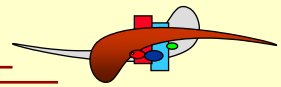
NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL MANEJO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

JORNADA DE ACTUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

5 de Octubre de 2007

Dra Eva Montalvá Orón
UNIDAD DE CIRUGÍA Y TRASPLANTE HEPÁTICO
HOSPITAL UNIVERSITARIO LA FE. VALENCIA.



HACE 10 AÑOS EL MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR ERA RELATIVAMENTE SENCILLO

PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR

IRRESECABLES: 90%

QT: 5-FU + LV
- **SIN RESPUESTA: SUPERVIVENCIA MEDIANA: 8 MESES**
- **CON RESPUESTA: SUPERVIVENCIA MEDIANA: 12 MESES**

RESECABLES: 10%

SUPERV. 5 años: 30%

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA LA RESECCIÓN:

1. ≥ 4 METÁSTASIS
2. ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA
3. GANGLIOS DEL HILIO HEPÁTICO AFECTOS
4. MARGEN DE RESECCIÓN < 1cm
5. PRESENCIA DE ENFERMEDADES ASOCIADAS
6. RESECCIÓN HEPÁTICA INCOMPLETA (R1-R2)

CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA LA RESECCIÓN:

1. ADENOCARCINOMA DE RECTO (TUMOR PRIMARIO)
2. METÁSTASIS SINCRÓNICAS
3. METÁSTASIS BILATERALES
4. TAMAÑO DE LAS METÁSTASIS > 5 cm
5. PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA
6. CEA > 200 ng/dl

Hughes KS. Surgery 1986; 100:278-84.
Ekberg H. Br J Surg 1986; 73: 727-31.
Nordlinger B. Cancer 1996; 77: 1254-62.
Fong Y. Ann Surg 1999; 230: 309-18.

AÑO 2007: MAYOR COMPLICACIÓN EN EL MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR

PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR

IRRESECABLES: 80%

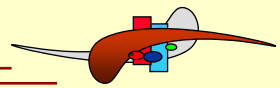
RESECABLES: 20%

- **NUEVOS TRATAMIENTOS QUIMIOTERÁPICOS**
- **NUEVA DEFINICIÓN DE RESECABILIDAD**
- **NUEVAS ESTRATEGIAS QUIRÚRGICAS**
- **MENORES CIFRAS DE MORBI-MORTALIDAD TRAS RESECCIÓN**
- **MEJOR MANEJO DE LOS PACIENTES: EQUIPOS MULTIDISCIPLINARES**

Abdalla E. Arch Surg 2002; 137: 675-80.
Adam R. Ann Surg 2004; 240: 644-58.
Poston GJ. J Clin Oncol 2005; 23: 7125-34.
Poston GJ. J Clin Oncol 2006; 24: 2702-6.
European Colorectal Metastases Treatment Group. EJC 2006; 42: 2212-21.

NUEVOS CONCEPTOS APLICABLES EN 2007

- **NUEVAS DEFINICIONES:**
  - **ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD**
  - **RESECABILIDAD**
  - **QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O NEOTERAPÉUTICA**
  - **DOWNSTAGING Y DOWNSIZING**
- **NUEVOS CRITERIOS QUE DEFINEN LA RESECABILIDAD**
- **NUEVOS REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA**
- **NUEVAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**
- **NUEVAS ESTRATEGIAS QUIRÚRGICAS (METÁSTASIS SINCRÓNICAS)**
- **REDEFINICIÓN DE ANTIGUOS CONCEPTOS:**
  - **MARGEN DE RESECCIÓN**
  - **RESPUESTA COMPLETA TRAS QUIMIOTERAPIA**



NOMENCLATURA ACTUAL

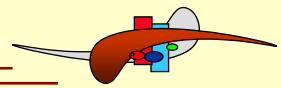
ESTADIO IV DEL CCR

ENFERMEDAD INCURABLE
SUPERVIVENCIA: 6 MESES

ENFERMEDAD POTENCIALMENTE CURABLE
SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS: 35%

LIMITACIONES DE ESTA NOMENCLATURA:

- **CLASIFICACIÓN INCORRECTA DE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU PRONÓSTICO**
- **TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS INADECUADA**
- **NO SE PUEDEN COMPARAR RESULTADOS DE TRATAMIENTOS RADICALES vs NO RADICALES**



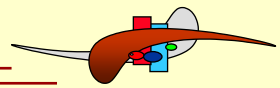
PROPUESTA DE ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON CCR ESTADIO IV

EUROPEAN COLORECTAL METASTASES TREATMENT GROUP

ESTADIO IV a	**METÁSTASIS HEPÁTICAS FÁCILMENTE RESECABLES**
ESTADIO IV b	**METÁSTASIS HEPÁTICAS RESECABLES**
ESTADIO IV c	**METÁSTASIS HEPÁTICAS RESECABLES TRAS REDUCCIÓN DE TAMAÑO**
ESTADIO IV d	**METÁSTASIS HEPÁTICAS RESECABLES CON POCA PROBABILIDAD**

ESTADIO V a	**ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA RESECABLE**
ESTADIO V b	**ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA IRRESECABLE**

European Journal of Cancer 2006; 42: 2212-2221.

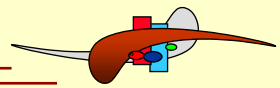


PROPUESTA DE ESTADIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON CCR ESTADIO IV

ESTADIO IV R ENFERMEDAD RESECABLE	
IV R A	RESECABLE HEPÁTICA
IV R B	RESECABLE EXTRAHEPÁTICA
IV R C	RESECABLE HEPÁTICA Y EXTRAHEPÁTICA

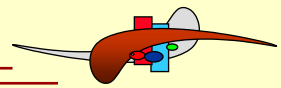
ESTADIO IV U ENFERMEDAD IRRESECABLE	
IV U A	IRRESECABLE HEPÁTICA
IV U B	IRRESECABLE EXTRAHEPÁTICA
IV U C	IRRESECABLE HEPÁTICA Y EXTRAHEPÁTICA

DOWNSTAGING OR DOWNSIZING: TIME FOR A NEW STAGING SYSTEM IN ADVANCED COLORECTAL CANCER? Poston G, Adam R, Vauthey JN. J Clin Oncol 2006; 24: 2702-6.



BENEFICIOS DE LAS NUEVAS PROPUESTAS DE CLASIFICACIÓN

- **ORIENTAN DE LAS POSIBILIDADES DE ESTRATEGIAS CON INTENCIÓN CURATIVA**
- **OFRECEN CLARAS INDICACIONES DEL TIPO DE TRATAMIENTO:**
  - ✓ **CIRUGÍA EN ESTADIOS 4R (RESECABLES)**
  - ✓ **QUIMIOTERAPIA EN ESTADIOS 4U (IRRESECABLES)**
- **SE PUEDE PASAR DE ESTADIOS 4U A 4R (*DOWNSTAGING* se convierte en un término válido)**



CONCEPTO ACTUAL DE RESECABILIDAD

Las MH de CCR se definen como resecables cuando la enfermedad puede ser extirpada totalmente (R0), respetando al menos dos segmentos adyacentes del hígado con una buena vascularización eferente y aferente, con buen drenaje biliar y siempre que el remanente hepático sea funcionalmente suficiente. *(Nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B)*

Choti MA, Grothey AF, co-chairs. Selection for resection. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference; January 25, 2006; San Francisco, California.

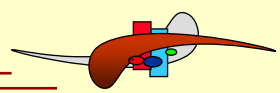
Garden OJ et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. Gut 2006; 55 (Suppl III): iii1-iii8.

European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. EJC 2006; 42: 2212-21.

CONTRAINDICACIONES A LA RESECCIÓN:

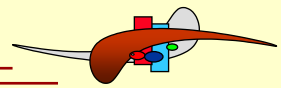
1. **Resección incompleta de la enfermedad hepática**
2. **Enfermedad extrahepática irresecable**
3. **Remanente hepático insuficiente**

¿Resección R1?
¿Ganglios del pedículo hepático afectos?
¿Progresión de la enfermedad tras QT preoperatoria?



PRINCIPIOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA

- **EL TIPO DE RESECCION (anatómica o limitada) NO SE RELACIONA CON LA SUPERVIVENCIA**
- **SE RECOMIENDAN RESECCIONES ECONOMICAS**
- **¿CUAL DEBE SER EL MARGEN LIBRE?**

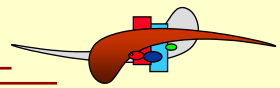


IMPORTANCIA DEL MARGEN QUIRÚRGICO

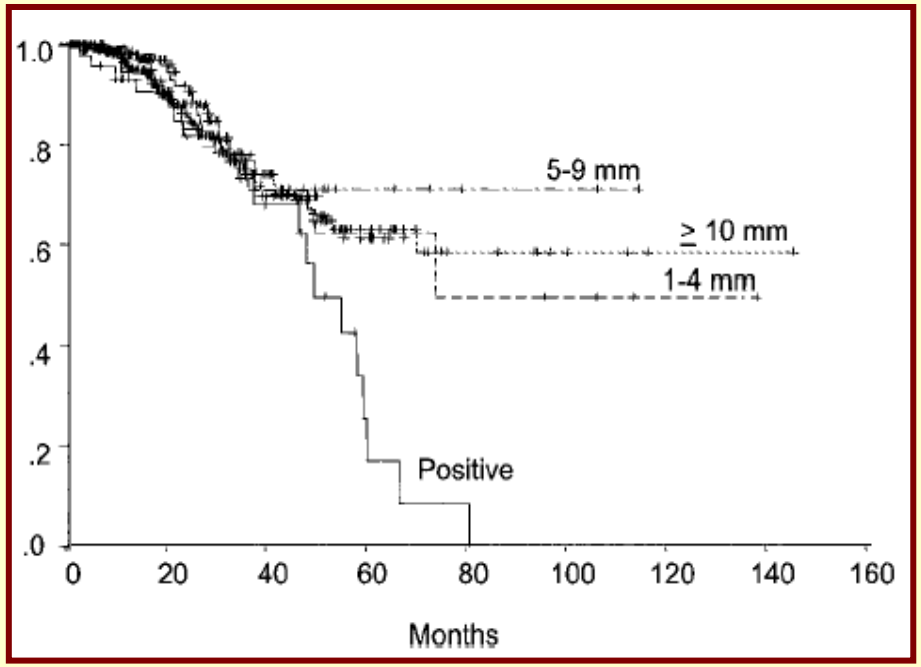
Micrometástasis aisladas en el margen de los 5 mm (80% en los 2 mm)

MARGEN QUIRÚRGICO	% DE RECURRENCIA
< 2mm	13,3%
2-4 mm	2,8%
> 4mm	0%

GENETIC AND HISTOLOGICAL ASSESSMENT OF SURGICAL MARGINS IN RESECTED LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CARCINOMA: MINIMUN SURGICAL MARGINS FOR SUCCESSFUL RESECTION. Kokudo N. Arch Surg 2002; 137: 833 - 40.



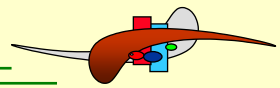
IMPORTANCIA DEL MARGEN QUIRÚRGICO



EFFECT OF SURGICAL MARGIN STATUS ON SURVIVAL AND SITE RECURRENCE AFTER HEPATIC RESECTION FOR COLORECTAL METASTASES. Pawlik TM. Ann Surg 2005; 241 (5): 715-22.

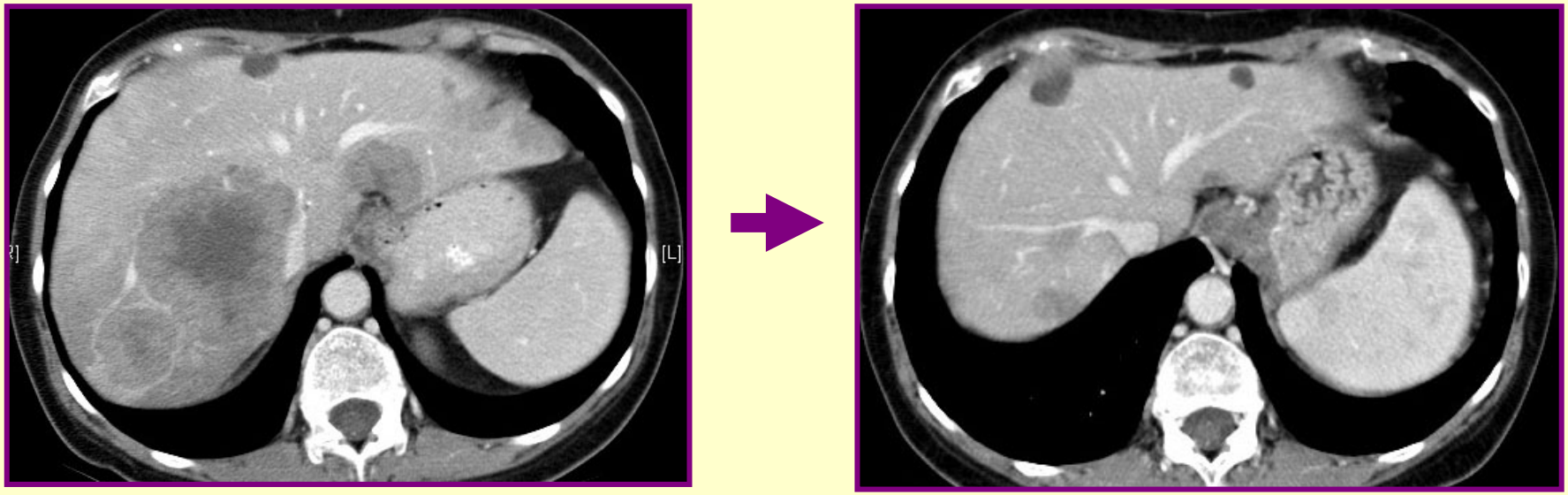
¿CÓMO SE PUEDE INCREMENTAR LA RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

1. QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA
2. EMBOLIZACIÓN PORTAL
3. RESECCIÓN COMBINADA CON TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN LOCAL TUMORAL
4. RESECCIÓN EN DOS TIEMPOS PROGRAMADA



¿CÓMO SE PUEDE INCREMENTAR LA RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

1. QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA (NEOADYUVANTE – DE INDUCCIÓN)



RESCATE: 15%

SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS: 34%

Adam R. Ann Surg 2004; 240: 644-57.
Pozzo C. Ann Oncol 2004; 15: 933-9.

QT PREOPERATORIA

QT NEOADYUVANTE

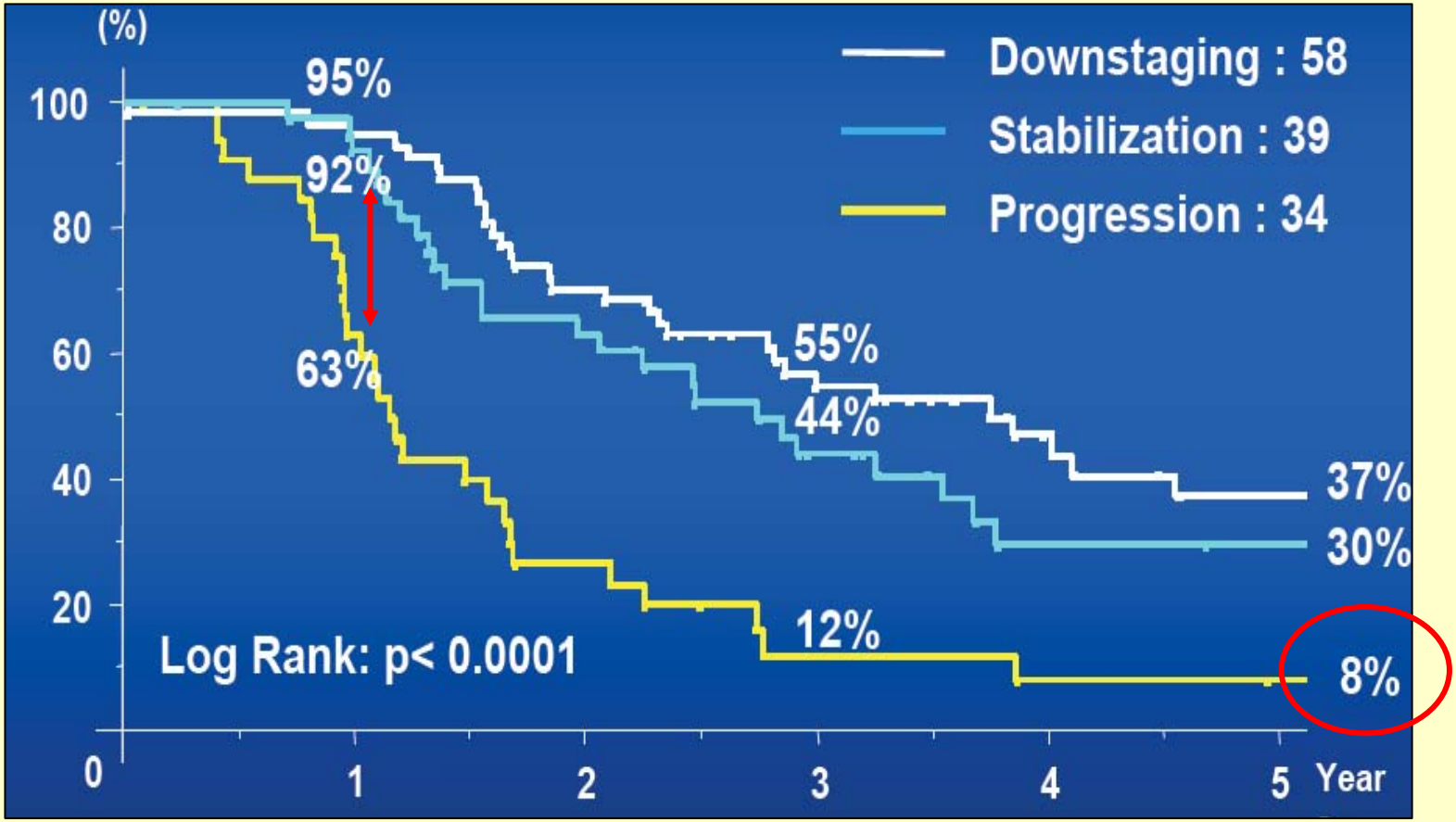
Metástasis inicialmente resecables, candidatos a resección con intención curativa.

QT DE INDUCCIÓN O NEOTERAPÉUTICA

Metástasis con dudosa resecabilidad o que pueden ser resecables si hay buena respuesta a la QT.

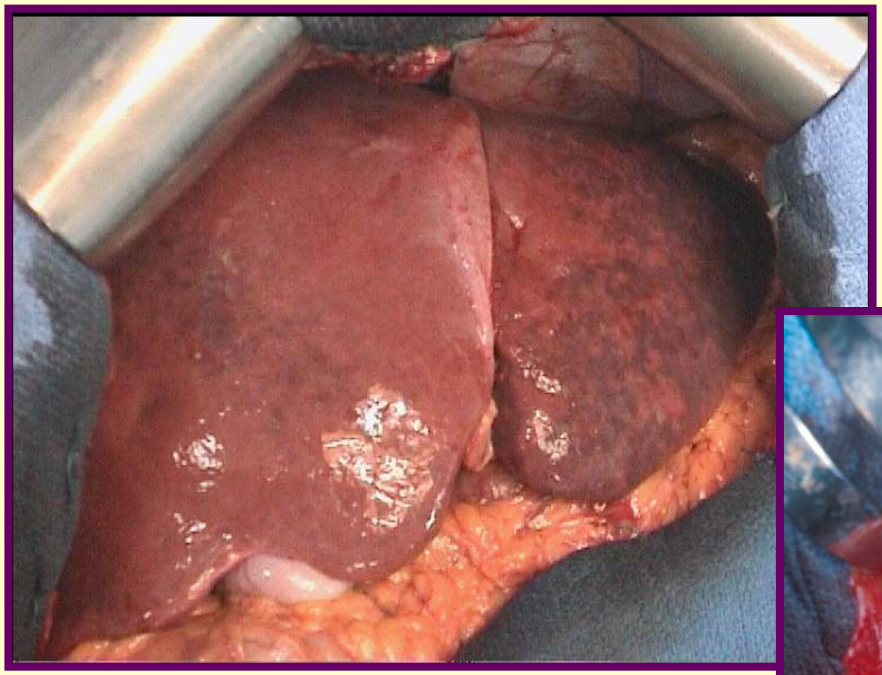
Poston G, Adam R, Vauthey JN. J Clin Oncol 2006; 24: 2702-6.

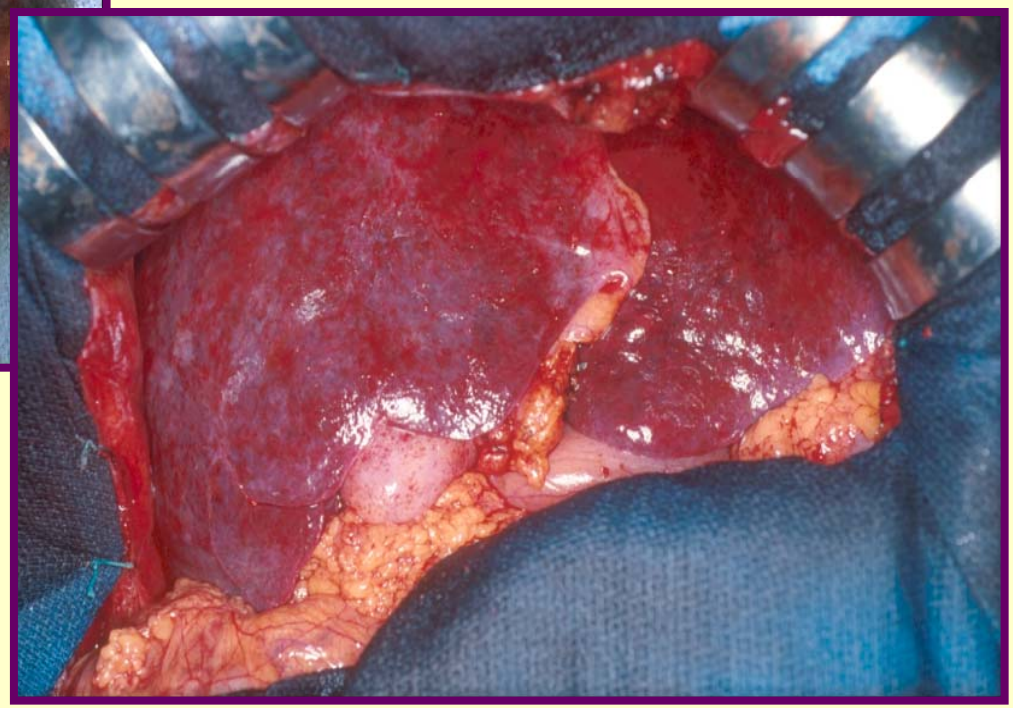
SUPERVIVENCIA TRAS RESECCIÓN DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS EN FUNCIÓN DE LA RESPUESTA A QT



Adam R. Ann Surg 2004; 240: 644-58.

SEGURIDAD DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA TRAS QT





SEGURIDAD DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA TRAS QT

EFECTOS HEPATOTOXICOS DE LA QT PREOPERATORIA:

1. **LESIONES VACULARES**
   - **NECROSIS CENTROLOBULILLAR**
   - **HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA**
2. **ESTEATOHEPATITIS**

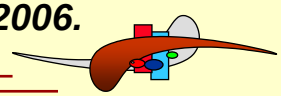
Rubbia-Brandt L. Ann Oncol 2004.
Adam R. Ann Surg 2004.
Vauthey JN. JCO 2006.

TRADUCCION CLINICA:

¿INFLUYEN EN LAS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS?

- ✓ **NO INFLUYEN EN LA MORTALIDAD (¿ESTEATOHEPATITIS?)**
- ✓ **SÍ INFLUYEN EN LA MORBILIDAD:**
  - **ESTEATOSIS ASOCIADA A MAYORES TASAS DE INFECCIÓN**
  - **ESTEATOHEPATITIS ASOCIADA A INSUFICIENCIA HEPÁTICA**
  - **LESIONES VASCULARES ASOCIADAS A SANGRADO INTRAOPERATORIO Y TRANSFUSIÓN**
- ✓ **LA DURACIÓN DE LA QT (> 6 – 12 MESES) INCREMENTA LA MORBILIDAD, RIESGO DE REINTERVENCIONES Y ESTANCIA HOSPITALARIA**

Vauthey JN. JCO 2006. Karoui. BJS 2006.
Nordlinger. ASCO 2005. Aloia JCO 2006.



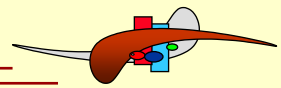
¿CUAL ES EL MEJOR MOMENTO DE LA CIRUGÍA TRAS QUIMIOTERAPIA?

TAN PRONTO COMO LAS METÁSTASIS SEAN RESECABLES…

1. **PARA NO PERDER LA VENTANA TERAPÉUTICA**
   (SI HAY PROGRESIÓN TUMORAL, AÚN CON CIRUGÍA CURATIVA, LA SUPERVIVENCIA ES BAJA)

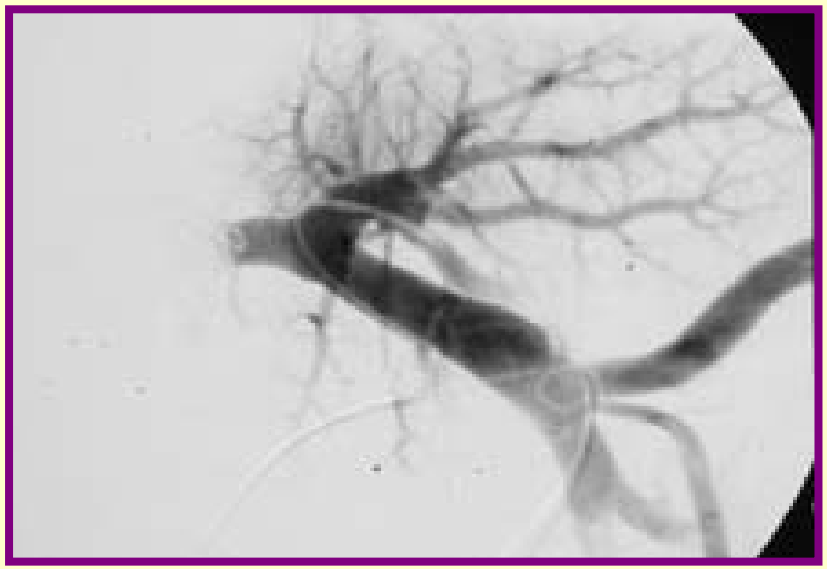
2. **PARA NO SOBRETRATAR AL PACIENTE**
   (LA RESPUESTA COMPLETA PUEDE SUPONER UN PROBLEMA SERIO PARA EL CIRUJANO)

IMPORTANCIA DE LA COLABORACIÓN CONTINUA ENTRE CIRUJANO Y ONCÓLOGO



¿CÓMO SE PUEDE INCREMENTAR LA RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

2. EMBOLIZACIÓN PORTAL



LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA ES LA PRIMERA CAUSA DE MORTALIDAD TRAS LA RESECCIÓN HEPÁTICA

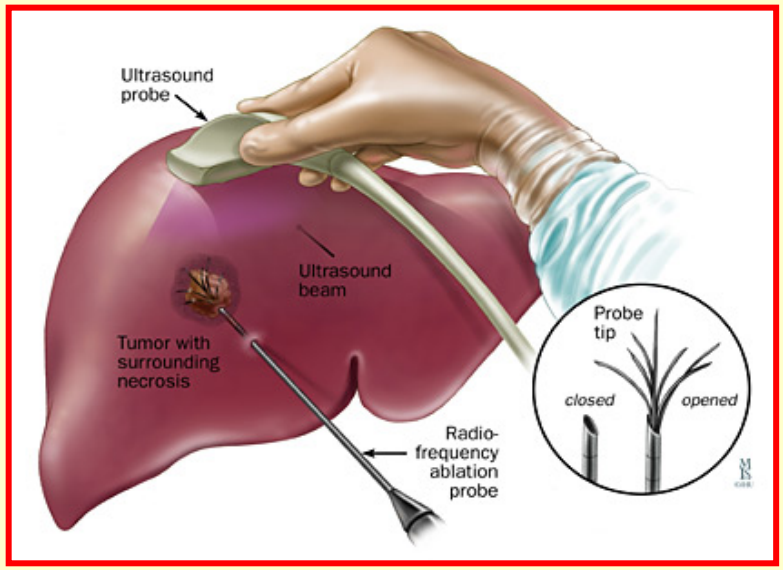
VOLUMEN RESIDUAL NECESARIO
20% (Hígado sano)
30% (Hígado con QT)

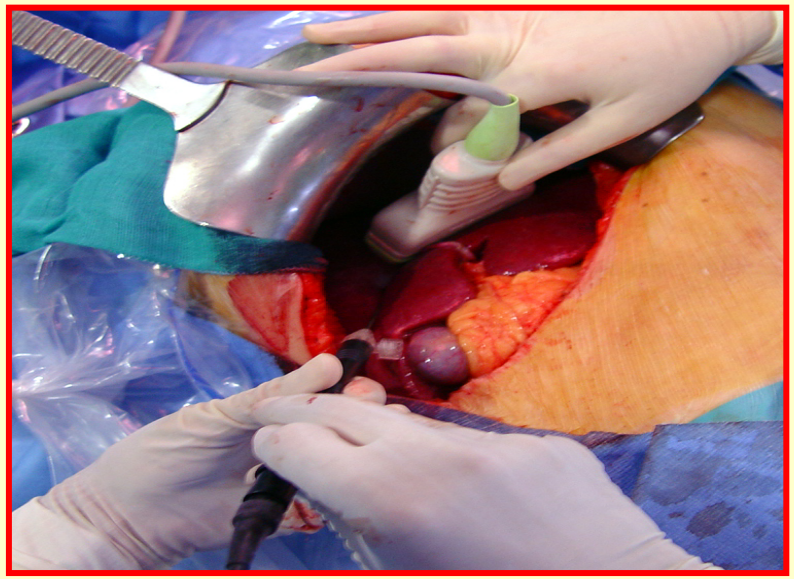
HIPERTROFIA 10-20% (en 3-9 sem)

Azoulay D. Ann Surg 2000; 232: 665-72.
Abdalla EK. Arch Surg 2002; 137: 675-80.
Consensus Conference AHPBA 2006. Ann Surg Oncol 2006.

¿CÓMO SE PUEDE INCREMENTAR LA RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

3. RESECCIÓN COMBINADA CON TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN LOCAL TUMORAL (RADIOFRECUENCIA, CRIOCIRUGÍA, FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER,...)





SUPERVIVENCIA a 5 AÑOS: 30%

Pawlik TM. Ann Surg Oncol 2003; 10: 1059-69.
Elias D. J Surg Oncol 2004; 67: 190-1.

PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS (n = 418)

PACIENTES POTENCIALMENTE CURABLES (n = 348)

RESECCIÓN COMPLETA POSIBLE (n= 190)

RESECCIÓN COMPLETA IMPOSIBLE (n=158)

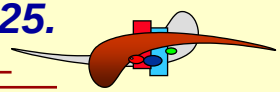
RESECCIÓN + RF (n=101)

ÚNICAMENTE RF (n=57)

RECURRENCIA TOTAL:	52%	63%	84%
RECURRENCIA HEPÁTICA:	11%	27%	44%
RECURRENCIA LOCAL:	2%	5%	9%

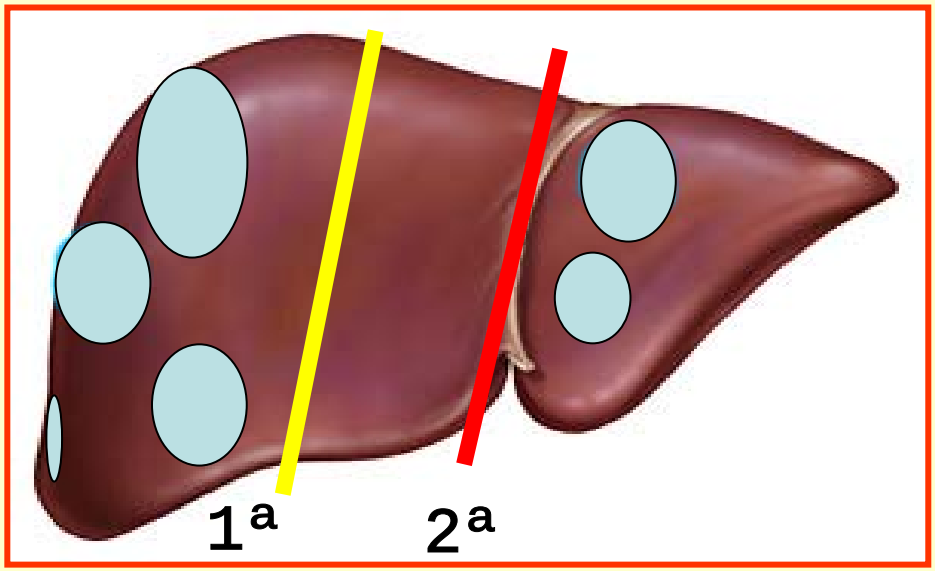
LA RF ES INFERIOR A LA RESECCIÓN PERO…
RF + RESECCIÓN ES MEJOR QUE NO RESECCIÓN.

Abdalla EK. Ann Surg 2004; 239:818-825.



¿CÓMO SE PUEDE INCREMENTAR LA RESECABILIDAD DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS?

4. RESECCIÓN EN DOS TIEMPOS PROGRAMADA



PRINCIPIOS:

1. PLANIFICAR LA ESTRATEGIA DESDE LA PRIMERA INTERVENCIÓN
2. POCA MOVILIZACIÓN HEPÁTICA
3. INTERVALO: 1-2 MESES

SUPERVIVENCIA a 3 AÑOS: 35%

Adam R. Ann Surg 2000; 232: 777-85.

ESTRATEGIAS EN METASTASIS HEPATICAS SINCRONICAS

RESECCIÓN DEL PRIMARIO

↓

QUIMIOTERAPIA

↓

RESECCIÓN HEPÁTICA

RESECCIÓN DEL PRIMARIO Y HEPÁTICA (SIMULTÁNEA O SECUENCIAL)

↓

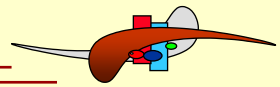
QUIMIOTERAPIA

QUIMIOTERAPIA

↓

RESECCIÓN DEL PRIMARIO Y HEPÁTICA (SIMULTÁNEA O SECUENCIAL)

ES IMPORTANTE RECORDAR QUE LA RESECCION QUIRURGICA ES SOLO UNA PARTE DEL TRATAMIENTO



ESTRATEGIAS EN METASTASIS HEPATICAS SINCRONICAS

RESECCIÓN DEL PRIMARIO

↓

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

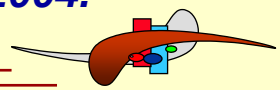
↓

RESECCIÓN HEPÁTICA

¿POR QUÉ DAR QT NEOADYUVANTE EN METÁSTASIS RESECABLES?

1. Con los nuevos regímenes de QT la tasa de respuestas es > 50%.
2. La supervivencia es mayor tras la resección de metástasis pequeñas y si las metástasis responden a la QT neoadyuvante (43% vs 35% a 5 años).
3. La QT neoadyuvante permite conocer la carga tumoral y la agresividad de la enfermedad (test de quimiosensibilidad).

Allen. J Gastroenterol 2003.
Adam R. Ann Surg 2004.



ESTRATEGIAS EN METASTASIS HEPATICAS SINCRONICAS

RESECCIÓN DEL PRIMARIO Y HEPÁTICA (SIMULTÁNEA O SECUENCIAL)

↓

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

¿POR QUÉ NO DAR QT NEOADYUVANTE EN METÁSTASIS RESECABLES?

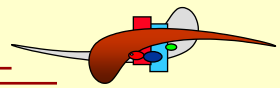
1. Toxicidad hepática con aumento de morbilidad

ARGUMENTOS A FAVOR DE LA RESECCION DEL TUMOR PRIMARIO Y HEPATICA SIMULTANEA:

1. Reducción tumoral masiva
2. Disminución del riesgo de diseminación celular
3. Evitar inmunodeficiencias postoperatorias
4. Más confort para los pacientes
5. Menor coste

ARGUMENTOS EN CONTRA DE LA RESECCION DEL TUMOR PRIMARIO Y HEPATICA SIMULTANEA:

1. Necesidad de dos equipos quirúrgicos especializados
2. Imposibilidad de neoadyuvancia hepática
3. Riesgo quirúrgico acumulado



ESTRATEGIAS EN METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

↓

RESECCIÓN DEL PRIMARIO Y HEPÁTICA (SIMULTÁNEA O SECUENCIAL)

A CONSIDERAR:

- ✓ MÚLTIPLES PRESENTACIONES CLÍNICAS
- ✓ MÚLTIPLES OPCIONES TERAPÉUTICAS
- ✓ FALTA DE EVIDENCIA CIENTÍFICA
- ✓ PRONÓSTICO DEFINIDO POR LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS
- ✓ MANEJO MULTIDISCIPLINAR (AL INICIO Y EN CADA PASO)

ESTRATEGIAS EN ESTUDIO:

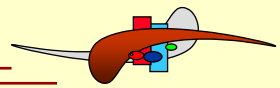
✓ **EN CÁNCER COLORRECTAL SINTOMÁTICO:**
RESECCIÓN DEL PRIMARIO AL INICIO

✓ **EN CÁNCER COLORRECTAL ASINTOMÁTICO Y ENFERMEDAD HEPATICA ¿RESECABLE?:**
QT SISTÉMICA AL INICIO Y CIRUGÍA HEPÁTICA

PORQUE:

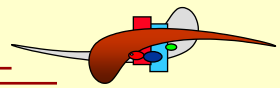
- ✓ NO HAY DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA
- ✓ SE EVITAN INTERVENCIONES INNECESARIAS
- ✓ DISMINUCIÓN DE LA ESTANCIA HOSPITALARIA

Hurwitz H. N Engl J Med 2004.



NUEVOS CONCEPTOS APLICABLES EN 2007

- **NUEVAS DEFINICIONES:**
  - **ESTADIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD**
  - **RESECABILIDAD**
  - **QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN O NEOTERAPÉUTICA**
  - **DOWNSTAGING Y DOWNSIZING**
- **NUEVOS CRITERIOS QUE DEFINEN LA RESECABILIDAD**
- **NUEVOS REGÍMENES DE QUIMIOTERAPIA**
- **NUEVAS TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**
- **NUEVAS ESTRATEGIAS QUIRÚRGICAS (METÁSTASIS SINCRÓNICAS)**
- **REDEFINICIÓN DE ANTIGUOS CONCEPTOS:**
  - **MARGEN DE RESECCIÓN**
  - **RESPUESTA COMPLETA TRAS QUIMIOTERAPIA**



ESTRATEGIA EN LA RESPUESTA COMPLETA A QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

RESPUESTA COMPLETA TRAS QT (n = 66)

LAPAROTOMÍAS

METASTASIS MACROSCÓPICAS (n = 20) (30%)

SIN ENFERMEDAD MACROSCÓPICA RESIDUAL (n = 46)

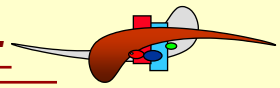
RESECCIÓN DE UBICACIONES INICIALES (n = 15)

AP: CELULAS TUMORALES (n = 12) (80%)

NO RESECCIÓN DE UBICACIONES INICIALES (n = 31)

RECURRENCIA IN SITU (n = 23) (74%)

METÁSTASIS NO CURADAS (n = 55/66) (83%)

RESPUESTA RADIOLÓGICA COMPLETA NO SIGNIFICA CURACIÓN EN LA MAYORÍA DE LOS CASOS

Benoist et al. JCO 2006; 24: 3939 - 45.