



Original

Tratamiento del cáncer colorrectal con metástasis irresecables con quimioterapia sin resección del primario: análisis de las complicaciones relacionadas con el tumor[☆]

Marta Cáceres^a, Marta Pascual^{a,d}, Sandra Alonso^{a,d}, Clara Montagut^{b,d}, Manel Gallén^{b,d}, Ricard Courtier^a, M. José Gil^a, Luis Grande^{a,d}, Montserrat Andreu^{c,d} y Miguel Pera^{a,d,*}

^aUnidad de Cirugía Colorrectal, Unidad Funcional de Cáncer Colorrectal, Hospital del Mar, Barcelona, España

^bServicio de Oncología, Unidad Funcional de Cáncer Colorrectal, Hospital del Mar, Barcelona, España

^cServicio de Digestivo, Unidad Funcional de Cáncer Colorrectal, Hospital del Mar, Barcelona, España

^dInstitut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de diciembre de 2012

Aceptado el 22 de abril de 2013

On-line el 28 de octubre de 2013

Palabras clave:

Cáncer colorrectal

Metástasis irresecables

Quimioterapia

Cirugía paliativa

RESUMEN

Introducción: Aunque el tratamiento convencional de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV ha consistido en la resección del tumor primario seguida de quimioterapia, varios estudios defienden que en pacientes poco sintomáticos el primer y único tratamiento debe ser quimioterapia. El objetivo es analizar las complicaciones relacionadas con el tumor primario en una serie consecutiva de pacientes con cáncer colorrectal y metástasis irresecables tratados con quimioterapia sin cirugía.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. Se ha incluido a todos los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis irresecables en los que se decidió realizar quimioterapia sin resección del tumor primario durante el periodo enero 2007-febrero 2011.

Resultados: La edad media de los 61 pacientes analizados era de 67 ± 13 años. Veinte (33%) pacientes presentaron alguna complicación durante el seguimiento. La complicación más frecuente fue la obstrucción intestinal en 15 (25%) seguida de la perforación. Las complicaciones precisaron cirugía en 6 (10%). No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características de los pacientes entre aquellos que presentaron una complicación y los que no, aunque el porcentaje de complicaciones entre los portadores de prótesis colónica (53%) dobló el del resto de pacientes (26%).

Conclusiones: La quimioterapia sin cirugía es una buena opción en la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis irresecables. Sin embargo, aunque el porcentaje de pacientes que precisan cirugía es bajo, el número de complicaciones relacionadas con el tumor primario no es despreciable. Se necesitan estudios que permitan identificar a aquellos pacientes en los que estaría indicada una colectomía profiláctica.

© 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

[☆] Presentado en forma de comunicación oral en la XV Reunión de la Asociación Española de Coloproctología, 4-6 de mayo de 2011, Zaragoza.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mpera@parcdesalutmar.cat (M. Pera).

0009-739X/\$ - see front matter © 2012 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.04.015>

Treatment of colorectal cancer with unresectable metastasis with chemotherapy without primary tumor resection: Analysis of tumor-related complications

ABSTRACT

Keywords:

Colorectal cancer
Unresectable metastases
Chemotherapy
Palliative surgery

Introduction: Although the conventional treatment of patients with stage IV colorectal cancer involves resection of the primary tumor followed by chemotherapy, several studies suggest that in patients with few symptoms the first and only treatment should be chemotherapy. The objective of this study is to analyze the complications related to the primary tumor in a series of patients with unresectable metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy without surgery.

Material and methods: Retrospective descriptive study. The study included all patients with unresectable metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy without resection of the primary tumor (January 2007-February 2011).

Results: The mean age of the 61 patients analyzed was 67 ± 13 years and the performance status was 0-1 in 53 (87%). Twenty (33%) patients developed complications during follow-up. The most common complication was intestinal obstruction in 15 (25%) patients followed by perforation. Complications required surgery in 6 (10%) cases. We did not find differences in patient characteristics between those who had a complication and those without, although the complication rate in patients with a colonic stent (53%) was twice that of other patients (26%).
Conclusions: Chemotherapy without surgery is a good option in most patients with unresectable metastatic colorectal cancer. However, although the percentage of patients requiring surgery is low, the total number of complications related to the primary tumor is not negligible. Studies are needed to identify those patients in whom a prophylactic colectomy could be indicated.

© 2012 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de colon y recto es, considerando ambos sexos, el primer tumor maligno en incidencia con más de 25.500 nuevos casos anuales en España y el segundo en mortalidad con unas 14.000 personas fallecidas cada año por su causa¹. Aproximadamente un 20% son diagnosticados en estadio IV, siendo las metástasis hepáticas las más frecuentes, seguidas de las pulmonares. En más del 80% de estos pacientes las metástasis son irresecables por lo que se descarta la cirugía con intención curativa^{2,3}. Mientras que algunos pacientes presentan síntomas relacionados con el tumor primario (hemorragia digestiva baja, anemia, oclusión intestinal o dolor abdominal), otros apenas tienen síntomas o están completamente asintomáticos.

El tratamiento quirúrgico de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) en estadio IV es controvertido. Durante muchos años, la estrategia terapéutica ha consistido en la resección del tumor primario, independientemente de la presencia o no de síntomas, seguida de quimioterapia^{4,5}. El objetivo de la cirugía era evitar posibles complicaciones de la neoplasia de colon como perforación, obstrucción o hemorragia y, según algunos autores, aumentar la supervivencia^{6,7}. Sin embargo, se ha sugerido que en pacientes poco sintomáticos o asintomáticos, el primer y único tratamiento debe ser quimioterapia sistémica^{8,9}. En pacientes con neoplasias estenosantes la quimioterapia podría ser combinada con la colocación de una prótesis endoscópica. Esta nueva propuesta terapéutica se basa en varios motivos: la imposibilidad de ofrecer cirugía con intención curativa, la necesidad de ofrecer un tratamiento sistémico precoz, la morbilidad asociada a la resección de colon y el

retraso en iniciar el tratamiento con quimioterapia, especialmente en caso de que aparezcan complicaciones⁸⁻¹². Además, el estado de inmunosupresión inducido tras cualquier acto quirúrgico activaría factores de crecimiento que podrían estimular el crecimiento neoplásico^{9,13}.

Por otra parte, la utilización en los últimos años de nuevos fármacos quimioterápicos como irinotecán y oxaliplatino combinados con anticuerpos monoclonales como cetuximab o bevacizumab ha permitido obtener porcentajes de respuesta del 50% y aumentar la supervivencia media de estos pacientes hasta los 20 meses en ensayos clínicos prospectivos^{14,15}. Este incremento de la supervivencia podría asociarse a un mayor número de complicaciones relacionadas con el tumor primario no resecado en pacientes que estaban inicialmente asintomáticos, lo que contribuye a aumentar la controversia sobre cuál es la mejor opción terapéutica en estos casos.

La Unidad Funcional de CCR del Hospital del Mar decidió en el año 2007 que los pacientes en estadio IV con metástasis irresecables, asintomáticos o poco sintomáticos, serían tratados con quimioterapia sin resección del tumor primario. El objetivo de este estudio es analizar las complicaciones relacionadas con el tumor primario intacto en dichos pacientes.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo sobre una base de datos mantenida de forma prospectiva que incluye a todos los pacientes diagnosticados y tratados de CCR en la Unidad Funcional del Hospital del Mar. Se ha analizado el periodo comprendido entre enero de 2007 y febrero de 2011 y se han

identificado todos los pacientes en estadio IV en el momento del diagnóstico. Cuando se diagnostica a un paciente con CCR en estadio IV se evalúa, en primer lugar, la resecabilidad de las metástasis hepáticas o pulmonares. Desde el año 2007 los pacientes con metástasis consideradas irresecables son tratados con quimioterapia sin resección del tumor primario siempre y cuando estén asintomáticos o poco sintomáticos. Los pacientes en estadio IV con signos y síntomas de oclusión intestinal presente o inminente que pueden ser paliados con una prótesis endoscópica también son tratados con quimioterapia sin cirugía. Además, en pacientes seleccionados en los que la endoscopia muestra una estenosis completa, se indica la colocación de una prótesis endoscópica de forma profiláctica antes de iniciar la quimioterapia aunque estén asintomáticos. De esta forma, se ha incluido en el grupo de estudio a todos aquellos pacientes con CCR en estadio IV que han sido tratados con quimioterapia sin resección del tumor primario, con o sin la colocación de una prótesis endoscópica. Se ha excluido a los pacientes en los que se indicó la resección del tumor primario por síntomas que no podían ser paliados con tratamiento médico ni endoscópico y también a aquellos pacientes en los que se indicó únicamente cuidados paliativos.

Todos los pacientes fueron informados sobre los beneficios potenciales y los riesgos de no realizar la resección del tumor primario y de administrar únicamente quimioterapia sistémica, así como sobre el control de síntomas con medidas como analgesia y laxantes. Se realizó asimismo un estricto control clínico de posibles complicaciones relacionadas con el cáncer de colon no resecado.

En el grupo de pacientes analizados se registraron variables de tipo demográfico, variables relacionadas con el tumor como localización, tipo histológico, extensión local y a distancia, así como tipo de quimioterapia administrada, duración de la misma y administración concomitante de radioterapia paliativa. Se ha identificado a aquellos pacientes en los que se colocó una prótesis endoscópica antes del inicio del tratamiento y se han recogido las complicaciones relacionadas con el tumor primario clasificadas de acuerdo con los criterios de Clavien-Dindo¹⁶, el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la complicación, así como su tratamiento.

Se ha realizado un análisis descriptivo en el que las variables cuantitativas se expresaron en forma de media y desviación estándar, si la distribución era normal, o mediana y rango intercuartil (percentil 25 a 75), en caso de que la distribución no fuera normal. Las variables categóricas se han expresado en números absolutos y porcentajes. La comparación entre variables cuantitativas se ha realizado con la prueba paramétrica de la t de Student, cuando cumplía sus condiciones de aplicación. En caso contrario, se utilizaron pruebas no paramétricas. Para variables categóricas se ha utilizado la prueba de la chi cuadrado. La significación estadística se consideró cuando la p fue menor de 0,05. El análisis de datos se realizó con el programa SPSS versión 18.0.

Resultados

La figura 1 muestra el diagrama de flujo que parte de los pacientes con CCR diagnosticados durante el periodo de estudio (n = 826) de los cuales 147 (18%) presentaban metástasis. Diez

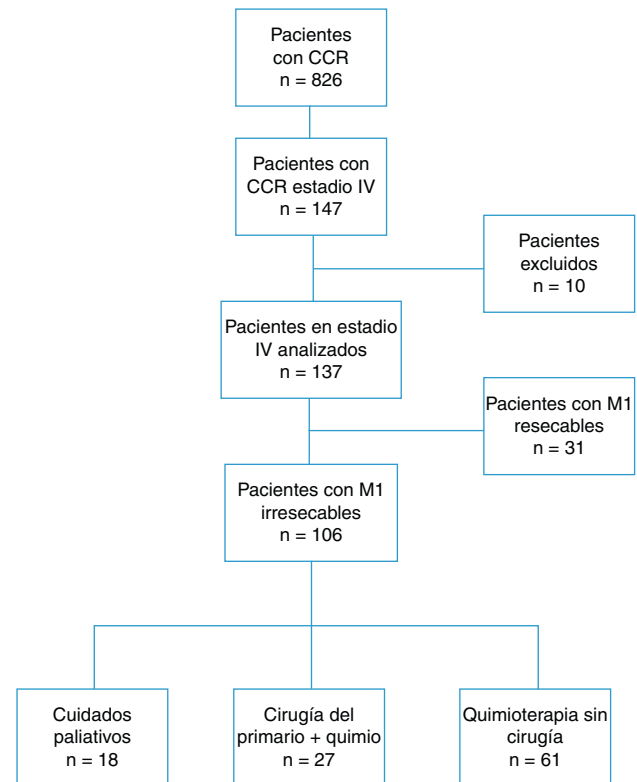


Figura 1 – Diagrama de flujo de los pacientes con CCR en el que aparecen los pacientes incluidos en el estudio 1.

pacientes fueron excluidos por diferentes motivos como traslado a su población de origen, traslado a otro centro o estudio incompleto. De los 137 pacientes restantes en estadio IV, las metástasis eran resecables en 31 (23%) casos y fueron intervenidos de las mismas y del primario en uno o 2 tiempos, dependiendo de cada caso. En los otros 106 pacientes se consideró que las metástasis eran irresecables. Tras presentación de los casos en la Unidad Funcional de CCR se decidió realizar únicamente cuidados paliativos en 18 pacientes, resección de la neoplasia primaria seguida de quimioterapia en 27 pacientes y quimioterapia sin resección del tumor primario en 61 pacientes. Este último grupo de pacientes es el objeto del presente estudio.

La edad media de los 61 pacientes con metástasis irresecables tratados con quimioterapia era de 67 ± 13 años y 40 (65%) eran varones. El *performance status* (PS) era de 0-1 en 53 (87%) pacientes. Dos pacientes presentaban signos y síntomas de oclusión intestinal que precisó la colocación urgente de una prótesis endoscópica. Los otros 59 pacientes estaban asintomáticos o presentaban mínimos síntomas relacionados con el tumor primario que podían ser controlados con tratamiento médico de forma ambulatoria.

La localización más frecuente del tumor fue en colon izquierdo y recto en 28 (46%) y 20 (33%) pacientes, respectivamente y el tipo histológico, un adenocarcinoma en 58 (95%) casos. La endoscopia digestiva baja fue incompleta por estenosis en 23 (38%) pacientes mientras que la tomografía axial computarizada (TC) abdominal mostró signos de infiltración local en 46 (75%), en 39 de ellos por afectación de la grasa pericolónica y en 7 por afectación de órganos

Tabla 1 – Procedimientos quirúrgicos y morbilidad postoperatoria en los 6 pacientes que precisaron cirugía para tratar la complicación del tumor primario

Edad	Complicación del tumor primario	Procedimiento	Tipo de programación	Estancia (días)	Morbilidad
65	Perforación	Hemicolectomía derecha	Urgente	9	No
54	Perforación	Amputación de recto	Urgente	22	Infección perineal, íleo paralítico
77	Oclusión	Hemicolectomía derecha	Electiva	9	No
52	Necrosis/absceso	Sigmoidectomía, histerectomía	Electiva	10	Infección superficial de herida
57	Oclusión	Resección anterior	Electiva	23	Absceso pélvico
77	Dolor e incontinencia	Colostomía derivativa	Electiva	4	No

adyacentes. Tan solo en 2 pacientes se apreciaron signos de necrosis del tumor primario en la TC.

El estudio de extensión mostró metástasis hepáticas en 57 (93%) pacientes. Las metástasis afectaban ambos lóbulos hepáticos en 47 (77%) de estos pacientes y la gran mayoría (76%) presentaban más de 4 lesiones identificadas en la TC. La media de segmentos hepáticos afectados fue de 6 ± 3 . En 22 (36%) pacientes se identificaron metástasis pulmonares, que eran bilaterales en la mitad de ellos. Veinticuatro (39%) pacientes presentaban además metástasis en otras localizaciones como retroperitoneo, glándulas suprarrenales y óseas. Finalmente, 10 (16%) pacientes presentaban en el estudio de extensión inicial signos compatibles con carcinomatosis, como nódulos peritoneales o engrosamiento del epiplón.

Además de la colocación urgente de una prótesis endoscópica en el momento del diagnóstico en 2 pacientes, se decidió la colocación profiláctica de una prótesis en otros 13 pacientes que, aunque no presentaban signos clínicos evidentes de oclusión, tenían en la endoscopia una estenosis casi completa. En total, 15 (25%) de los 61 pacientes tenían una prótesis colónica en el momento de iniciar la quimioterapia.

El tratamiento inicial con quimioterapia empleado con mayor frecuencia fue la combinación de capecitabina y oxaliplatino en 21 pacientes seguido de 5-fluorouracilo (5-FU) y oxaliplatino en 15, capecitabina en 10 y la combinación 5-FU e irinotecán en 8. En 3 pacientes con tumores neuroendocrinos se empleó carboplatino y VP-16. Además, se administró bevacizumab, en la primera línea o en líneas posteriores, en 21 (34%) pacientes. El intervalo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento fue de 20 (11-27) días. La duración media del tratamiento con quimioterapia fue de 12 ± 8 meses y 7 (12%) pacientes lo abandonaron por toxicidad. En un grupo de 10 (16%) pacientes con cáncer de recto se administró además radioterapia paliativa. Cuatro (7%) pacientes presentaron una muy buena respuesta a la quimioterapia que permitió un rescate quirúrgico posterior con resección de las metástasis hepáticas y del tumor primario a pesar de que inicialmente se habían considerado como irreseccables. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 342 (212 a 632) días.

En conjunto, 20 (33%) pacientes del grupo de estudio presentaron alguna complicación relacionada con el tumor primario durante el periodo de seguimiento. El intervalo desde el diagnóstico hasta la aparición de la complicación del tumor primario fue de 6 (3 a 12) meses. La complicación más frecuente fue la obstrucción intestinal en 15 pacientes. En 4 casos se produjo una perforación o necrosis del tumor con formación de absceso mientras que un paciente presentó

dolor no controlado con tratamiento médico. Las complicaciones fueron más frecuentes en aquellos pacientes en los que se había colocado previamente una prótesis endoscópica en comparación con aquellos en los que la quimioterapia fue el único tratamiento inicial, 8 de 15 (53%) y 12 de 46 (26%) respectivamente ($p = 0,056$), aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística. En los 8 pacientes con prótesis que presentaron una complicación, esta fue una obstrucción por crecimiento tumoral endoluminal. Las complicaciones precisaron tratamiento quirúrgico en 6 (10%) casos, de los cuales se realizó resección del tumor primario en 5 y una colostomía derivativa en uno. En solo 2 (3%) pacientes la cirugía fue urgente mientras que en los otros 4 (7%) se programó un procedimiento quirúrgico electivo. La [tabla 1](#) muestra los procedimientos quirúrgicos realizados y la morbilidad de los mismos. Ninguno de los 6 pacientes que fueron intervenidos falleció en el postoperatorio inmediato y su mediana de supervivencia fue de 480 (240 a 720) días. En los restantes 14 pacientes con complicaciones del tumor primario que no precisaron una intervención quirúrgica el tratamiento fue el siguiente: prótesis endoscópica en 5 (8%) pacientes con obstrucción intestinal; tratamiento médico en otros 2 (3%) pacientes con oclusión; y cuidados paliativos en 7 (11%) pacientes que presentaban una enfermedad muy avanzada y con un PS igual o superior a 3. En estos pacientes que recibieron únicamente cuidados paliativos la complicación más frecuente fue la obstrucción intestinal en 5 casos, seguida de la perforación en 2. La mediana de supervivencia tras la complicación en estos 7 pacientes fue de 12 (5 a 40) días. De acuerdo con la clasificación de Clavien-Dindo, 2 pacientes presentaron complicaciones grado II, 5 pacientes presentaron complicaciones grado IIIa y 6 pacientes complicaciones grado IIIb. Los 7 pacientes que recibieron solo cuidados paliativos fallecieron días después de la complicación (grado V) aunque en todos ellos la rápida progresión de la enfermedad contribuyó tanto o más que la complicación al resultado final.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en las características de los pacientes ni de las neoplasias, ni en el tratamiento administrado entre aquellos que presentaron una complicación del tumor primario y los que no la presentaron durante el periodo de seguimiento ([tabla 2](#)).

Discusión

El tratamiento convencional del CCR con metástasis irreseccables consiste en la resección del tumor primario seguida de

Tabla 2 – Características de los pacientes con metástasis irresecables con y sin complicaciones del tumor primario

	Pacientes con cáncer colorrectal y metástasis irresecables n = 61		p
	Tumor primario no complicado n = 41	Tumor primario complicado n = 20	
Edad (años) ^a	67 ± 13	66 ± 12	0,582
Sexo (varón)	30 (73)	11 (55)	0,102
PS 0-1 ^b	33 (80)	20 (100)	0,443
Localización ^b			
- colon derecho	8 (20)	5 (25)	
- colon izquierdo	21 (51)	7 (35)	
- recto	12(29)	8 (40)	0,07
CEA (ng/ml) ^c	111 [14 a 756]	47 [7 a 333]	0,246
Albumina (g/dl) ^a	3,7 ± 0,6	3,7 ± 0,5	0,671
Diámetro tumoral máximo (mm) ^a	48,7 ± 31,1	47,8 ± 28,6	0,964
Infiltración local ^b	29 (71)	18 (90)	0,192
Carcinomatosis ^b	9 (22)	3 (15)	0,470
Presencia de M1 hepáticas ^b	38 (93)	19 (95)	0,763
N.º de segmentos afectados ^a	6,4 ± 2,7	5,8 ± 3,4	0,074
Presencia de M1 pulmonares ^b	17 (41)	5 (25)	0,169
EDB incompleta por estenosis ^b	14 (34)	9 (45)	0,558
Prótesis endoscópica ^b	7 (17)	8 (40)	0,056
Intervalo de inicio de quimioterapia (días) ^c	18 [10 a 25]	24 [14 a 34]	0,062
Duración de quimioterapia (meses) ^a	11,1 ± 8,6	12,8 ± 7,8	0,264
Tratamiento con bevacizumab ^b	13 (32)	8 (40)	0,615

CEA: antígeno carcinoembrionario; EDB: endoscopia digestiva baja; PS: *performance status*.

^a Media ± desviación estándar.

^b Número absoluto (porcentaje).

^c Mediana [rango intercuartil].

quimioterapia. A pesar de que la cirugía no tiene intención curativa, esta opción terapéutica se continúa utilizando en una gran mayoría de pacientes y tiene como objetivo principal evitar las complicaciones relacionadas con el tumor primario. En un reciente estudio en el que se revisaron más de 9.000 casos, se encontró que en más del 65% de los pacientes con CCR en estadio IV se realizó la resección quirúrgica del tumor primario antes de iniciar la quimioterapia¹⁷. Cook et al. evaluaron también el uso que se hacía de la resección del tumor primario en estos pacientes, utilizando una base de datos prospectiva nacional que incluye información de 11 registros poblacionales que cubren aproximadamente un 14% de la población de los Estados Unidos¹⁸. Los autores observaron que se realizó la resección de colon o recto en el 66% de los 26.754 pacientes diagnosticados de CCR en estadio IV durante un periodo de 12 años.

Aunque la resección del tumor primario puede estar justificada en pacientes con hemorragia persistente o perforación, varios estudios publicados en los últimos años defienden las ventajas del tratamiento con quimioterapia sin cirugía en pacientes asintomáticos o con síntomas que puedan ser paliados con tratamiento médico o endoscópico⁸⁻¹¹. La principal ventaja consiste en la posibilidad de iniciar el tratamiento sistémico de forma precoz y evitar el retraso secundario a la intervención quirúrgica. Con frecuencia, el inicio de la quimioterapia se demora varias semanas, especialmente cuando ocurren complicaciones postoperatorias. Por este motivo, en la Unidad Funcional de CCR del Hospital del Mar introdujimos hace 5 años de forma progresiva esta nueva estrategia de tratamiento.

Uno de los posibles inconvenientes de esta propuesta terapéutica es la aparición de complicaciones relacionadas con el tumor primario no resecado, especialmente cuando la

supervivencia de los pacientes aumenta con el empleo de nuevas formas de quimioterapia. En este sentido, varios estudios han demostrado que el tratamiento con quimioterapia sin cirugía en pacientes con CCR y metástasis sincrónicas irresecables se asocia a un porcentaje bajo de complicaciones antes del fallecimiento por progresión de la enfermedad¹⁹⁻²². En una serie de 24 pacientes en los que la neoplasia primaria se dejó *in situ*, Sarela et al. observaron solo un caso de obstrucción completa que precisó cirugía urgente y 3 obstrucciones progresivas que fueron tratadas con endoprótesis o cirugía electiva²¹. En una serie más larga con 82 pacientes tratados con quimioterapia sin resección del primario, Tebbutt et al. observaron que las complicaciones más graves como peritonitis o hemorragia persistente ocurrieron en menos del 4% de los pacientes mientras que la obstrucción intestinal afectó al 13,4%, en la mayoría de los casos debida a progresión peritoneal²². Las conclusiones de estos primeros estudios a favor del tratamiento con quimioterapia sistémica sin resección del tumor primario han sido criticadas al haber incluido pacientes a los que se les administró únicamente 5-FU. Sin embargo, estudios posteriores en los que se han empleado los nuevos esquemas de quimioterapia han demostrado que, a pesar de haber aumentado la supervivencia, el porcentaje de complicaciones relacionadas con el tumor primario sigue siendo bajo^{8,23}. Ello es debido a que las nuevas combinaciones de quimioterapia sistémica han permitido un mejor control local del tumor, no solo de las metástasis¹⁰. En un estudio retrospectivo, Poultsides et al. analizaron la incidencia de complicaciones del tumor primario que precisaron cirugía, radioterapia o la colocación de una prótesis en una serie de 233 pacientes consecutivos y encontraron que 217 (89%) nunca precisaron ningún procedimiento directo sobre el tumor para controlar los síntomas, 16

(7%) requirieron cirugía urgente por hemorragia o perforación y 10 (4%) precisaron radioterapia o la colocación de una prótesis endoscópica. Los autores concluyeron que la mayoría de los pacientes en estadio IV con metástasis sincrónicas irresecables tratados con las nuevas formas de quimioterapia nunca precisarán cirugía paliativa, por lo que la colectomía profiláctica no está indicada de forma rutinaria²³. En una reciente revisión de la Cochrane se incluyeron 7 estudios no controlados en los que se había comparado el tratamiento quirúrgico frente a la quimioterapia como único tratamiento en pacientes en estadio IV irresecable. A pesar de la ausencia de estudios controlados, los autores concluyeron que la resección no reduce el riesgo de complicaciones relacionadas con el tumor²⁴.

Aunque con un número más limitado de pacientes, los resultados del presente estudio sugieren también que el tratamiento con quimioterapia sin cirugía es una buena opción en la mayoría de los pacientes con CCR y metástasis irresecables. En nuestra serie, tan solo 6 pacientes precisaron cirugía y en 4 de ellos se pudo realizar de forma programada. Además, la morbilidad del tratamiento quirúrgico fue baja y la mortalidad, nula. Sin embargo, un 33% de los pacientes presentó complicaciones del tumor primario que precisaron alguna forma de tratamiento, porcentaje más elevado que en algunas de las series mencionadas anteriormente. Por ello, aunque la resección profiláctica del tumor primario no esté indicada de forma rutinaria, sería deseable identificar a aquellos pacientes con un riesgo más elevado de presentar complicaciones en los que sí estuviera indicada la resección de colon antes de iniciar la quimioterapia. Sin embargo, cuando hemos comparado los pacientes que han presentado alguna complicación con los que no la han presentado no hemos observado diferencias ni en las características del tumor ni en el tratamiento administrado que permitan identificar dichos pacientes, aunque hay que destacar que el porcentaje de complicaciones entre los portadores de prótesis colónica dobló el del resto de pacientes.

Poultides et al. tampoco pudieron identificar variables que permitan predecir la necesidad de una colectomía urgente²³. El riesgo de cirugía urgente en los pacientes no se asoció con la edad, localización del tumor, número de metástasis, CEA ni con la concentración de albúmina en suero.

Una de las limitaciones del presente estudio es la heterogeneidad de la muestra. Se han incluido pacientes con cáncer de colon y recto, con metástasis hepáticas, pulmonares o retroperitoneales. Algunos de ellos han recibido radioterapia y además hay 3 pacientes con tumores neuroendocrinos. Sin embargo, creemos que lo importante es que todos los pacientes tienen en común que el tumor primario se ha dejado intacto. El objetivo del estudio era analizar las posibles complicaciones del tumor primario no resecado, independientemente del tipo histológico o de la localización de las metástasis. Creemos que de esta forma la muestra del presente estudio es un claro reflejo de los pacientes que nos encontraremos en la práctica habitual y no un «grupo experimental».

Un aspecto controvertido en la utilización de quimioterapia sin cirugía como tratamiento inicial es el empleo de bevacizumab, ya que se ha asociado con una incidencia de perforaciones gastrointestinales de 1-2% en ensayos

clínicos prospectivos²⁵. Sin embargo, en el presente estudio tampoco hemos observado diferencias en el porcentaje de pacientes a los que se les administró el anticuerpo monoclonal al comparar pacientes con tumores primarios complicados y no complicados. En el estudio de Poultides et al., la administración de bevacizumab en la mitad de los pacientes tampoco se asoció a un mayor número de complicaciones del tumor primario intacto²³. Recientemente se ha publicado el primer estudio prospectivo fase II cuyo objetivo principal era establecer la incidencia de complicaciones relacionadas con el tumor primario que requieran tratamiento quirúrgico u hospitalización. Se ha incluido a 86 pacientes con CCR y metástasis sincrónicas irresecables que recibieron 5-FU, oxaliplatino y bevacizumab, de los cuales 12 (14%) presentaron alguna complicación mayor relacionada con el tumor primario, 10 precisaron cirugía urgente y 2 fallecieron. Al igual que en los estudios anteriores, los autores han concluido que la morbilidad relacionada con el tumor primario intacto es aceptable y que la cirugía en pacientes asintomáticos puede ser evitada²⁶.

Otro de los aspectos controvertidos sobre cuál es la mejor opción terapéutica en estos pacientes es el posible efecto beneficioso de la resección del tumor primario sobre la supervivencia. Los resultados de algunos estudios retrospectivos sugieren que la resección no curativa de un CCR primario asintomático puede prolongar la supervivencia en comparación con la no resección^{18,27-31}. Otros, sin embargo, no han observado dicho beneficio sobre la supervivencia^{19,32}. En nuestro estudio hemos analizado únicamente los pacientes que recibieron quimioterapia sin cirugía y no hemos realizado una comparación con los pocos pacientes en los que sí se resecó el tumor primario, dado que existe un claro sesgo de selección al tratarse de pacientes con síntomas que precisaban cirugía paliativa. Precisamente, una de las limitaciones más importantes de alguno de los estudios comparativos mencionados anteriormente es el sesgo de selección¹⁸. En una reciente revisión sistemática se destacó que ninguno de los 21 estudios incluidos era controlado y que el sesgo de selección y el seguimiento incompleto dificultaban la interpretación de los resultados³³. Por ello, se necesitan estudios prospectivos aleatorizados que permitan confirmar la quimioterapia sin cirugía como el tratamiento de elección e identificar a aquellos pocos pacientes en los que sí estaría indicada la resección del tumor primario. En este sentido, se acaba de publicar el protocolo del estudio multicéntrico alemán SYNCHRONOUS que compara la supervivencia global así como la seguridad y el impacto sobre la calidad de vida de ambas formas de tratamiento³⁴.

Es interesante destacar cómo el porcentaje de oclusión intestinal fue más elevado en aquellos pacientes en los que se había colocado inicialmente una prótesis endoscópica, hasta un 53%. Evidentemente, se trata de grupos no comparables puesto que los pacientes en los que se indicó la colocación de la prótesis presentaban probablemente neoplasias localmente más avanzadas y más estenosantes. Si embargo, estos resultados demuestran, de acuerdo con las observaciones de otros autores²², que el tratamiento endoscópico debe realizarse solo cuando el paciente presenta síntomas obstructivos, y no de forma profiláctica, con el fin de alargar al máximo el tiempo de funcionamiento efectivo de la misma. Además,

debe tenerse en cuenta que el porcentaje de complicaciones relacionadas con la paliación endoscópica no es despreciable^{35,36} y que el riesgo de oclusión intestinal no parece ser más elevado en pacientes con CCR en estadio IV en comparación con estadios más precoces³⁷.

En resumen, los resultados del presente estudio apoyan la utilización de quimioterapia sin resección de colon como tratamiento en la mayoría de pacientes con CCR con metástasis sincrónicas irresecables. Sin embargo, aunque el porcentaje de pacientes que precisan cirugía urgente es bajo, el número total de complicaciones relacionadas con el tumor primario no es despreciable, por lo que se necesitan estudios que permitan identificar a aquellos pacientes en los que sí estaría indicada una colectomía profiláctica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Mercè Piracés, gestora de casos de la Unidad Funcional de Cáncer Colorrectal del Hospital del Mar, por su valiosa colaboración en la identificación de los pacientes y en la recogida de datos.

BIBLIOGRAFÍA

- Andreu M, Marzo M, Mascort J, Quintero E, García-Alfonso P, López-Ibor C, et al. Alianza para la Prevención del Cáncer de Colon en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:137-9.
- Mella J, Biffin A, Radcliffe AG, Stamatakis JD, Steele RJ. Population-based audit of colorectal cancer management in two UK health regions. *Br J Surg*. 1997;84:1731-6.
- Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer*. 2010;116:544-73.
- Bacon HE, Martin PV. The rationale of palliative resection for primary cancer of the colon and rectum complicated by liver and lung metastasis. *Dis Colon Rectum*. 1964;7:211-7.
- Oxley EM, Ellis H. Prognosis of carcinoma of the large bowel in the presence of liver metastases. *Br J Surg*. 1969;56:149-52.
- Mik M, Dziki L, Galfach P, Trzcinski R, Sygut A, Dziki A. Resection of the primary tumour or other palliative procedures in incurable stage IV colorectal cancer patients? *Colorectal Dis*. 2010;12:e61-7.
- Cellini C, Hunt SR, Fleshman JW, Birnbaum EH, Bierhals AJ, Mutch MG. Stage IV rectal cancer with liver metastases: Is there a benefit to resection of the primary tumor? *World J Surg*. 2010;34:1102-8.
- Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*. 2005;1155-60.
- Michel P, Roque I, di Fiore F, Langlois S, Scotte M, Tenière P, et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: Should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:434-7.
- Poultides GA, Paty PB. Reassessing the need for primary tumor surgery in unresectable metastatic colorectal cancer: Overview and perspective. *Ther Adv Med Oncol*. 2011;3:35-42.
- Damjanov N, Weiss J, Haller DG. Resection of the primary colorectal cancer is not necessary in nonobstructed patients with metastatic disease. *Oncologist*. 2009;14:963-9.
- Kleespies A, Fuessl KE, Seeliger H, Eichhorn ME, Müller MH, Rentsch M, et al. Determinants of morbidity and survival after elective non-curative resection of stage IV colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24:1097-109.
- Romano F, Uggeri F, Crippa S, di Stefano G, Scotti M, Scaini A, et al. Immunodeficiency in different histotypes of radically operable gastrointestinal cancers. *J Exp Clin Cancer Res*. 2004;23:195-200.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:23-30.
- Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-37.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: Five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187-96.
- Temple LK, Hsieh L, Wong WD, Saltz L, Schrag D. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3475-84.
- Cook AD, Single R, McCahill LE. Surgical resection of primary tumors in patients who present with stage IV colorectal cancer: An analysis of surveillance, epidemiology, and end results data, 1988 to 2000. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:637-45.
- Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:651-7.
- Crane CH, Janjan NA, Abbruzzese JL, Curley S, Vauthey J, Sawaf HB, et al. Effective pelvic symptom control using initial chemoradiation without colostomy in metastatic rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001;49:107-16.
- Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT, Ride E, Guillou PJ, O'Riordan DS. Nonoperative management of the primary tumour in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88:1352-6.
- Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D, Hill ME, Tait D, Oates J, et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut*. 2003;52:568-73.
- Poultides GA, Servais EL, Saltz LB, Patil S, Kemeny NE, Guillem JG, et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-84.
- Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;CD008997. Issue 8. Art. No.:CD008997. DOI:10.1002/14651858.
- Huewitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright 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.
- McCahill LE, Yothers G, Sharif S, Petrelli NJ, Lai LL, Bechar N, et al. Primary mFOLFOX6 plus bevacizumab without

- resection of the primary tumor for patients presenting with surgically unresectable metastatic colon cancer and an intact asymptomatic colon cancer: Definitive analysis of NSABP trial C-10. *J Clin Oncol.* 2012;30:3223-8.
27. Ruo L, Gougoutas C, Paty B, Guillem JG, Cohen AM, Wong WD, et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: Prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg.* 2003;196:722-8.
 28. Konyalian VR, Rosing DK, Haukoos JS, Dixon MR, Sinow R, Bhaheetharan S, et al. The role of primary tumour resection in patients with stage IV colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2007;9:430-7.
 29. Verberne CJ, Bock GH, Pijl ME, Baas PC, Siesling S, Wiggers T. Palliative resection of the primary tumour in stage IV rectal cancer. *Colorectal Dis.* 2011. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02618.x.
 30. Stillwell AP, Buettner PG, Ho YH. Meta-analysis of survival of patients with stage IV colorectal cancer managed with surgical resection versus chemotherapy alone. *World J Surg.* 2010;34:797-807.
 31. Venderbosch S, de Wilt JH, Teerenstra S, Loosveld OJ, van Bochove A, Sinnige HA, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3252-60.
 32. Scheer MG, Sloots CE, van de Wilt GJ, Ruers TJ. Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases. *Ann Oncol.* 2008;19:1829-35.
 33. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease: Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis.* 2012;14:920-30.
 34. Rahbari NN, Lordick F, Fink C, Bork U, Stange A, Jäger D, et al. Resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases (UICC stage IV): SYNCHRONOUS—a randomised controlled multicentre trial. *BMC Cancer.* 2012;12:142.
 35. Fernandez-Esparrach G, Bordas JM, Giraldez MD, Gines A, Pellise M, Sendino O, et al. Severe complications limit long-term clinical success of self-expanding metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1087-93.
 36. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: Longterm outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:560-72.
 37. Tekkis P, Kinsman R, Thompson M, Stamatakis J. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland study of large bowel obstruction caused by colorectal cancer. *Ann Surg.* 2004;240:76-81.