postoperative liver failure?. *J Gastrointest Surg* 2013; 17: 956-61.
- 15.- Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004; 239: 818-25.