

Tratamiento local de las metástasis hepáticas

SOFÍA JAUME, ALEKSANDER RADOSEVIC, JUAN SÁNCHEZ, PATRICIA SÁNCHEZ-VELÁZQUEZ, BENEDETTO IELPO, FERNANDO BURDIO

Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital del Mar. Barcelona

RESUMEN

El objetivo de este artículo es realizar un resumen comprensivo y una puesta al día de las opciones de tratamiento local disponibles actualmente en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. La técnica *gold standard* continúa siendo la resección quirúrgica. No obstante, muchos de los pacientes no son candidatos a resección quirúrgica con intención curativa, provocando un crecimiento exponencial del uso de técnicas ablativas en los últimos años. La ablación por radiofrecuencia es la técnica de ablación más extendida, con una morbimortalidad baja y tasas de recurrencia local cada vez menores. La ablación por microondas y la electroporación irreversible son otras alternativas cada vez más en auge en aquellos pacientes no candidatos a ablación por radiofrecuencia. El amplio abanico de posibilidades terapéuticas hace necesaria la estandarización de unos criterios de selección de pacientes con metástasis hepáticas. Para ello es indispensable realizar estudios aleatorizados prospectivos para obtener una mayor evidencia científica sobre todas las posibilidades terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Resección hepática. Ablación por radiofrecuencia. Ablación por microondas. Electroporación irreversible.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el 4.º cáncer más frecuente en EE. UU., así como la segunda causa de muerte por cáncer. Aproximadamente 50-60 % de los pacientes con diagnóstico de CCR desarrollan enfermedad metastásica en algún momento del transcurso de su enfermedad, y alrededor del 20-34 % presentan metástasis hepáticas sincrónicas en el momento del diagnóstico (1).

ABSTRACT

The aim of this article is to provide a comprehensive summary and update on the local treatment options currently available for colorectal liver metastasis. The gold standard continues to be surgical resection. However, many patients are not candidates for surgical resection with curative intent, causing an exponential growth in the use of ablative techniques in recent years. Radiofrequency ablation is the most widespread ablation technique, with low morbidity and mortality and decreasing local recurrence rates. Microwave ablation and irreversible electroporation are other increasingly popular alternatives in patients who are not candidates for radiofrequency ablation. The wide range of therapeutic possibilities makes it necessary to standardize selection criteria for patients with liver metastases. For this it is essential to carry out prospective randomized studies to obtain greater scientific evidence on all the therapeutic alternatives.

KEYWORDS: *Colorectal liver metastasis. Liver resection. Radiofrequency ablation. Microwave ablation. Irreversible electroporation.*

La resección quirúrgica continúa siendo el *gold-standard* en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. La supervivencia en pacientes con enfermedad metastásica no tratada está alrededor del 5 % a los 10 años, y aumenta hasta un 24 % en los pacientes sometidos a resección quirúrgica (2-4). No obstante, no todos los pacientes diagnosticados de CCR con metástasis hepáticas son aptos para tratamiento quirúrgico. Para evaluar la reseccabilidad de la enfermedad metastásica se

tienen en cuenta una serie de factores como: el número y tamaño de metástasis, su localización anatómica, la extensión de la enfermedad extrahepática, la reserva hepática y estado funcional del paciente (5). En las últimas décadas los avances en los tratamientos locales de las metástasis hepáticas y en las opciones de quimioterapia han supuesto un aumento del número de pacientes candidatos a tratamiento curativo (6-8). A continuación, se exponen las diferentes opciones disponibles para el tratamiento local de las metástasis hepáticas.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Existen diferentes opciones quirúrgicas aplicables para la resección local de las metástasis hepáticas de CCR. Las resecciones hepáticas se pueden dividir en resecciones anatómicas (segmentectomía, bisegmentectomía, hemihepatectomía), o bien resecciones atípicas, usadas sobre todo en tumores de localización periférica con el objetivo de aumentar el tanto por ciento de tejido hepático restante tras la intervención. En los últimos años, el trasplante hepático, reservado inicialmente para el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC), está ganando terreno en el tratamiento de las metástasis hepáticas.

Tradicionalmente el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas se realizaba casi exclusivamente por vía abierta. No obstante, en las últimas décadas el abordaje laparoscópico se está convirtiendo cada vez más en la vía de acceso preferida para el abordaje quirúrgico de las metástasis hepáticas. En un estudio publicado por Fretland y cols. se demostraba que una disminución de las complicaciones posoperatorias y de la estancia hospitalaria media en el grupo de abordaje laparoscópico frente al grupo de abordaje abierto, sin encontrar diferencias en los márgenes de resección libres de enfermedad entre ambos grupos (9). Sin embargo, antes de optar por el tratamiento quirúrgico existen una serie de factores que se debe tener en cuenta.

MÁRGENES DE RESECCIÓN

Históricamente se consideraba necesario un margen de resección de 1 cm para completar una resección hepática satisfactoria y disminuir el riesgo de recurrencia local. Este margen necesario continúa siendo respaldado por diversos estudios más recientes (10-12). Otros grupos defienden que un margen menor no influiría en el pronóstico del paciente. Hamady y cols. en 2014 evidenciaron que un margen de resección de 1 mm proporcionaba una supervivencia a los 5 años del 33 %, y que ampliar dicho margen no influía en la supervivencia libre de enfermedad (13). La definición de margen quirúrgico óptimo continúa siendo un debate. Independien-

temente del margen quirúrgico existen factores que se deben tener en cuenta y que influyen en el pronóstico: número y tamaño de metástasis hepáticas, enfermedad extrahepática, ganglios positivos al diagnóstico del tumor primario de colon, grado de diferenciación tumoral y niveles de CEA (14).

REMANENTE HEPÁTICO

Además de la obtención de una resección completa R0, otro factor clave a tener en cuenta a la hora de indicar el tratamiento quirúrgico es la estimación del remanente hepático, entendiéndose como tal el porcentaje de tejido hepático residual estimado después de la resección y que debe ser suficiente para mantener la función del hígado posquirúrgica. Para la determinación del remanente hepático es imperativo realizar un estudio mediante tomografía computarizada (TC) del hígado y determinar el tamaño de la lesión, su localización y la relación con las estructuras circundantes, especialmente la vía biliar, la vena porta, la arteria hepática y las venas suprahepáticas.

La función hepática subyacente juega un papel importante en la cantidad de remanente hepático requerido. Está ampliamente aceptado un remanente del 20-30 % en pacientes con hígado sano. En pacientes con hígado colestásico el volumen de remanente hepático crítico debería ser mayor de 35 %. En el caso de esteatosis inducida por quimioterapia sistémica, la literatura describe que en pacientes con esteatosis moderada se debería considerar un remanente hepático de mínimo el 30-35%, y en caso de esteatosis severa el remanente hepático debería ser mayor de 40 % (15).

La resección hepática demasiado extensa puede ocasionar lo que se conoce como fallo hepático poshepatectomía. Se caracteriza porque el remanente hepático es insuficiente para mantener la función hepática, causando disfunción hepática posoperatoria que se manifiesta clínicamente mediante coagulopatía, colestasis prolongada, hipertensión portal y ascitis. Es la causa principal de muerte tras resección hepática (16).

Existen diferentes técnicas a considerar en los casos en que la resección hepática sea oncológicamente factible pero el remanente hepático sea insuficiente, con el objetivo de incrementar dicho remanente (17):

- *Embolización de vena portal*: en 1975, Honjo y cols. introdujeron el concepto de ligadura de la rama de la vena portal que suple la región del hígado que contiene el tumor, para inducir hipertrofia hepática en la mitad hepática contralateral, y posteriormente realizar la resección tumoral en un segundo tiempo quirúrgico después de conseguir un remanente hepático deseado (18). Más adelante se introdujo el concepto de ocluir la rama portal deseada mediante embolización para

conseguir el mismo efecto de hipertrofia hepática contralateral, y posteriormente resección tumoral en un segundo tiempo quirúrgico, que suele realizarse al mes de la embolización.

- *Embolización de vena portal y arteria hepática:* la combinación de embolización de arteria hepática común y derecha conjunto con la embolización de vena portal ha sido propuesta en pacientes donde el remanente hepático tras embolización de la vena portal continúa siendo insuficiente, o en pacientes con cirrosis hepática subyacente (19). Esta técnica disminuiría el riesgo de crecimiento tumoral entre la embolización de la vena portal y la resección quirúrgica, debido a la oclusión de *shunts* arterioportales.
- *Asociación de sección hepática con ligadura de vena porta para hepatectomía estratificada (ALPPS):* esta técnica consiste en un primer abordaje realizando ligadura de la vena porta y sección hepática en un mismo acto quirúrgico, seguido de una segunda intervención quirúrgica una semana más tarde para la resección tumoral mediante hepatectomía. Esta técnica produce una mayor hipertrofia del remanente hepático debido a una mayor desconexión del parénquima hepático a reseccionar. Eshuminov y cols. describieron en 2016 un aumento del 81 % del remanente hepático con ALPPS en comparación con el grupo en el que solo se realizó ligadura de la vena portal o embolización de la vena portal (20). No obstante, esta técnica también ha recibido sus críticas, mayoritariamente por presentar una mayor morbimortalidad sobre todo en pacientes con hepatocarcinoma, debido en gran medida a una disfunción hepática producida por la esteatosis o cirrosis hepática subyacente en estos pacientes (21). Es esencial la correcta selección quirúrgica de los pacientes tributarios a ALPPS.

- Resección inicial de tumor primario y posterior de metástasis hepáticas en los casos en que la resección sincrónica no sea posible. La hepatectomía se produce habitualmente 4-6 semanas tras la resección del tumor primario, pero se puede posponer hasta 3 meses en el caso de optar por quimioterapia adyuvante posresección del tumor primario.
- Resección inicial de metástasis hepáticas y posterior del tumor primario. Este abordaje es preferido en pacientes con tumor primario de origen rectal, tributario a neoadyuvancia mediante quimioterapia y radioterapia. En 2020, Magouliotis y cols. publicaron un metaanálisis en el que se compara la supervivencia global, así como la supervivencia libre de enfermedad, al año, 3 años y 5 años en los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas de CCR intervenidos mediante la modalidad de resección hepática inicial, en comparación con pacientes intervenidos mediante el abordaje clásico (resección inicial del tumor primario o resección simultánea de ambos). El estudio no evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con relación a la supervivencia global y libre de enfermedad, así como tampoco evidenció diferencias en la estancia media hospitalaria, el tiempo quirúrgico y las complicaciones intraoperatorias (23).
- *Metástasis metacrónicas al tumor CCR primario (diagnóstico de M1 hepáticas tras resección del tumor primario sin recurrencia local):* se considera la resección radical de las metástasis hepáticas siempre y cuando el remanente hepático sea mayor a 30 % en hígado no cirrótico. El tratamiento quimioterápico sistémico prequirúrgico es opcional.

SECUENCIA DE CIRUGÍA HEPÁTICA

Otro de los aspectos en discusión es la secuencia cronológica de tratamiento de las metástasis hepáticas y el tumor primario de colon (22):

- *Metástasis sincrónicas al tumor CCR primario:* en este caso clásicamente se presentan tres opciones de tratamiento.
 - Resección simultánea de metástasis y tumor primario en los casos con metástasis hepáticas de tamaño pequeño y de localización periférica o confinadas a un solo lóbulo hepático, el volumen de hepatectomía planeado es < 50 % o existe la presencia de nódulos linfáticos portales sospechosos, y las posibles otras metástasis intraabdominales o distantes son completamente reseccables también.

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia (ARF) es una técnica mínimamente invasiva que se basa en la necrosis coagulativa del tejido afecto. Puede realizarse por vía percutánea bajo comprobación radiológica, por vía laparoscópica o por vía quirúrgica abierta (laparotomía).

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

La ARF se basa en la generación de una corriente eléctrica alterna de alta frecuencia que oscila entre dos electrodos entre los cuales se encuentra el tejido biológico diana que actúa como elemento con resistencia eléctrica. Esta corriente eléctrica opera a frecuencias entre 60-150 MHz, y provoca una agitación friccional a nivel iónico y una consecuente generación de calor, co-

nocido como el efecto Joule. El calor generado produce a su vez deshidratación celular y necrosis coagulativa tisular, que es proporcional a la temperatura máxima alcanzada y a la duración de su aplicación (24,25). A temperaturas entre 60-100 °C la necrosis coagulativa producida es casi instantánea y produce un daño irreversible a nivel de las mitocondrias, causando, por tanto, la muerte celular y consecuente lesión tumoral. El objetivo es conseguir la máxima lesión tumoral sin provocar lesión de las estructuras vitales adyacentes. Para ello es necesario incluir en la termocoagulación un margen de tejido normal adyacente a la lesión de unos 0,5-1 cm, con el objetivo de eliminar focos microscópicos de enfermedad alrededor de los márgenes tumorales (26).

La ARF se basa en tres principios: a) la producción de calor; b) la conducción de calor; y c) la convección de calor, o dispersión del calor debido a su transporte a través de una corriente sanguínea (vaso) cercana al tejido tumoral, reduciendo el calentamiento del tejido tumoral diana. Esta característica dispersión del calor se conoce como “heat sink effect” y produce una reducción de la capacidad de ablación en proximidad de grandes vasos. Durante el abordaje intraoperatorio de la ARF (sea por vía laparoscópica o laparotomía), existe la posibilidad de utilizar la maniobra de Pringle para reducir el flujo sanguíneo local, disminuir la dispersión del calor, y así conseguir una ablación menos distorsionada y más completa (27). Hoy en día la mayoría de los sistemas de ARF utilizan un modo monopolar con dos electrodos diferentes: electrodos dispersos en la superficie cutánea (conocidos como “ground pads”) y electrodos intersticiales (Fig. 1).

INDICACIONES DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

No existen criterios de inclusión específicos para la ARF. Tradicionalmente se reservaba para aquellas lesiones que eran irresecables o inoperables. Se trata de una

técnica conjuntamente con la ablación por microondas que son más efectivas en el tratamiento de tumores pequeños (< 3 cm) y en aquellos enfermos con un número bajo de tumores (< 5). Ambas técnicas juegan también un papel importante en el tratamiento de metástasis bilobares en combinación con la resección quirúrgica (28).

En una revisión sobre los tratamientos ablativos locales en lesiones hepáticas, Fasciorusso y cols. describieron las siguientes complicaciones posibles de la aplicación de ARF: efusión pleural (0,2-0,3 %), bilioma (0,6-0,96 %), estenosis del conducto hepático (0,06-0,5 %), lesión intestinal (0,06-0,3 %), lesión del de la vesícula biliar (0,06-0,1 %), infarto hepático (0,03-0,06 %) y lesión diafragmática (0,03 %). Otras complicaciones, relacionadas con lesiones mecánicas directas durante la aplicación de ARF, consisten en diseminación tumoral (0,27 %), rotura tumoral (0,3-0,5 %), neumo-/hemotórax (0,15-0,8 %) y hemoperitoneo (0,3-0,6 %) (29).

Por lo tanto, aunque no se consideran contraindicaciones absolutas para la aplicación de ARF, hay una serie de consideraciones que deben tenerse en cuenta antes de la aplicación de dicha técnica: lesiones adyacentes a estructuras vasculares por el “heat sink effect”, lesiones cercanas al intestino (por el riesgo de perforación intestinal), lesiones subcapsulares en la cúpula diafragmática y lesiones adyacentes al conducto hepático (por el riesgo de estenosis tardía) (30).

RESULTADOS CLÍNICOS

En 2012, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) presentó el primer estudio randomizado no retrospectivo comparando la aplicación de quimioterapia sistémica solamente, con el tratamiento con ARF y quimioterapia sistémica en 119 pacientes con enfermedad exclusivamente hepática no resecable. El estudio evidenció una tasa de superviven-

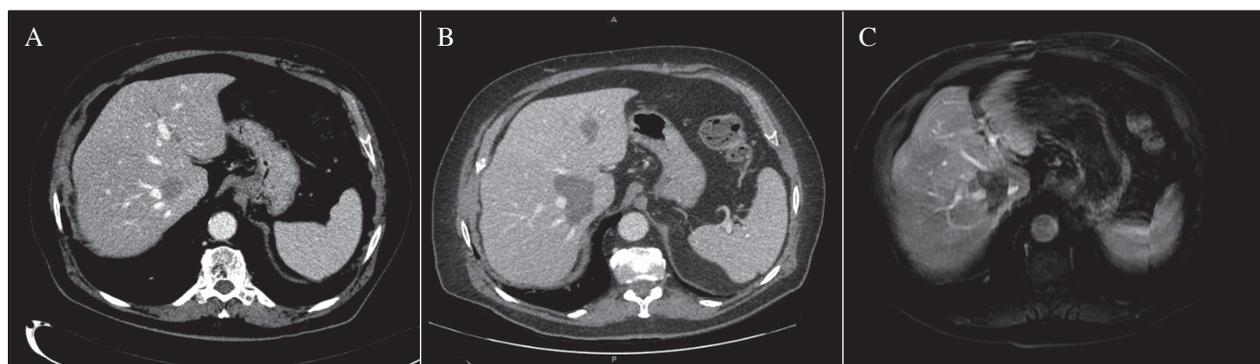


Fig. 1. Se evidencia el tratamiento de una metástasis de CCR adyacente a la vena suprahepática derecha y a la vena cava con ARF. A. Metástasis pretratamiento. B. Control vía TC a 1 mes de ARF. C. Control mediante RM a los 10 meses de ARF. Es conocido el peor rendimiento de la ARF en disposición yuxtavascular. En la figura se muestra un caso tratado por nuestro grupo del Hospital del Mar de Barcelona.

cia a los 3 años del 27,6 % en el grupo combinado, en comparación a 10,6 % en el grupo con únicamente tratamiento sistémico (31).

Más adelante, en 2014 la EORTC presentó otro estudio randomizado no retrospectivo comparando el tratamiento con ARF con la resección quirúrgica en pacientes con metástasis hepáticas de CCR. El estudio concluyó que la recurrencia local (RL) era superior en ARF (14,5 % por paciente y 6 % por lesión) que en la resección quirúrgica (7,4 % por paciente y 5,5 % por lesión). Se evidenció además que la recurrencia no-local hepática era más frecuente en pacientes tratados con ARF que en pacientes con resección quirúrgica (30,9 % y 22,3 %, respectivamente). Un factor a tener en cuenta es que los pacientes del grupo ARF presentaban enfermedad más avanzada respecto al otro grupo (32).

El grupo de Nishiwada y cols. presentó un estudio con 92 pacientes, de los cuales 60 se sometieron a resección hepática y 32 se trataron con ARF. La supervivencia global a los 3 años fue de 70,1 % y de 42,7 %, respectivamente. La RL se observó en el 13,3 % de los pacientes del grupo con resección hepática, y en el 46,9 % en el grupo con ARF. Se realizó un análisis multivariante en los pacientes con ARF que mostró que el tamaño de tumor > 2 cm, los tumores bien diferenciados, la invasión venosa, las metástasis hepáticas múltiples y la ausencia de quimioterapia adyuvante aumentaban la tasa de RL. No hubo diferencias significativas en la RL entre ambos grupos de tratamiento cuando la lesión tumoral era menor de 2 cm (33).

ABLACIÓN POR MICROONDAS

La ablación mediante microondas (AM) y la ARF son técnicas muy similares. Ambas usan el concepto de hipertermia para conseguir la lesión tumoral. La AM produce una necrosis coagulativa mayor que la ARF y en un periodo de tiempo más corto, además de ser efectiva en tejido cicatricial y menos influenciada por la cercanía de vasos sanguíneos, por lo que es preferible a la ARF en lesiones > 3 cm o en múltiples lesiones (34).

La AM usa campos electromagnéticos con frecuencias entre 915 MHz y 2,45 GHz para crear hipertermia directamente sobre el tejido diana mediante lo que se conoce como histéresis dieléctrica (en contraste con la ARF que se basa en la conducción térmica). La histéresis dieléctrica es un fenómeno consistente en la generación de energía térmica a partir de energía quinésica obtenida de la realineación y oscilación de moléculas polares, principalmente moléculas de agua. Esta característica de generar directamente hipertermia localizada a distancia del electrodo en lugar de basarse en la conducción térmica permite reducir el "heat sink effect" y consecuentemente aplicar la AM en mayor cercanía a los vasos sanguíneos en comparación con la ARF (35).

Todo sistema de AM se compone de un generador creador de la energía térmica, un cable conductor que puede modular la frecuencia de la energía creada por el generador, y un aplicador (electrodo) en contacto con el tejido diana. Habitualmente, la aplicación de AM dura unos 10 minutos, y son necesarias diversas aplicaciones para obtener el volumen de ablación esperado. Se van generando cada vez más avances en la tecnología de uso de la AM. La principal desventaja de la AM es el decrecimiento importante de la energía térmica de manera proporcional a la distancia entre los electrodos. Por esta razón, los avances en la AM se han centrado especialmente en mejoras en las características del aplicador; en su diseño (geometría y diámetro), en el mecanismo de adaptación al tejido diana, en el desarrollo de electrodos con sistema de enfriamiento interno y capacidad de control energético remoto, y en la introducción de la resonancia magnética como método de control en tiempo real del área ablacionada. Otro avance importante es la creación de electrodos bipolares y multipolares. Mientras que los electrodos monopolares generan corriente que al llegar al extremo del electrodo se dispersa de forma errática en todas las direcciones; el uso de electrodos bipolares crea un circuito entre ambos electrodos atrayendo el efecto térmico en un área localizada, y aumentando así la energía térmica aplicada y definiendo mejor el área tratada, creando una necrosis coagulativa más eficaz y localizada (36).

Dado que la AM se basa en oscilación de moléculas de agua, es de suponer que tejidos con mayor contenido hídrico tengan una mayor absorción de la energía de microondas causando una necrosis coagulativa mayor, como se observa cuando se compara el efecto de la AM en hepatocarcinoma y en metástasis hepáticas de CCR. Habitualmente el hepatocarcinoma se desarrolla sobre un hígado cirrótico, con menor contenido de moléculas de agua, por lo que el efecto de la AM es menor. Además, se debe tener en cuenta a la hora de usar AM que la energía quinésica generada sobre las moléculas de agua produce una deshidratación del tejido diana y contracción de este. Esta contracción del tejido diana puede generar una subestimación del área ablacionada y consecuentemente provocar una compensación por parte del clínico, mediante aplicación de nuevos ciclos de AM no justificados, provocando una destrucción colateral de tejido sano circundante. Por esta razón, es esencial un cálculo preciso del área sugestiva a ablacionar para no generar un daño colateral en el tejido sano creando una ablación excesiva, ni ocasionar una ablación incompleta reduciendo en exceso el área a tratar (37).

Recientemente, en 2020, se publicó un análisis de un registro poblacional en Suecia por Tinguely y cols., en el que se comparaba la supervivencia global de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR sometidos a resección quirúrgica frente a los pacientes tratados mediante AM, realizando un seguimiento durante 3 años (38).

El análisis no apareado demostró una mayor supervivencia a los 3 años en aquellos pacientes sometidos a resección quirúrgica frente a aquellos tratados mediante AM (76 vs. 69 %, $p = 0.005$). Después de la aplicación de “propensity score matching” no se observaron diferencias en la supervivencia entre ambos grupos (76 % vs. 76 %, $p = 0,253$), con una mediana de supervivencia global de 54,7 meses en el grupo resección quirúrgica (95 % IC 48,6-60,9) vs. 48 meses en el grupo AM (40,1-56,1).

Por otra parte, Yang y cols. publicaron en 2020 una revisión sistemática analizando la eficacia de la AM en comparación con la resección hepática (39). Concluyeron que la recurrencia local era mayor en la AM en comparación con la resección hepática; no obstante, la supervivencia global a los 3 y 5 años era mayor en los pacientes con AM que en aquellos con resección hepática, además de acompañarse de menor incidencia de complicaciones intraoperatorias, un tiempo quirúrgico menor y una menor estancia hospitalaria media.

Hacen falta más estudios randomizados para analizar la efectividad de la AM frente otras técnicas de tratamiento local de las metástasis hepáticas. La decisión de tratamiento mediante AM debe ser considerada después de discutir el paciente en un comité multidisciplinar y debe ser individualizada en cada paciente. En pacientes con remanente hepático insuficiente tras la intervención quirúrgica se puede plantear un tratamiento combinado mediante ablación por AM o ARF, y resección quirúrgica.

ELECTROPORACIÓN

La electroporación irreversible (IRE) es un método de tratamiento local no térmico y ofrece una alternativa de tratamiento en casos de metástasis hepáticas de CCR, en los que la ablación convencional está contraindicada por la cercanía de la lesión a estructuras vitales. Esto se debe a que la IRE produce una necrosis irreversible de las células diana, pero preserva la integridad de la

matriz extracelular y del tejido conectivo circundantes, respetando en mayor medida las posibles estructuras vitales adyacentes al tejido tumoral. Se puede aplicar intraoperatoriamente o por vía percutánea.

El mecanismo de actuación de la IRE se basa en aplicación de un campo eléctrico sobre la célula, provocando alteraciones en la potencial transmembrana de la membrana celular. Cuando el cúmulo de potencial transmembrana excede un límite determinado produce una inestabilidad en la membrana celular, formando defectos (también llamados poros) en la misma que favorecen la penetración de moléculas de agua en la capa fosfolipídica de la membrana celular. Esto aumenta la permeabilidad de la membrana celular en sí, permitiendo el paso de otras moléculas que en circunstancias normales no atravesarían la membrana celular, y afectando también a las proteínas transportadoras transmembrana, alterando el transporte de iones. Esta alteración de la permeabilidad de la membrana causa un daño celular, que finalmente concluye en la apoptosis o necrosis celular (40). A pesar de tratarse de una técnica que no se basa en la ablación térmica del tejido diana, se puede producir un efecto Joule perjudicial para el tejido sano circundante si se aplica demasiada energía y en una secuencia demasiado rápida como resultado de una distribución no homogénea del campo eléctrico y una elevada corriente eléctrica (41) (Fig. 2).

En el “Colorectal liver metastatic disease: efficacy of irreversible electroporation —A single-arm phase I clinical trial (COLDFIRE-1 trial)” publicado por Scheffer y cols. en 2014, se estudió la eficacia de ablación de metástasis hepáticas de CCR mediante IRE (42). Se trata de un ensayo clínico fase I en el que se incluyeron 10 pacientes con metástasis hepáticas de CCR no tributarios a tratamiento mediante otras técnicas de ablación por la cercanía de estructuras vitales, a los que se les aplicó IRE mediante laparotomía, con posterior resección quirúrgica de la lesión a los 60 minutos. Las tumorectomías obtenidas evidenciaron daño celular irreversible



Fig. 2. La IRE se puede aplicar en el tratamiento de tumores perihiliares y perivasculares. Esta técnica requiere la introducción de varios electrodos en forma de aguja. En la figura se muestra un caso tratado por nuestro grupo del Hospital del Mar de Barcelona.

en todas las muestras a los 60 minutos, sin causar daño significativo a las estructuras vasculares adyacentes. Posteriormente, el ensayo COLDFIRE-2 demostró un control local de la enfermedad en un 74 % en 50 pacientes intervenidos mediante IRE, en algunos casos tras varios procedimientos en pacientes irreseccables con metástasis hepáticas de menos de 5 cm de diámetro (43).

No obstante, al tratarse de una técnica relativamente nueva, hacen falta más estudios aleatorizados para estudiar la eficacia y efectividad de la IRE en el tratamiento local de las metástasis hepáticas de CCR. En la actualidad se debe reservar la técnica para casos muy seleccionados de lesiones no tributarias a resección quirúrgica ni técnicas de ablación convencionales.

RADIOTERAPIA ESTEREOTÁCTICA ABLATIVA

El uso de radioterapia externa en el tratamiento de las metástasis hepáticas de CCR es poco común, siendo reservada principalmente para uso paliativo en enfermedad metastásica hepática avanzada. Una de las mayores preocupaciones de su uso es la hepatitis inducida por radioterapia. En los últimos años, la aparición de la radioterapia estereotáctica ablativa (REA) ha permitido una extensión de su uso como tratamiento curativo en pacientes con enfermedad metastásica sintomática, gracias al aumento de la precisión del área irradiada con la reducción de los efectos adversos derivados de la radiación dispersa.

En 2020, el grupo de Palma y cols. publicaron un estudio randomizado prospectivo fase II elaborado con 99 pacientes con enfermedad tumoral primaria controlada y 1-5 lesiones metastásicas hepáticas, todas ellas abordables mediante REA. Los pacientes fueron estratificados según número de metástasis (1-3 vs. 4-5) y randomizados en una ratio 1:2 en un grupo 1 que recibió el tratamiento paliativo estandarizado, y el grupo 2 que recibió este tratamiento paliativo estandarizado junto con REA. La variable principal era supervivencia global, mientras que las variables secundarias fueron supervivencia libre de progresión, calidad de vida y toxicidad. La media de seguimiento fue de 51 meses. La supervivencia global a los 5 años era de 17,7 % en el grupo 1, en comparación con 42,3 % en el grupo 2. La supervivencia libre de progresión a los 5 años no fue alcanzada en el grupo 1 (3,2 % a los 4 años con el último paciente censado) y fue del 17,3 % en el grupo 2. No hubo diferencias en cuanto a calidad de vida en ambos grupos (44).

CONCLUSIONES

La resección quirúrgica continúa siendo considerada el *gold-standard* en el tratamiento de las metástasis hepáticas de CCR. No obstante, el porcentaje de pacien-

tes no candidatos a resección quirúrgica a pesar de las opciones de optimización quirúrgica y del tratamiento neoadyuvante continúa siendo no despreciable. Este es el motivo que propensa la extensión de las diversas técnicas mínimamente invasivas para el tratamiento de las metástasis hepáticas.

La evidencia de la seguridad y efectividad de la ARF es ampliamente conocida, convirtiéndola en la técnica príncipe entre las modalidades de ablación hepática, pero no la única. De las demás técnicas, la ventaja de la AM frente a la ARF reside en el mayor volumen de ablación, el menor tiempo de actuación y la posibilidad de tratamiento de múltiples lesiones simultáneas. Por otro lado, la IRE ofrece una alternativa terapéutica para aquellos casos en que la lesión tumoral se encuentra demasiado cercana a estructuras vitales. No obstante, se necesitan más estudios randomizados para comprobar la eficacia y la seguridad de la IRE como tratamiento local de las metástasis hepáticas. El tratamiento con radioterapia estereotáctica ablativa se reserva para uso paliativo.

En los últimos años la aparición de técnicas de tratamiento local de metástasis hepáticas ha sido exponencial, con técnicas como la quimioembolización transarterial, la crioterapia (de uso más extendido en la enfermedad renal, pero limitado en el tratamiento local hepático), o la infusión de quimioterapia intraarterial, técnica poco extendida debido a la complejidad de la administración del fármaco y la alta incidencia de complicaciones, incluida la esclerosis biliar.

Los avances también se han producido en el tratamiento sistémico neoadyuvante de la enfermedad metastásica con el descubrimiento de nuevos agentes quimioterápicos y biológicos. El tratamiento de las metástasis hepáticas cada vez más pasa por ser multidisciplinar e individualizado para cada paciente. Los marcadores moleculares tienen un futuro prometedor en el tratamiento de las metástasis hepáticas, permitiendo una mejor selección de los pacientes que se beneficiarán de estrategias de tratamiento multidisciplinario específicas y adecuando el orden de tratamiento específico (abordaje inicial de tumor primario, de las metástasis hepáticas, tratamiento sistémico inicial, etc.). La medicina de precisión tiene un lugar cada vez más importante en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Burdio
Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo
Hospital del Mar
Passeig Marítim de la Barceloneta, 25, 29
08003 Barcelona
e-mail: fburdio@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Colon Cancer, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;19(3):329-59. DOI: 10.6004/jccn.2021.0012
- Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
- Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery* 2018;163(6):1238-44. DOI: 10.1016/j.surg.2018.01.004
- Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al.; Jean-Nicolas Vauthey of the EGOSLIM (Expert Group on OncoSurgery management of LIver Metastases) group. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012;17(10):1225-39. DOI: 10.1634/theoncologist.2012-0121
- Govaert KM, van Kessel CS, Steller EJ, Emmink BL, Molenaar IQ, Kranenburg O, et al. Recurrence location after resection of colorectal liver metastases influences prognosis. *J Gastrointest Surg* 2014;18(5):952-60. DOI: 10.1007/s11605-014-2461-0
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3677-83. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.5278
- Pathak S, Jones R, Tang JM, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Dis* 2011;13(9):e252-65. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2011.02695.x
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al.; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Cancer Research UK; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO); Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG); Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD). 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(12):1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
- Fretland ÅA, Dagenborg VJ, Bjørnelv GMW, Kazaryan AM, Kristiansen R, Fagerland MW, et al. Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases: The OSLO-COMET Randomized Controlled Trial. *Ann Surg* 2018;267(2):199-207. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002353
- Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg* 2018;267(6):1047-55. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002552
- Figueras J, Burdío F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* 2007;18(7):1190-5. DOI: 10.1093/annonc/mdm106
- Lee KS, Suchett-Kaye I, Abbadi R, Finch-Jones M, Pope I, Strickland A, et al. Microscopic resection margins adversely influence survival rates after surgery for colorectal liver metastases: An open ambidirectional Cohort Study. *Int J Surg* 2020;83:8-14. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.09.007
- Hamady ZZ, Lodge JP, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, Rees M. One-millimeter cancer-free margin is curative for colorectal liver metastases: a propensity score case-match approach. *Ann Surg* 2014;259(3):543-8. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182902b6e
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. DOI: 10.2147/CLEP.S34285
- Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg* 2012;29(1):6-17. DOI: 10.1159/000335713
- Eshkenazy R, Dreznik Y, Lahat E, Zakai BB, Zende A, Ariche A. Small for size liver remnant following resection: prevention and management. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2014;3(5):303-12. DOI: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.08
- Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(6):1274-98. DOI: 10.21037/jgo.2019.08.06
- Honjo I, Suzuki T, Ozawa K, Takasan H, Kitamura O. Ligation of a branch of the portal vein for carcinoma of the liver. *Am J Surg* 1975;130(3):296-302. DOI: 10.1016/0002-9610(75)90389-x
- Terasawa M, Allard MA, Golse N, Sa Cunha A, Cherqui D, Adam R, et al. Sequential transcatheter arterial chemoembolization and portal vein embolization versus portal vein embolization alone before major hepatectomy for patients with large hepatocellular carcinoma: An intent-to-treat analysis. *Surgery* 2020;167(2):425-31. DOI: 10.1016/j.surg.2019.09.023
- Eshmuninov D, Raptis DA, Linecker M, Wirsching A, Lesurtel M, Clavien PA. Meta-analysis of associating liver partition with portal vein ligation and portal vein occlusion for two-stage hepatectomy. *Br J Surg* 2016;103(13):1768-82. DOI: 10.1002/bjs.10290
- Allaire M, Goumar C, Lim C, Le Cleach A, Wagner M, Scatton O. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020;2(4):100134. DOI: 10.1016/j.jhepr.2020.100134
- Ren L, Zhu D, Benson AB 3rd, Nordlinger B, Koehne CH, Delaney CP, et al.; SINCE (Shanghai International Consensus Expert Group on Colorectal Liver Metastases) Group. Shanghai international consensus on diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2019). *Eur J Surg Oncol* 2020;46(6):955-66. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.02.019
- Magouliotis DE, Tzovaras G, Diamantis A, Tasiopoulou VS, Zacharoulis D. A meta-analysis of liver-first versus classical strategy for synchronous colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(3):537-46. DOI: 10.1007/s00384-020-03503-3
- Ahmed M, Brace CL, Lee FT Jr, Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011;258(2):351-69. DOI: 10.1148/radiol.10081634
- Kok HP, Cressman ENK, Ceelen W, Brace CL, Ivkov R, Grull H, et al. Heating technology for malignant tumors: a review. *Int J Hyperthermia* 2020;37(1):711-41. DOI: 10.1080/02656736.2020.1779357
- Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):11-7. DOI: 10.1007/s00270-009-9736-y
- Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg* 2005;242(2):158-71. DOI: 10.1097/01.sla.0000171032.99149.fe
- Petrowsky H, Fritsch R, Guckenberger M, De Oliveira ML, Dutkowski P, Clavien PA. Modern therapeutic approaches for the treatment of malignant liver tumours. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(12):755-72. DOI: 10.1038/s41575-020-0314-8
- Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016;7(4):477-89. DOI: 10.4292/wjgpt.v7.i4.477
- Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a posi-

- tion paper by an international panel of ablation experts, The Interventional Oncology Sans Frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25(12):3438-54. DOI: 10.1007/s00330-015-3779-z
31. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al.; EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group; Arbeitsgruppe Lebermetastasen und —tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO) and the National Cancer Research Institute Colorectal Clinical Study Group (NCRI CCSG). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol* 2012;23(10):2619-2626. DOI: 10.1093/annonc/mds053
 32. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, Sorbye H, van Coevorden F, Gruenberger T, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. Analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer #40004 and #40983. *Eur J Cancer* 2014;50(5):912-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.12.008
 33. Nishiwada S, Ko S, Mukogawa T, Ishikawa H, Matsusaka M, Nakatani T, Kikuchi E, Watanabe A. Comparison between percutaneous radiofrequency ablation and surgical hepatectomy focusing on local disease control rate for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2014 Mar-Apr;61(130):436-41.
 34. Schramm W, Yang D, Haemmerich D. Contribution of direct heating, thermal conduction and perfusion during radiofrequency and microwave ablation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006;2006:5013-6. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.259288
 35. Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, Wright GWJ, Ferko N, Amaral JF. Microwave ablation compared with hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019;17(1):98. DOI: 10.1186/s12957-019-1632-6
 36. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015;7(8):1054-63. DOI: 10.4254/wjh.v7.i8.1054
 37. Kim C. Understanding the nuances of microwave ablation for more accurate post-treatment assessment. *Future Oncol* 2018;14(17):1755-64. DOI: 10.2217/fon-2017-0736.
 38. Tinguely P, Dal G, Bottai M, Nilsson H, Freedman J, Engstrand J. Microwave ablation versus resection for colorectal cancer liver metastases - A propensity score analysis from a population-based nationwide registry. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(3):476-85. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.12.002
 39. Yang G, Xiong Y, Sun J, Wang G, Li W, Tang T, Li J. The efficacy of microwave ablation versus liver resection in the treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2020;77:85-93. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.03.006
 40. Geboers B, Scheffer HJ, Graybill PM, Ruars AH, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, et al. High-Voltage Electrical Pulses in Oncology: Irreversible Electroporation, Electrochemotherapy, Gene Electrotransfer, Electrofusion, and Electroimmunotherapy. *Radiology* 2020;295(2):254-72. DOI: 10.1148/radiol.2020192190
 41. Faroja M, Ahmed M, Appelbaum L, Ben-David E, Moussa M, Sosna J, et al. Irreversible electroporation ablation: is all the damage nonthermal? *Radiology* 2013;266(2):462-70. DOI: 10.1148/radiol.12120609
 42. Scheffer HJ, Nielsen K, van Tilborg AA, Vieveen JM, Bouwman RA, Kazemier G, et al. Ablation of colorectal liver metastases by irreversible electroporation: results of the COLDFIRE-I ablate-and-resect study. *Eur Radiol* 2014;24(10):2467-75. DOI: 10.1007/s00330-014-3259-x
 43. Meijerink MR, Ruars AH, Vroomen LGPH, Puijk RS, Geboers B, Nieuwenhuizen S, et al. Irreversible Electroporation to Treat Unresectable Colorectal Liver Metastases (COLDFIRE-2): A Phase II, Two-Center, Single-Arm Clinical Trial. *Radiology* 2021;299(2):470-80. DOI: 10.1148/radiol.2021203089
 44. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830-8. DOI: 10.1200/JCO.20.00818