

Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal

Guillermo Marín-Hargreaves^a, Vicente Artigas^a, José A. González^a, Carmen Martínez^a, Eugenio Marcuello^b y Manuel Trías-Folch^a

^aServicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

^bServicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen

En algunos pacientes afectos de cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas, la quimioterapia y sus nuevas combinaciones permiten reducir el tamaño de las metástasis y rescatarlas para un tratamiento quirúrgico. Sin embargo, en muchos pacientes, el tratamiento inicial sistemático del tumor primario se acompaña de un crecimiento de las metástasis (que marcan el pronóstico vital del paciente). Esta progresión de las metástasis impide cualquier opción de tratamiento con intención curativa.

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad colorrectal avanzada, con muy buena respuesta a la quimioterapia y candidato a una novedosa estrategia, que combina neoadyuvancia primero, con cirugía de las metástasis hepáticas que se adelanta a la cirugía colorrectal.

Palabras clave: Tratamiento neoadyuvante. Quimioterapia. Cáncer colorrectal. Cirugía colorrectal. Metástasis hepáticas colorrectales. Neoplasia hepática. Resección hepática. Supervivencia. Pronóstico.

INVERSION OF THE SEQUENCE OF SURGERY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR SYNCHRONOUS LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER

In some patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases, chemotherapy and current combinations of chemotherapy allow the size of these metastases to be reduced so that they can be surgically resected. However, in many patients, the initial systematic treatment of the primary tumor is associated with growth of the metastases (which predict the patient's life expectancy). This metastatic growth contraindicates surgical treatment that might otherwise be curative.

We report the case of a patient with advanced recto-colonic cancer, which responded well to chemotherapy given as neoadjuvant treatment prior to surgery, in which the hepatic metastases were resected before excision of the primary tumor.

Key words: Neoadjuvant treatment. Chemotherapy. Colorectal cancer. Colorectal surgery. Colorectal hepatic metastases. Liver neoplasm. Liver resection. Survival. Prognosis.

Introducción

El cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas es una forma avanzada de la enfermedad con mal pronóstico y es mortal sin tratamiento. Las nuevas qui-

mioterapias, que por sí solas no han conseguido la curación de la enfermedad, permiten rescatar un 10-15% de los pacientes para cirugía con intención curativa, con supervivencias alrededor del 35%¹.

El programa terapéutico clásico deja para el final el tratamiento de la enfermedad metastásica, que es la que marca el pronóstico vital de estos pacientes. Un paso más en la neoadyuvancia, en pacientes con cánceres colorrectales metastásicos no obstructivos, que nuestro grupo ha tenido ocasión de explorar y que ha sido recientemente refrendado por el grupo de Ginebra (Suiza)², es la cirugía secuencial inversa (CSI).

Correspondencia: Dr. G. Marín-Hargreaves.
Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau.
Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: gmarin@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 2-8-2006 y aceptado el 29-11-2006.

Caso clínico

Paciente varón de 64 años (hipertenso, dislipémico e hiperuricémico) diagnosticado de adenocarcinoma (ADC) de recto con metástasis hepáticas (T3N0M1), entre agosto y septiembre de 2004, tras estudio por constipación progresiva mediante fibrocolonoscopia (FCC) (neoplasia rectal a 6-7 cm de margen anal), tomografía computarizada (TC) abdominal y resonancia magnética (RM) hepática (fig. 1), que mostraban múltiples lesiones focales hepáticas de 1,5 cm en ambos lóbulos. En la TC torácica se encontró una imagen nodular de 2,5 x 1,9 cm de características líquidas en la región paratraqueal derecha (estudios posteriores más finos descartaron malignidad). La ecografía endorrectal mostró tumoración rectal que invadía todas las capas. El CEA inicial fue de 17,10 g/l. La extensión de la enfermedad hizo que se tratara inicialmente con quimioterapia que pretendía ser paliativa.

El paciente fue remitido a nuestro centro en octubre de 2004, y entre noviembre de 2004 y marzo de 2005 recibió 9 ciclos de quimioterapia según el esquema FOL-FOX 4. El CEA después del tratamiento fue 4,2 g/l. Tras el tratamiento la TC abdominal mostraba una marcada disminución de tamaño de las múltiples lesiones, ahora subcentimétricas, la mayor de 1 cm de diámetro y un hemangioma en el segmento 6. El CEA en febrero de 2005 fue 4,2 g/l. En la FCC total (abril de 2005) no había evidencia de lesión, excepto protrusión en recto, que se biopsió con el informe de anatomía patológica: sin alteraciones significativas. La RM (abril de 2005) mostraba 10 lesiones nodulares en ambos lóbulos hepáticos. El PET-¹⁸F¹⁸FDG (mayo de 2005) no evidenciaba focos hipermetabólicos de malignidad. Dada la buena respuesta a la quimioterapia, la estabilidad de las lesiones y la posibilidad de proceder a su resección completa se intervino en primer lugar las lesiones hepáticas, que marcan el pronóstico vital del paciente.

En junio de 2005 se practicó intervención quirúrgica: bisegmentectomía 6-7 extendida al 5. Hepatectomías parciales en los segmentos 2-3 y 4 y 5 (incluidos los 10 nódulos conocidos). La anatomía patológica mostraba en algunos nódulos material mucoso y escasa representación de ADC mal diferenciado y en otros, material mucoso acelular. Límite de resección, sin evidencia de neoplasia. Postoperatorio, sin incidencias.

En julio de 2005 se realizó la segunda intervención quirúrgica con amputación abdominoperineal. Informe de anatomía patológica: focos de ADC mal diferenciado que infiltra toda la pared cólica y la grasa perirectal. Metástasis en 9 de 9 ganglios. Grado 4 de regresión tumoral. Postoperatorio marcado por infección perineal.

En el último control, 18 meses después del diagnóstico, el paciente está asintomático, el CEA continúa normalizado (2,3 g/l) y en la última TC no hay signos de recidiva de la enfermedad (fig. 2).

Discusión

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad colorrectal avanzada, con muy buena respuesta a la quimioterapia y candidato a una novedosa estrategia, que combina neoadyuvancia primero, con cirugía de las metástasis hepáticas que se adelanta a la cirugía colorrectal. El grupo del profesor Gilles Mentha ha publicado recientemente los prometedores resultados preliminares obtenidos con esta estrategia en pacientes con enfermedad colorrectal avanzada de alto riesgo².

La estrategia considera las metástasis hepáticas como el objetivo principal de la quimioterapia y la cirugía, porque son ellas y no el tumor primario lo que marca el pronóstico vital de la enfermedad.

Este nuevo planteamiento terapéutico reposa en la eficacia de los nuevos regímenes de tratamiento quimioterápico que permite la resecabilidad con criterio RO de las lesiones hepáticas³, todo ello por el hecho de que ni la quimioterapia ni la cirugía hepática se retrasaron por el tratamiento quirúrgico del tumor primario (y sus eventuales complicaciones).

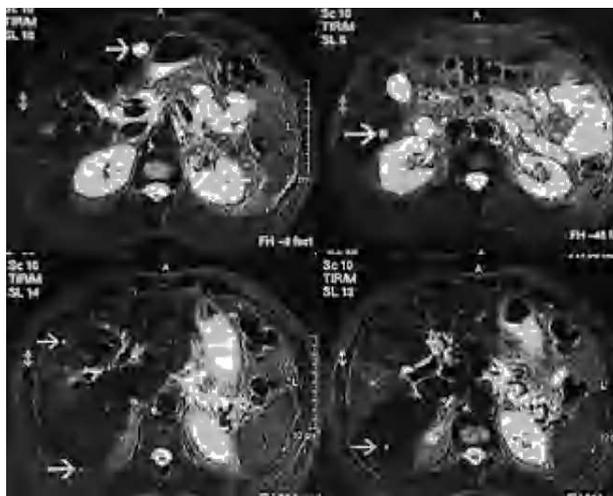


Fig. 1. Cuatro cortes de resonancia magnética en los que se ve la enfermedad inicial con afectación sincrónica por metástasis de cáncer colorrectal en casi todos los segmentos hepáticos (se observan 5 de los 10 nódulos marcados en segmentos 7, 6, 8 y 3).

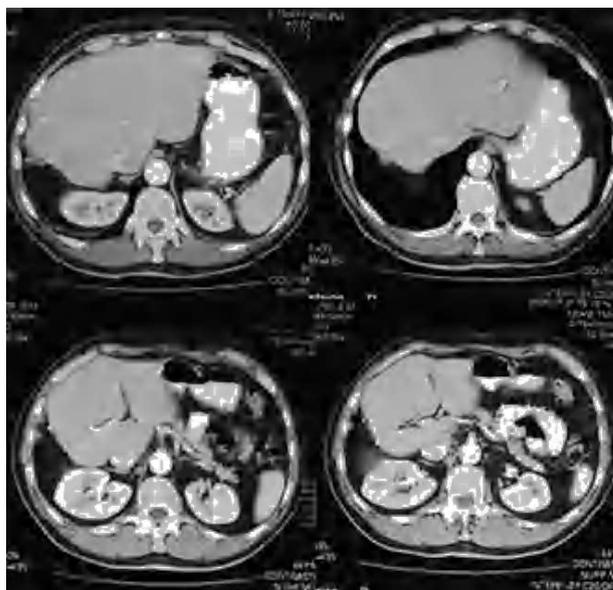


Fig. 2. Cuatro cortes de tomografía computarizada abdominal con contraste en los que se observa el tejido hepático sano con algún clip quirúrgico, pero sin signos de recidiva ni persistencia de enfermedad metastásica.

Las ventajas de la CSI son:

- Tratamiento inmediato de la enfermedad hepática (que, como ha quedado dicho, marca el pronóstico) en un grupo de pacientes de alto riesgo (3 puntos o más de la puntuación de Fong CRS 3 o más⁴), con enfermedad avanzada cuyo mal pronóstico hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

- Seleccionar a pacientes con buena respuesta a la quimioterapia en los que se puede aspirar al tratamiento con intención curativa^{5,6}.

- Evitar eventual progresión, recurrencia, reactivación (“rebrote”) de las metástasis hepáticas (si se tratara

primero el cáncer colorrectal, y sobre todo en presencia de complicaciones), que demoraran la instauración del programa terapéutico (quimioterapia y cirugía).

– En el cáncer de recto, esta estrategia permite, además, la administración preoperatoria de radioterapia (con menor morbilidad y recurrencia que la radioterapia postoperatoria⁷).

Este abordaje terapéutico entronca con la disyuntiva de una cirugía sincrónica de las metástasis hepáticas y la colorrectal⁸. Sin embargo, en estos pacientes con hígados tan castigados por la quimioterapia⁹ (que hacen el estudio ecográfico peroperatorio de las lesiones particularmente sutil¹⁰ y la cirugía, más compleja y hemorrágica) es fundamental minimizar la morbimortalidad. La CSI, al escalonar los tratamientos, puede presentar una ventaja respecto de la morbimortalidad en un programa quirúrgico en un solo tiempo. Probablemente, sea necesario un estudio aleatorizado para comparar la CSI con la cirugía simultánea del cáncer colorrectal y sus metástasis (cuando ello sea posible y razonable en un tiempo).

Es fundamental consensuar (en el seno de un equipo multidisciplinario y a partir de una monitorización muy exhaustiva de la respuesta a la quimioterapia) el momento ideal para la resección; evitando que las lesiones hepáticas desaparezcan (causa de recidiva-persistencia de la enfermedad) limitando el efecto acumulativo de la toxicidad hepática de la quimioterapia. Por el contrario, la progresión del tumor primario o de las metástasis con quimioterapia anula cualquier opción de curación.

Las tasas de supervivencia obtenidas por el grupo de Ginebra (mediana de 46 meses) y en nuestro caso el paciente asintomático, libre de enfermedad a 22 meses del diagnóstico e inicio del tratamiento, confirman que la CSI se asocia a un aumento de las resecciones con intención curativa y mejora la supervivencia. Por ello, esta opción

de tratamiento, heredera de la escuela del Paul Brousse, merece ser investigada y puede tener su lugar en el tratamiento actual de pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal avanzado.

Bibliografía

1. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg.* 1996;224:509-22.
2. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg.* 2006;93:872-8.
3. Marín-Hargreaves G, Artigas V, Marcuello E, Monill JM, Trías-Folch M. Cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas: ¿cuán agresivos podemos ser? *Cir Esp.* 2004;76:117-9.
4. 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.* 1999;230:309-18; discussion 318-21.
5. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2003;7:109-15; discussion 116-7.
6. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg.* 2004;240:1052-61; discussion 1061-4.
7. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1731-40.
8. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum.* 2004;47:1310-6.
9. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2006;24:2065-72.
10. Znajda TL, Hayashi S, Horton PJ, Martinie JB, Chaudhury P, Marcus VA, et al. Postchemotherapy characteristics of hepatic colorectal metastases: remnants of uncertain malignant potential. *J Gastrointest Surg.* 2006;10:483-9.