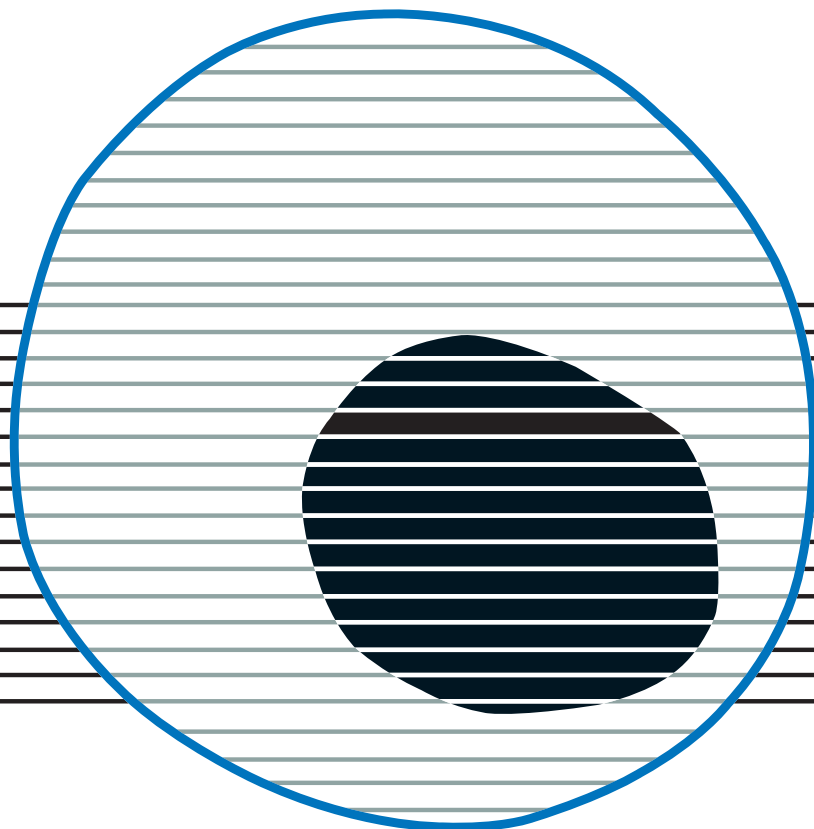


revisiones en

CÁNCER

TRATAMIENTO LOCAL
DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

VOL. 36. NÚM. 1, 2022

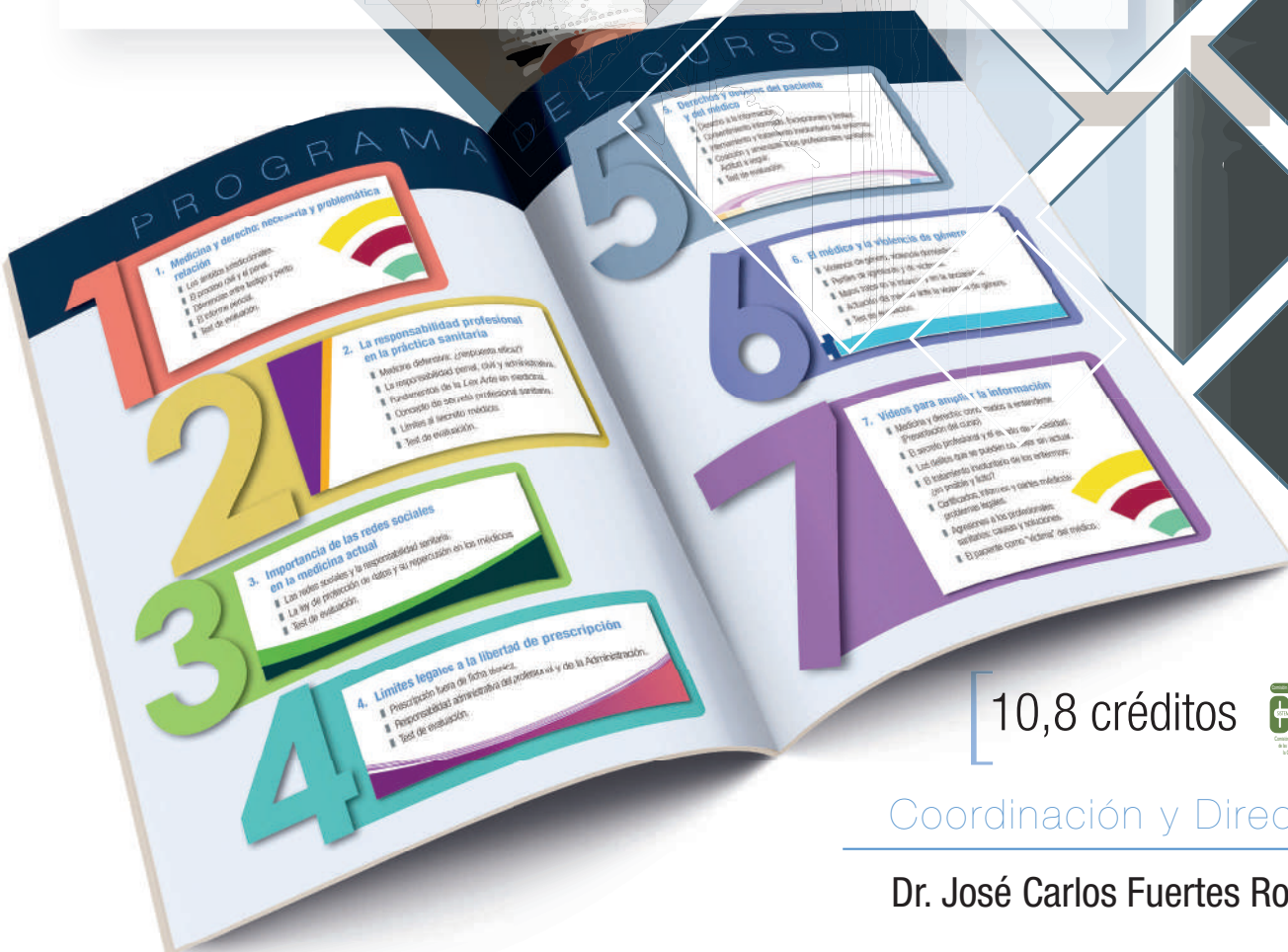


CURSO
Online

2.^a
EDICIÓN

MEDICINA Y DERECHO

Conceptos básicos para sobrevivir
a la práctica diaria



10,8 créditos



Coordinación y Dirección

Dr. José Carlos Fuertes Rocañín

Del 26/04/2021 al 26/04/2022

Organiza



Actividad acreditada por la Comisión de Formación Continua
de las Profesionales Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS

Patrocina



revisiones en

CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2022. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.
Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.
Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 36

NÚM. 1

Evaluación radiológica de las metástasis hepáticas E. Ramón Botella	1
Evaluación de la respuesta patológica al tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. ¿Cuál es la situación actual? M. ^a L. Gómez Dorronsoro, P. Azcue	12
Cirugía de las metástasis hepáticas V. López López, A. López Conesa, R. Brusadin, D. Ferreras, R. Robles Campos	17
Tratamiento local de las metástasis hepáticas S. Jaume, A. Radosevic, J. Sánchez, P. Sánchez-Velázquez, B. Ielpo, F. Burdío	28
Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas A. Ruiz-Casado, J. M. Muñoz Rodríguez, F. F. Franco Pérez	37
Radiocirugía de las metástasis hepáticas B. D. Delgado León, Ó. Muñoz Muñoz, A. Burgueño Caballero, J. L. López Guerra	47

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 36

No. 1

Radiological evaluation of liver metastases E. Ramón Botella	1
Assessment of pathological response to neoadjuvant treatment of colorectal liver metastases: an update M. ^a L. Gómez Dorronsoro, P. Azcue	12
Surgery for liver metastases V. López López, A. López Conesa, R. Brusadin, D. Ferreras, R. Robles Campos	17
Radiofrequency ablation of liver metastasis S. Jaume, A. Radosevic, J. Sánchez, P. Sánchez-Velázquez, B. Ielpo, F. Burdío	28
Neoadjuvant chemotherapy in patients with liver metastases from colorectal cancer A. Ruiz-Casado, J. M. Muñoz Rodríguez, F. F. Franco Pérez	37
Radiosurgery in liver metastases B. D. Delgado León, Ó. Muñoz Muñoz, A. Burgueño Caballero, J. L. López Guerra	47

Evaluación radiológica de las metástasis hepáticas

ENRIQUE RAMÓN BOTELLA

Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

RESUMEN

La evaluación de las metástasis hepáticas es una de las indicaciones más frecuentes en la valoración del hígado por las técnicas de imagen. La ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética son las técnicas utilizadas en el diagnóstico, planificación del tratamiento y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento. La ecografía muestra las tasas más bajas de detección y es una técnica operador dependiente. Sin embargo, con la aproximación intraoperatoria y con la utilización de contrastes sonográficos se consigue una alta tasa de detección. La tomografía computarizada es la técnica de elección ya que permite la valoración del hígado y del resto de la cavidad abdominal, y del tórax. La resonancia magnética muestra una mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de las metástasis hepáticas debido a su mayor resolución en contraste, a la utilización de contrastes dirigidos al hepatocito y a la secuencia de difusión.

PALABRAS CLAVE: Ecografía. Tomografía computarizada. Resonancia magnética. Metástasis. Hígado.

INTRODUCCIÓN

El hígado es uno de los órganos que se afectan con mayor frecuencia en la enfermedad metastásica y las metástasis hepáticas son entre 18 y 40 veces más frecuentes que las lesiones tumorales hepáticas primarias (1). El origen primario más frecuente de metástasis hepáticas es el carcinoma colorrectal que representa aproximadamente el 40 % de las metástasis hepáticas (2). Una cuarta parte de los pacientes con cáncer colorrectal

ABSTRACT

Liver metastases evaluation is one of the most frequent indications in liver assessment by imaging techniques. Ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging are the techniques used in diagnosis, treatment planning and monitoring the response to treatment. Ultrasound shows the lowest detection rates and depends on the skills of the examiner. However, with the intraoperative approach and the use of sonographic contrast agents, a high detection rate is achieved. Computed tomography is the technique of choice, allowing liver assessment and the abdominal cavity and chest. Magnetic resonance imaging shows greater sensitivity and specificity in the diagnosis of liver metastases due to its higher contrast resolution and the use of hepatobiliary agents and diffusion sequence.

KEYWORDS: *Ultrasound. Computed tomography. Magnetic resonance. Metastases. Liver.*

se presentan con metástasis hepáticas sincrónicas y el 50 % desarrollará metástasis hepáticas durante la evolución de la enfermedad (3). Las siguientes neoplasias primarias que siguen en frecuencia son: estómago, páncreas, mama y pulmón. Con menor frecuencia el origen primario de las metástasis hepáticas son los tumores neuroendocrinos, los tumores del estroma gastrointestinal y el carcinoma de células renales.

Las pruebas de imagen ocupan un lugar clave en el estudio de la afectación metastásica hepática. Permiten

la detección, diagnóstico y estadificación del proceso tumoral y son fundamentales en la planificación terapéutica y en el control de la respuesta tumoral.

La evaluación por imagen de la afectación metastásica hepática está en continuo cambio, así como la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas radiológicas. En esta revisión se analizarán las diferentes pruebas de imagen que intervienen en el proceso diagnóstico y terapéutico de la enfermedad metastásica hepática.

CORRELACIÓN RADIOPATOLÓGICA

Las metástasis hepáticas frecuentemente se presentan como lesiones multifocales. No contienen hepatocitos ni ductos biliares. Las metástasis hepáticas muestran vascularización arterial y, en función de la densidad arterial, se clasifican en hipovasculares e hipervasculares. El hígado tiene un doble aporte vascular. La doble vascularización hepática y la densidad vascular en las lesiones focales hepáticas condicionarán los diferentes patrones de realce, y la detección y la caracterización de las mismas. La arteria hepática es responsable del 25 % del aporte vascular hepático; la vena porta, del 75 % restante. El aporte arterial es más temprano que el aporte venoso o portal. De forma empírica un retraso de 20 o 25" asegura el barrido hepático en la fase arterial y un retraso de 60 o 70" la fase venosa o portal. La detección de metástasis hepáticas depende de la diferente distribución del contraste en la lesión y en el parénquima hepático. La fase óptima para la detección de lesiones hipervasculares es la arterial, en la que las lesiones hipervasculares aparecen con mayor captación de contraste que el parénquima hepático adyacente (4). Las lesiones hipovasculares captan menos contraste que el parénquima en la fase portal o venosa y será esta la fase óptima de detección. La mayoría de las metástasis de origen digestivo son hipovasculares. Los tumores primarios que pueden producir metástasis hipervasculares son: carcinoma de células renales, melanoma, tiroides y tumores neuroendocrinos. Esta clasificación condicionará los protocolos de exploración cuando se administran contrastes de distribución extracelular.

Algunos tumores pueden producir metástasis quísticas: ovario, cistoadenocarcinomas pancreáticos y tumores del estroma gastrointestinal. En ocasiones como respuesta al tratamiento pueden aparecer cambios quísticos o necróticos.

De forma característica las metástasis pueden presentar un realce periférico "en anillo". Este realce probablemente es debido a la aparición de *shunts* arterioportales (5).

Las calcificaciones se asocian más frecuentemente a adenocarcinomas mucinosos de colon u ovario y al carcinoma medular de tiroides (6).

ECOGRAFÍA

Las metástasis en ecografía pueden aparecer con diferentes patrones ecográficos: nódulos hipoeoicos, lesiones en diana, nódulos hiperecogénicos, con calcificaciones, nódulos necróticos o con degeneración quística en los que aparece una zona central hipo o anecoica, lesiones confluyentes o incluso una alteración generalizada de la ecoestructura hepática que sugiere una infiltración difusa.

La ecografía es una técnica barata y de fácil acceso. Sin embargo, tiene limitaciones. Se trata de una técnica operador dependiente, está condicionada por el hábito del paciente y por la presencia de enfermedad hepática difusa. La existencia de infiltración grasa o hepatopatía crónica altera la ecogenicidad hepática y dificulta la detección de las metástasis.

Otra limitación de la técnica es la incapacidad de discriminar lesiones hepáticas benignas que tienen una alta prevalencia. Las metástasis hiperecogénicas pueden confundirse con hemangiomas; por lo tanto, la especificidad de la técnica es baja (7).

Una de las mayores limitaciones es la baja capacidad de contraste con el parénquima de las lesiones metastásicas, lo que hace disminuir la sensibilidad de la técnica. Las metástasis pueden ser isoeoicas y diferenciarse con dificultad del parénquima. La sensibilidad global de la ecografía para la detección de las metástasis hepáticas es baja, alcanzándose aproximadamente un 69 % (8).

La introducción de los contrastes ecográficos en principio ha mejorado la sensibilidad y la especificidad de la ecografía en la detección de las metástasis hepáticas. Existen estudios que muestran cifras de sensibilidad y especificidad similares a la tomografía computarizada (9). Sin embargo, las referencias en la literatura son variables. Vialle y cols. publicaron un estudio en el que la sensibilidad de la ecografía con contraste fue del 64 % comparada con el 80 % de la tomografía computarizada (10). La causa de la variabilidad de los resultados probablemente se encuentra en la principal limitación de la técnica. Se trata de una exploración operador dependiente. Centros dedicados pueden alcanzar buenos resultados, pero no son extrapolables.

El patrón de realce de las metástasis, cuando se utilizan contrastes ecográficos, varían entre ausencia de realce, realce homogéneo en fase arterial y realce en anillo. Típicamente las metástasis aparecen hipoeoicas en la fase venosa comparadas con el parénquima que las rodea (11). Kong y cols. encontraron como patrón de metástasis más frecuente una captación rápida de contraste seguido por un lavado también rápido (12).

La existencia de esteatosis hepática disminuye la capacidad de detección de las metástasis también cuando se utilizan los contrastes ecográficos. La sensibilidad también baja cuando se tiene en cuenta la resolución espacial. Las lesiones inferiores a 5 mm son difícilmente detectables.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La tomografía computarizada, especialmente con la introducción de la tecnología multicorte, es considerada la técnica de elección en la valoración de las metástasis hepáticas. Es una técnica que permite la exploración no solo del hígado, sino también del resto de la cavidad abdominal y del tórax, permitiendo así valorar la existencia de enfermedad extrahepática (13). La tecnología multicorte tiene una alta resolución temporal y permite la exploración de grandes áreas anatómicas en periodos cortos de apnea disminuyendo así los artefactos por respiración y permitiendo obtener estudios multifásicos en las diferentes fases de los órganos. Además, también tiene una alta resolución espacial consiguiéndose exploraciones con vóxeles isotrópicos que permitirán obtener reconstrucción en diferentes planos del espacio y volumétricas de gran calidad. Los estudios multiplanares mejoran la detección de lesiones de pequeño tamaño en áreas periféricas, como las regiones subdiafragmáticas, y son útiles para establecer relaciones anatómicas previas a la resección quirúrgica.

La mayoría de las metástasis son hipovasculares, tienen vascularización arterial pero la densidad de vasos arteriales es baja. Las metástasis mostrarán escaso realce porque reciben poca sangre contrastada. Durante la fase venosa o portal el parénquima hepático recibe mucha sangre contrastada desde la porta e incrementará su realce. Por lo tanto, la mayoría de protocolos de exploración se realizan tras 60 o 70 segundos desde el inicio de la administración del contraste endovenoso desde un acceso venoso periférico. Este retraso empírico garantiza, la mayoría de las ocasiones, un realce parenquimatoso hepático óptimo y las metástasis aparecerán como lesiones hipodensas (Fig. 1). Las metástasis pueden mostrar un margen regular y bien definido o puede ser irregular y de aspecto infiltrativo (6). Pueden presentar un característico realce periférico “en anillo” que puede ser detectado tanto en fase arterial como venosa. Este realce puede progresar de forma centripeta mostrando una apariencia “en diana”. El centro hipodenso que muestran algunas metástasis puede ser el resultado de necrosis o transformación quística. También se pueden detectar calcificaciones en tumores de estirpe mucinosa.

Es controvertida la necesidad de añadir en los protocolos de exploración de tumores que asocian metástasis hipovasculares una fase arterial. Varios estudios concluyen que la obtención de una fase arterial no incrementa la detectabilidad de lesiones hipovasculares (14).

La fase arterial del realce hepático deberá añadirse en los protocolos de exploración cuando el tumor pueda producir metástasis hipervasculares. Los tumores que pueden producir metástasis hepáticas hipervasculares incluyen los neuroendocrinos, el carcinoma de células renales, el melanoma, el coriocarcinoma y el tiroides. El cáncer de mama también puede producir lesiones hipervasculares hepáticas (6,15).

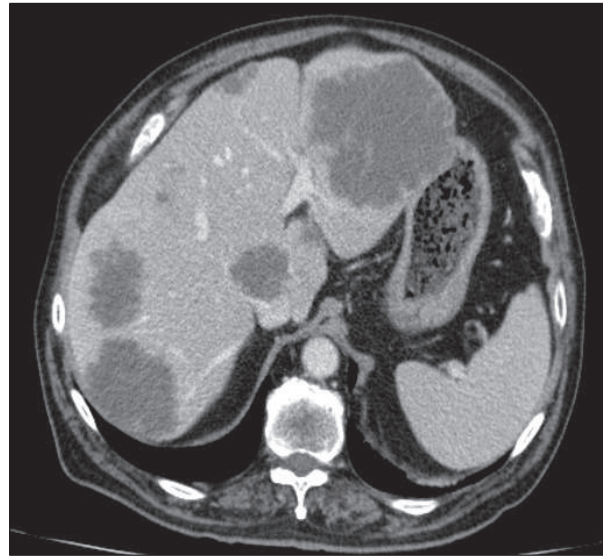


Fig. 1. Metástasis hepáticas. Tomografía computarizada. Fase portal. Lesiones focales hepáticas hipodensas de distribución bilobar en un paciente diagnosticado de cáncer colorrectal.

Durante la fase de equilibrio las metástasis pueden pasar desapercibidas y no se aconseja incluirla en los protocolos de exploración (6).

La mayoría de los estudios diagnósticos de metástasis hepáticas se han realizado en pacientes con metástasis de origen colorrectal, principalmente por la prevalencia. Los análisis de sensibilidad y especificidad harán referencia, por lo tanto, a este tipo de metástasis.

La especificidad de la tomografía computarizada para la detección de metástasis hepáticas se ha estimado aproximadamente en el 77 % (16). La sensibilidad de la tomografía computarizada para la detección de metástasis por lesión alcanza hasta el 74 % (16-18), mientras que por paciente se estima una sensibilidad del 83,6 % (16).

La tasa de detectabilidad de las metástasis disminuye a medida que disminuye el diámetro de las lesiones. De tal manera que en lesiones entre 10 y 20 mm la sensibilidad puede alcanzar el 72 % pero cae drásticamente al 16 % para la detección de nódulos inferiores a 10 mm (17,19). La sensibilidad disminuye aún más cuando se trata de hígados con infiltración grasa. Este hallazgo es frecuente en los pacientes tratados con quimioterapia y las pequeñas metástasis pasan desapercibidas (20). En los hígados grasos la densidad del parénquima disminuye tanto en los estudios sin contraste como en los realizados.

RESONANCIA MAGNÉTICA

El desarrollo de la técnica de resonancia magnética en las últimas décadas la ha convertido en la técnica de elección para la valoración hepática y en particular en el estudio de las lesiones focales. Tiene una mayor resolu-

ción en contraste y no utiliza radiación. La aparición de secuencias ultrarrápidas permite explorar el hígado en fases de apnea y obtener estudios multifásicos. La aparición de nuevos contrastes ha mejorado la detectabilidad de las lesiones, principalmente de pequeño tamaño.

Las secuencias T1 y T2 forman parte de los protocolos de exploración de resonancia magnética. La potenciación T1 se obtiene con las secuencias eco de gradiente, en fase y fase opuesta. Las metástasis típicamente son hipointensas en T1. La hemorragia intralesional o el depósito de grasa, cobre o glucógeno pueden producir hiperintensidad. De forma característica las metástasis de melanoma ricas en melanina también pueden ser hiperintensas en T1.

La potenciación T2 se obtiene con las secuencias turbo eco del espín. Las metástasis generalmente son levemente hiperintensas en esta secuencia. Ocasionalmente pueden presentar una apariencia "en diana" con un centro más hiperintenso generalmente por necrosis rodeado por una periferia de menor hiperintensidad (6). Globalmente la secuencia T2 no resulta útil en la detección de metástasis de pequeño tamaño porque la mayoría de las ocasiones son isointensas con el parénquima. Sin embargo, la secuencia T2 es fundamental en la caracterización de lesiones benignas de pequeño tamaño. Los quistes y los hemangiomas son muy frecuentes y en las exploraciones mediante TC pueden ser difícilmente caracterizables. De forma característica, estas lesiones aparecen marcadamente hiperintensas en la secuencia T2. Este hallazgo permite realizar el diagnóstico con una especificidad alta ya que la mayoría de las metástasis generalmente son isointensas o levemente hiperintensas en la secuencia T2. Sin embargo, algunas metástasis como las de origen neuroendocrino o las secundarias a sarcomas o tumores mucinosos pueden mostrar hiperintensidad en la secuencia T2. Adicionalmente las lesiones quísticas o necróticas pueden mostrar mayor hiperintensidad T2. En estos casos las secuencias con contraste y los estudios evolutivos pueden ayudar a la correcta clasificación.

La secuencia de difusión debe formar parte de los protocolos de exploración del hígado. Esta secuencia usa el movimiento de las moléculas del agua debido a su energía térmica interna (movimiento Browniano) como propiedad física. La difusión de este movimiento se ve afectada por las membranas celulares, fibras y macromoléculas. La alta celularidad, existente en el tejido tumoral, dificulta dicho movimiento y de forma característica la difusión resulta restringida. Las lesiones tumorales aparecerán marcadamente hiperintensas en la potenciación en difusión. Se trata de una secuencia con baja resolución espacial, pero con alta resolución en contraste.

Los contrastes basados en el gadolinio de distribución extracelular siguen una farmacocinética similar a los contrastes basados en el yodo. Alcanzan el hígado vía la arteria hepática y porta, y se distribuyen en el espacio intersticial. Estos contrastes acortan el T1 de los

tejidos incrementado la hiperintensidad en dicha T1. En los protocolos de exploración estos contrastes se utilizan con secuencias T1 eco de gradiente ultrarrápidas que permiten la obtención de estudios multifásicos. La aproximación semiológica a las metástasis hepáticas es similar a la realizada en las exploraciones con tomografía computarizada y contrastes basados en el yodo. Las metástasis hipervasculares aparecerán hiperintensas en la fase arterial al captar mayor contraste que el parénquima hepático. Las lesiones hipovasculares se mostrarán hipointensas en la fase portal comparadas con el parénquima adyacente.

Existe un grupo de contrastes dirigidos al hepatocito que muestra una doble excreción: renal y biliar. Un porcentaje del contraste se distribuye por el espacio intersticial de forma análoga a los contrastes extracelulares. Otro porcentaje es captado por receptores de transporte activo de membrana (OATP) en el hepatocito y es excretado a la vía biliar, por lo tanto muestra una distribución intracelular. Los dos contrastes comercializados son el gadobenato de dimeglumina y el ácido gadoxético. Las diferencias entre ambos son el porcentaje de excreción biliar y la fase óptima de excreción biliar. En el caso del gadobenato es del 5 % y 60 minutos, y en el ácido gadoxético del 50 % y 20 minutos (21).

Cuando se opta por estos contrastes se pueden obtener estudios dinámicos durante la fase de distribución extracelular del contraste y estudios hepatobiliares durante la fase de excreción biliar. En esta última fase el parénquima hepático aparecerá marcadamente hiperintenso y las metástasis, al carecer de hepatocitos, no captarán el contraste y aparecerán marcadamente hipointensas mejorando así la relación de contraste parénquima-lesión.

La resonancia magnética con contraste extracelular ha mostrado una sensibilidad de hasta el 97 % en la detección de metástasis hepáticas (17) y se ha establecido que tiene mayor sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de metástasis que los estudios con tomografía computarizada y contraste (16). La superioridad de la resonancia magnética frente a la tomografía computarizada se explica por la mayor resolución intrínseca en contraste, por la mayor versatilidad de las secuencias y la mayor sensibilidad al flujo sanguíneo y al realce con los contrastes (6). La secuencia de difusión, por sí misma, es muy útil en la detección de metástasis y puede mostrar como secuencia única un mayor número de lesiones que las exploraciones mediante tomografía computarizada (22). La mayor capacidad de detectabilidad de lesiones de la resonancia magnética es más llamativa en el caso de la infiltración grasa hepática (20,23). Para lesiones de pequeño tamaño la resonancia magnética muestra una sensibilidad entre el 60 y el 87 % frente al 47 y 74 % de la tomografía computarizada (16,24). En los hígados grasos la sensibilidad de la resonancia magnética se encuentra entre el 83 y el 86 % frente al 63-73 % de la tomografía computarizada (24).

En el caso de las metástasis hipervasculares la resonancia magnética también ha mostrado superioridad frente a la tomografía computarizada. Seeman y cols. (25) mostraron que la resonancia magnética detectó el 98 % de las metástasis hepáticas de tumores carcinoides frente al 37 % que detectó la tomografía computarizada.

Cuando se utilizan los contrastes de excreción biliar la detectabilidad de las metástasis mejora. Durante la fase de excreción biliar del contraste se detectan mayor número de lesiones cuando es comparada con los estudios de resonancia magnética con contrastes de distribución extracelular y con los estudios con tomografía computarizada. Zech y cols. (26) en un estudio randomizado multicéntrico detectaron un mayor número de metástasis en el grupo de los pacientes estudiados con resonancia magnética y ácido gadoxético que en los grupos estudiados con resonancia y contrastes extracelulares y mediante tomografía computarizada.

Los tomógrafos de 3 teslas mejoran la detectabilidad de las lesiones de pequeño tamaño cuando se combinan con los contrastes de excreción biliar, y especialmente con el ácido gadoxético. Scharitzer y cols. (24) demostraron una mayor detectabilidad de metástasis en los pacientes estudiados con resonancia magnética de 3 teslas y ácido gadoxético comparados con los estudiados con tomografía multicorte. Kim y cols. (27) demostraron una sensibilidad del 97,5 % en la detectabilidad de metástasis cuando combinaban la fase hepatobiliar del ácido gadoxético con la secuencia de difusión. La detectabilidad de ambas secuencias juntas fue mejor que cada secuencia por separado. Aunque la fase de excreción biliar del ácido gadoxético muestra una alta resolución en contraste, pequeñas lesiones adyacentes a vasos pueden pasar desapercibidas. En la secuencia de difusión los vasos muestran hipointensidad y pequeñas metástasis adyacentes se detectan con facilidad al mostrarse hiperintensas en difusión (Fig. 2).

Los contrastes de excreción biliar también permiten la caracterización de lesiones de estirpe hepatocitaria que pueden ser inducidas en los pacientes sometidos a quimioterapia, principalmente los derivados del platino. Los agentes quimioterápicos pueden inducir la aparición de hiperplasia nodular regenerativa que, cuando es macroscópica, puede aparecer como lesiones ocupantes de espacio hepáticas y ser confundidas con las metástasis. Estas lesiones, al estar formadas por hepatocitos funcionantes, mostrarán captación del contraste durante la fase de excreción biliar y aparecerán hiperintensas con respecto al parénquima hepático permitiendo así el diagnóstico específico y la diferenciación con las metástasis (28).

En conclusión, la aproximación más sensible para la detección de metástasis es la resonancia magnética de alto campo, principalmente de 3 teslas, combinada con la secuencia de difusión.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La resección quirúrgica es la terapia más efectiva en el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas y es la única opción curativa. Sin embargo, menos del 10 % de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a la resección (29). La quimioterapia es el tratamiento de elección en el resto. Las pruebas de imagen son fundamentales en la valoración de la respuesta tumoral y permitirán cuantificar la carga tumoral y valorar el intervalo hasta la progresión, variables fundamentales en la valoración de la respuesta tumoral. Para alcanzar una óptima estandarización se establecieron en el año 2000 y fueron revisados en el año 2009 los criterios de respuesta RECIST (30). Estos criterios permiten la evaluación de respuesta y la comparación entre estudios

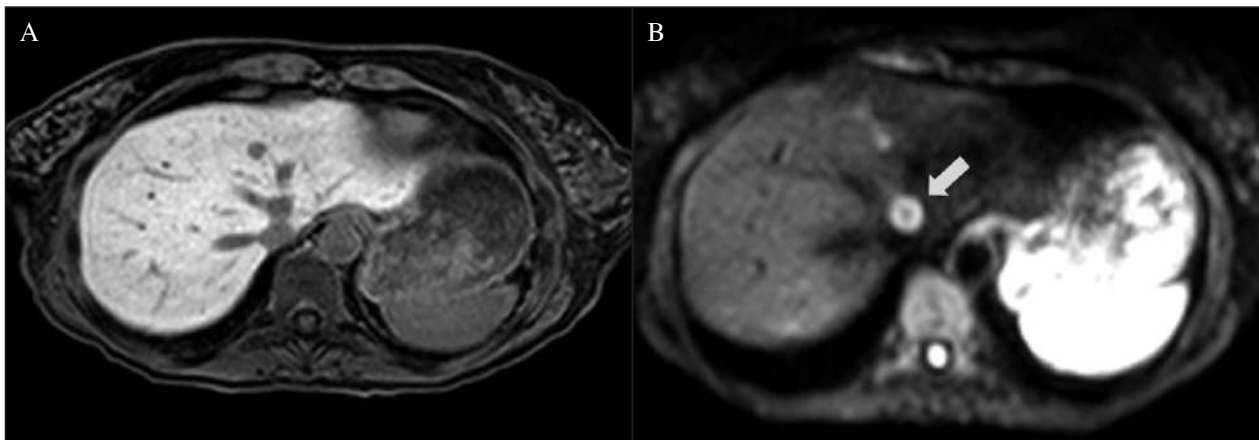


Fig. 2. Metástasis hepáticas de origen colorrectal. Exploración mediante RM, secuencia T1 obtenida durante la fase de excreción biliar tras la administración de ácido gadoxético (A) y secuencia de difusión (B). Se aprecian dos metástasis en el segmento 4. La lesión de mayor tamaño, adyacente a las venas suprahepáticas media e izquierda (flecha) se identifica con más facilidad en la secuencia de difusión.

en la mayoría de los tumores sólidos. Las lesiones son clasificadas en medibles y no medibles, y dianas y no dianas. Los criterios de respuesta definen la respuesta parcial y completa, y la estabilidad o progresión tumorales. Son fundamentales la obtención de un estudio basal y la consistencia de la técnica y protocolo utilizados. En el estudio basal y en los evolutivos cada lesión diana debe ser definida y medida. Se trata de una valoración en 2 dimensiones. Aunque la valoración tridimensional podría disminuir la variabilidad interobservador, Wulff y cols. (31) no demostraron una clara superioridad en la valoración de la respuesta tumoral cuando se utilizaba una aproximación tridimensional frente a la valoración 2D. Aunque en la valoración de la respuesta tumoral se acepta la resonancia magnética, la tomografía computarizada es la prueba de elección. Los estudios de difusión y perfusión en resonancia magnética no muestran el suficiente grado de estandarización para ser aceptados como secuencias válidas para valorar la respuesta tumoral (30).

Los criterios RECIST tienen limitaciones cuando se utilizan los nuevos agentes de terapia molecular. Las nuevas terapias se dirigen contra dianas genómicas específicas o contra factores moleculares que intervienen en el crecimiento tumoral (32-34). Algunas de estas terapias específicas se usan principalmente en el carcinoma colorrectal avanzado, en los tumores del estroma gastrointestinal (GIST), y en los cánceres renal, pulmonar y de mama. Debido a que estas terapias pueden no variar el tamaño tumoral, se han propuesto criterios de respuesta alternativos.

El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal, se utiliza combinado con la quimioterapia clásica en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (29,35). La respuesta tumoral se predice mejor cuando se valora conjuntamente el tamaño y la densidad tumorales. El tratamiento con bevacizumab puede alterar la morfología de las metástasis sin cambio del tamaño. La valoración exclusiva con los criterios RECIST puede ser insuficiente para estimar el grado de respuesta tumoral. Chun y cols. (36) establecieron criterios morfológicos para la valoración de respuesta. Mostraron cómo el bevacizumab inducía cambios en la apariencia de las metástasis. Atenuaciones heterogéneas se convertían en homogéneas e hipodensas, y lesiones con bordes mal definidos se convertían después del tratamiento en lesiones con bordes bien definidos. Los criterios morfológicos mostraron mejor correlación con el pronóstico que los criterios RECIST (Fig. 3).

Los criterios Choi (37) se aplicaron para valorar la respuesta tumoral en pacientes con GIST tratados con imatinib en los que los criterios RECIST subestimaban la respuesta. Este agente causa una disminución de la densidad de las metástasis hepáticas sin variación del tamaño o, incluso, con aumento del mismo. Los criterios Choi combinan los cambios de atenuación y de tamaño en la valoración de la respuesta tumoral. Se considera respuesta completa cuando desaparecen todas las lesiones y no aparecen nuevas. La respuesta parcial se considera cuando disminuye el tamaño tumoral en más del 10 % o disminuye la densidad del tumor en más del 15 % de unidades Hounsfield. La enfermedad se considera es-

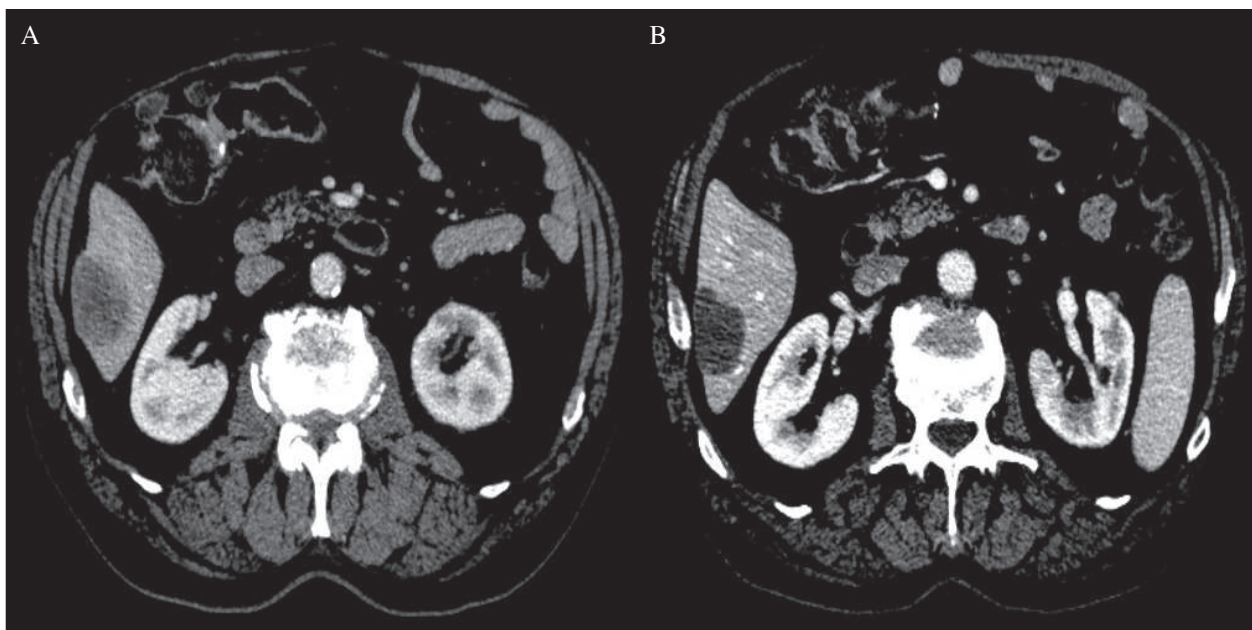


Fig. 3. Metástasis hepática de origen colorrectal. Valoración de respuesta al tratamiento con bevacizumab. Estudio pretratamiento (A): metástasis hipodensa en el segmento 6. Estudio postratamiento (B): la metástasis tiene el mismo tamaño, pero ha disminuido la densidad; existe, por lo tanto, estabilidad según criterios RECIST pero respuesta parcial según los criterios morfológicos.

table cuando no se cumplen los criterios de respuesta y existe progresión cuando se incrementa el tamaño de la lesión en más del 10 % y no se cumplen criterios de respuesta parcial en la densidad de las lesiones. Estos criterios tienen mayor sensibilidad y mayor precisión que los criterios RECIST y tienen una buena reproducibilidad.

Existen otros criterios de respuesta para valorar las metástasis hepáticas de origen renal. Estos criterios tienen en cuenta la morfología, la atenuación, el tamaño y la estructura. Se trata de los criterios MASS. Incluyen cambios morfológicos como la necrosis central y el llenado centrípeto de las lesiones en las exploraciones mediante tomografía computarizada con contraste. Los criterios MASS identifican los pacientes con respuesta favorable, indeterminada y desfavorable. La respuesta favorable consiste en la ausencia de nuevas lesiones y alguna de las siguientes: disminución del tamaño tumoral mayor o igual al 20 %, una o más lesiones sólidas hipercaptantes con marcada necrosis central o marcada disminución de la densidad (mayor o igual a 20 unidades Hounsfield). Una respuesta indeterminada es aquella que no cumple los criterios de respuesta favorable ni desfavorable. Una respuesta desfavorable se considera cuando se cumple alguno de los siguientes criterios: incremento del tamaño tumoral en más del 20 % en ausencia de marcada necrosis central o marcada disminución de la densidad o la aparición de nuevas metástasis con llenado de contraste o nuevo realce en lesiones que previamente eran hipodensas o no mostraban realce. Se han encontrado sensibilidades del 86 % comparadas con un 17 % para la respuesta parcial comparada con los criterios RECIST (38).

La aparición de nuevas lesiones en los estudios de seguimiento se considera progresión en todos los criterios de respuesta evaluados. Se debe diferenciar la pseudoprogresión tumoral de la verdadera progresión. Esta respuesta atípica puede verse en las exploraciones mediante tomografía computarizada con contraste en metástasis que son isodensas o mínimamente hiperdensas con respecto al hígado antes del tratamiento (39). El tratamiento con agentes moleculares puede disminuir la atenuación de las lesiones y que realcen menos que el parénquima adyacente, y una lesión puede aparecer visible cuando antes, aun existiendo, no lo era. Se trataría de una pseudoprogresión. Además, el efecto de la reducción de la atenuación puede delimitar mejor las lesiones y aparecer erróneamente de mayor tamaño conduciendo al diagnóstico erróneo de progresión. Este efecto también puede ser causado por la aparición de edema en la periferia de la lesión que previamente era isodensa. Los agentes moleculares también pueden producir hemorragia intratumoral y causar incremento de la densidad de las lesiones. Estos casos pueden ser malinterpretados como progresión con los criterios Choi o MASS. Esta complicación puede detectarse con mayor facilidad en las exploraciones sin contraste. En resonancia magnéti-

ca la hemorragia de forma característica es hiperintensa espontáneamente en T1 y la técnica puede utilizarse como un test de resolución de problemas en estos casos.

Aunque la secuencia de difusión no se considera en la valoración de la respuesta tumoral por la falta de estandarización, hay estudios que la proponen como un test de respuesta tumoral temprana. La reducción en la restricción de la difusión puede anticiparse a la reducción del tamaño tumoral cuando hay respuesta tumoral (40).

VALORACIÓN PREQUIRÚRGICA. TÉCNICAS ABLATIVAS

Lo referido en este apartado hace referencia a las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

La resección de las metástasis hepáticas es la única aproximación curativa. Se ha estimado que el 25 % de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis hepáticas sincrónicas y alrededor del 60 % desarrollarán metástasis metacrónicas en el seguimiento de la enfermedad (41). La cirugía de resección de las metástasis forma parte del tratamiento multimodal mejorando la supervivencia. Desafortunadamente solo el 20 % de los pacientes tienen una enfermedad resecable (42). El término resecable ha evolucionado con la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas. Los criterios de resecabilidad se han expandido con la aparición de técnicas de imagen con reconstrucción 3D, con la embolización portal y la partición hepática o cirugía en dos tiempos. En un estudio realizado por Viganò y cols. (43) se demostró que la resección hepática fue segura en pacientes con 8 o más metástasis. En estos pacientes cuando no existían factores de riesgo, como la existencia de enfermedad extrahepática o la ausencia de respuesta a la quimioterapia, la supervivencia fue similar al grupo de pacientes con menos de 8 metástasis.

El futuro remanente hepático debe ser valorado con las técnicas de imagen previo a la resección. El fallo hepático poshepatectomía es una causa de morbilidad y mortalidad. El volumen hepático es crucial para planificar la resección quirúrgica. Un remanente hepático del 20 % puede ser suficiente en pacientes con hígados normales o que hayan recibido quimioterapia en un periodo no superior a 1 año. Si este periodo es superior existe riesgo de aparición de esteatohepatitis u obstrucción sinusoidal y el volumen remanente debería incrementarse hasta el 30-40 % (44). La imagen por RM es la prueba de imagen de elección para la evaluación del grado de infiltración grasa en el hígado. La más utilizada y la que permite una aproximación sencilla al grado de infiltración grasa es la secuencia T1 eco de gradiente en fase y en fase opuesta. La grasa citoplasmática se detecta cuando se comparan las señales del parénquima hepático en las dos fases. Existe infiltración grasa cuando la señal del parénquima disminuye en la secuencia en fase opuesta con respecto a la señal en fase.

Otras formas de estimar el grado de infiltración grasa mediante resonancia magnética son la estimación de la fracción de la densidad protónica de la grasa (siglas en inglés PDF), en la que se obtienen múltiples ecos con la secuencia eco de gradiente, siendo necesario un programa de posproceso y la espectroscopia con resonancia magnética.

Tanto las exploraciones con tomografía computarizada con contraste como las obtenidas con resonancia magnética permiten la evaluación “virtual” del remanente hepático. Existen programas de segmentación hepática que permiten calcular el volumen hepático. Los programas genéricos de segmentación calculan en modo manual el volumen hepático global y el remanente posquirúrgico, pero precisan de tiempos prolongados de posproceso. Algunos fabricantes ofrecen programas específicos de segmentación semiautomática del hígado permitiendo incluso el cálculo del volumen individualizado de cada segmento. Mediante asistentes de segmentación y utilizando los límites vasculares se pueden estimar los volúmenes individualizados por segmentos. Los modelos obtenidos también pueden representar la anatomía vascular y la relación con las diferentes metástasis que deben ser segmentadas de forma manual

(Fig. 4). Se obtienen así modelos muy apreciados que permiten la planificación quirúrgica. Incluso estos modelos pueden ser impresos con materiales sintéticos que ayudan a una mejor comprensión de la anatomía vascular y la relación con las lesiones tumorales.

La función hepática puede ser estimada con la utilización de los contrastes de excreción biliar y, en particular, con el ácido gadoxético. No obstante, se trata de un método no estandarizado.

Yamada y cols. (45) correlacionan el grado de realce hepático tras la administración de ácido gadoxético con el test de aclaramiento de indocianina. La estimación de la función hepática en la fase de excreción biliar del ácido gadoxético permitiría una aproximación regional complementando así al volumen hepático residual. La resonancia magnética con ácido gadoxético sería el test prequirúrgico con la mayor sensibilidad para la detección de las metástasis hepáticas y permitiría en la misma exploración estimar la función regional del hígado.

La ecografía intraoperatoria es una herramienta fundamental en la resección de las metástasis. Es la modalidad de elección para detectar lesiones que han podido pasar desapercibidas en los estudios prequirúrgicos de imagen. El uso de los contrastes ecográficos ha mejora-

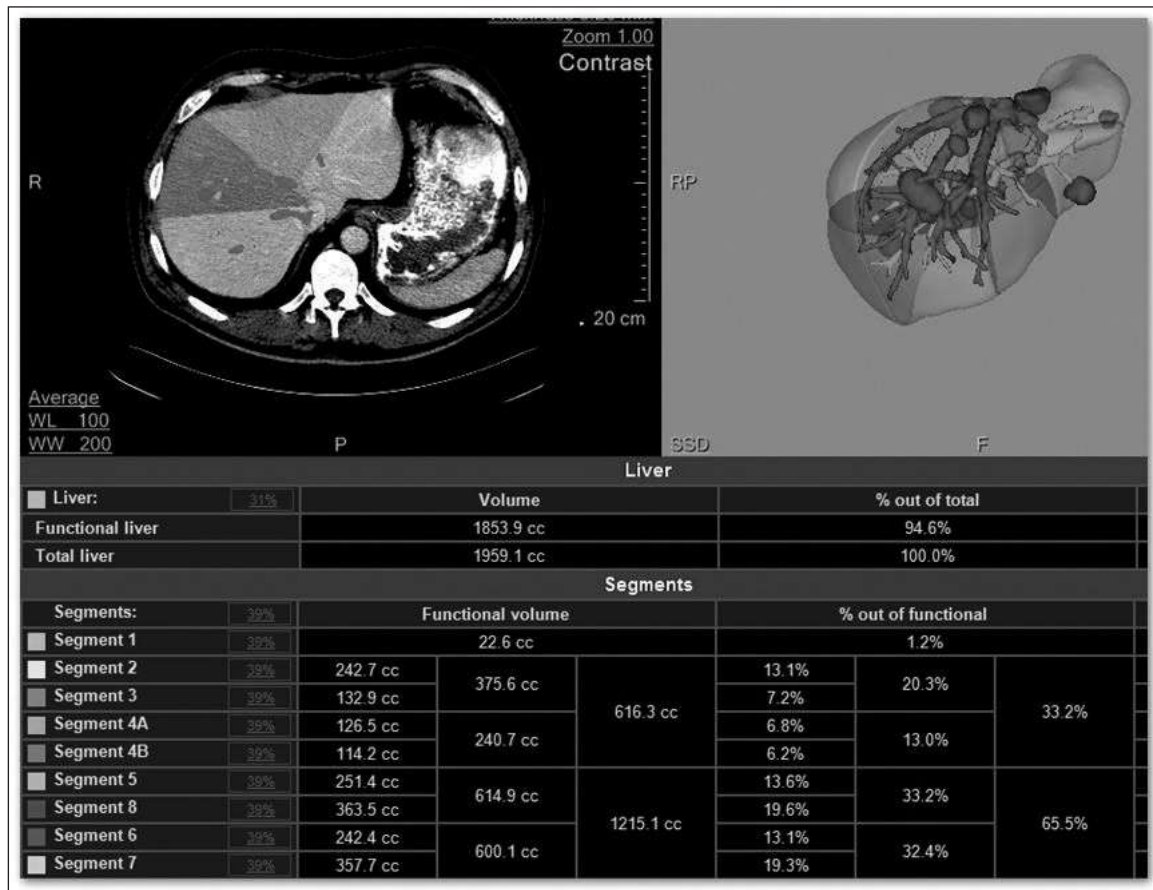


Fig. 4. Modelo de segmentación hepática que muestra las metástasis, la anatomía vascular hepática y la cuantificación de los volúmenes de los diferentes segmentos hepáticos.

do la detectabilidad de las metástasis. Las metástasis de forma característica aparecen hipoeoicas con respecto al parénquima que capta mayor cantidad de contraste. Arita y cols. (46) encontraron durante la cirugía 25 metástasis adicionales en 21 pacientes con metástasis de cáncer colorrectal comprobadas.

Las técnicas ablativas fueron inicialmente utilizadas en pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal irresecable. En 2015, un panel internacional de expertos (47) propuso que la ablación percutánea es adecuada para pacientes con enfermedad hepática limitada, con mala reserva hepática o cuando existe comorbilidad que contraindica la resección. Sin embargo, debido a la seguridad, tolerabilidad y baja invasividad, estas técnicas han sido utilizadas en el tratamiento de metástasis hepáticas resecables. En un estudio, 53 pacientes con metástasis resecables fueron tratados con resección o ablación con radiofrecuencia. La supervivencia a 1, 3 y 5 años no fue significativamente diferente en los dos grupos. Sin embargo, el intervalo libre de enfermedad fue menor en el grupo de la radiofrecuencia (76 % vs. 90 %, 24 % vs. 56 % y 5 % vs. 28 %, respectivamente) (48). En un metaanálisis se comparó a pacientes tratados con radiofrecuencia con pacientes sometidos a resección y se demostraron mayores tasas de recidiva en los grupos tratados con técnica ablativa (49). Mientras que la media de supervivencia en los pacientes tratados con microondas es similar a los tratados con radiofrecuencia, la tasa de recidiva local/regional es mayor en el grupo tratado con radiofrecuencia (50).

Las técnicas ablativas también son utilizadas frecuentemente en combinación con las técnicas de resección en una aproximación llamada combinación de ablación y resección (CARE). El uso de CARE es especialmente útil en pacientes con metástasis múltiples. Con esta aproximación las lesiones pequeñas son ablacionadas y las de mayor tamaño resecadas con la intención de preservar la mayor cantidad de parénquima hepático. Una aproximación también válida es la combinación de resección de las metástasis superficiales y la ablación de las profundas condicionada al tamaño. El pronóstico de los pacientes tratados con CARE se ha encontrado que es comparable con el de los pacientes tratados exclusivamente con resección (51). Con este tratamiento combinado se conserva mayor volumen hepático que permitirá una futura resección. La ablación también es útil como alternativa a la resección en recidivas aisladas después de una resección y se ha asociado a una mejora de la supervivencia comparada con la quimioterapia sola.

CONCLUSIONES

Son varias las técnicas de imagen disponibles para la detección y la caracterización de las metástasis hepáticas. Los ultrasonidos son una modalidad extendida

que ha mejorado su capacidad de detección con la introducción de los contrastes ecográficos. Sin embargo, las principales desventajas son la baja resolución espacial, la penetración limitada en los casos de esteatosis y el operador dependencia. Por lo tanto, no es la técnica adecuada para el estudio prequirúrgico de las metástasis hepáticas. No obstante, utilizada como técnica intraoperatoria ha demostrado una alta tasa de detectabilidad.

La tomografía computarizada ha demostrado ser una herramienta robusta en la detección de las metástasis, alcanzando una sensibilidad del 90 % aproximadamente. Proporciona una excelente cobertura del tórax, abdomen y pelvis durante el mismo examen, y es adecuada para la imagen inicial en la estadificación, y como estudio basal en el seguimiento y valoración de la respuesta tumoral. La principal limitación se encuentra en la detección y caracterización de lesiones inferiores a 10 mm fundamentalmente en los hígados esteatóticos, frecuentes en los pacientes sometidos a tratamientos quimioterápicos.

La resonancia magnética es la modalidad más precisa para la detección y caracterización de las metástasis hepáticas. El uso de los agentes de contraste específicos dirigidos a los hepatocitos y la combinación con la secuencia de difusión obtienen tasas muy altas de detección, incluyendo las metástasis inferiores a 10 mm. La detectabilidad de las metástasis se incrementa cuando se utilizan tomógrafos de muy alto campo magnético (3 teslas). La combinación de tecnología, contrastes dirigidos al hepatocito y la secuencia funcional de difusión convierten a la resonancia magnética en la prueba prequirúrgica de elección.

Conflicto de interés: el autor declara no tener conflicto de intereses.

CORRESPONDENCIA:
 Enrique Ramón Botella
 Servicio de Radiodiagnóstico
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón
 C/ Doctor Esquerdo, 46
 28006 Madrid
 e-mail: enriqueramonbotella@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Imam K, Bluemke DA. MR imaging in the evaluation of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2000;8(4):741-56.
2. Matos AP, Altun E, Ramalho M, Velloni F, AlObaidy M, Semelka RC. An overview of imaging techniques for liver metastases management. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;9(12):1561-76.
3. Bonanni L, de'Liguori Carino N, Deshpande R, Ammori BJ, Sherlock DJ, Valle JW, et al. A comparison of diagnostic imaging modalities for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):545-50.
4. Pedro MS, Semelka RC, Braga L. MR imaging of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002;10(1):15-29.

5. Yu J-S, Rofsky NM. Hepatic Metastases: Perilesional Enhancement on Dynamic MRI. *Am J Roentgenol* 2006;186(4):1051-8.
6. Sica GT, Ji H, Ros PR. CT and MR Imaging of Hepatic Metastases. *Am J Roentgenol* 2000;174(3):691-8.
7. Cantisani V, Ricci P, Erturk M, Pagliara E, Drudi F, Calliada F, et al. Detection of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Prospective Evaluation of Gray Scale US Versus SonoVue® Low Mechanical Index Real Time-Enhanced US as Compared with Multidetector-CT or Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall Med - Eur J Ultrasound* 2010;31(05):500-5.
8. Albrecht T. Detection and Characterisation of Liver Metastases. In: Lencioni R, editor. *Enhancing the Role of Ultrasound with Contrast Agents* [Internet]. Milan: Springer-Verlag; 2006 [cited 2022 Mar 8]. pp. 53-67.
9. Dietrich CF. Assessment of metastatic liver disease in patients with primary extrahepatic tumors by contrast-enhanced sonography versus CT and MRI. *World J Gastroenterol* 2006;12(11):1699.
10. Vialle R, Boucebeci S, Richer J-P, Velasco S, Herpe G, Vesselle G, et al. Preoperative detection of hepatic metastases from colorectal cancer: Prospective comparison of contrast-enhanced ultrasound and multidetector-row computed tomography (MDCT). *Diagn Interv Imaging* 2016;97(9):851-5.
11. Cosgrove D, Blomley M. Liver tumors. *Abdom Imaging* 2004;29(4):446-54.
12. Kong W-T, Ji Z-B, Wang W-P, Cai H, Huang B-J, Ding H. Evaluation of Liver Metastases Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Enhancement Patterns and Influencing Factors. *Gut Liver* 2016;10(2):283.
13. Schima W. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging* 2005;5(special issue A):S149-56.
14. Wicherts DA, de Haas RJ, van Kessel CS, Bisschops RHC, Takahara T, van Hillegersberg R, et al. Incremental value of arterial and equilibrium phase compared to hepatic venous phase CT in the preoperative staging of colorectal liver metastases: An evaluation with different reference standards. *Eur J Radiol* 2011;77(2):305-11.
15. Gore RM, Thakrar KH, Wenzke DR, Newmark GM, Mehta UK, Berlin JW. That liver lesion on MDCT in the oncology patient: is it important? *Cancer Imaging* 2012;12(2):373-84.
16. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. *Radiology* 2010;257(3):674-84.
17. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current Status of Imaging and Emerging Techniques to Evaluate Liver Metastases From Colorectal Carcinoma. *Ann Surg* 2014;259(5):861-72.
18. Chan VO, Das JP, Gerstenmaier JF, Geoghegan J, Gibney RG, Collins CD, et al. Diagnostic performance of MDCT, PET/CT and gadoxetic acid (Primovist®)-enhanced MRI in patients with colorectal liver metastases being considered for hepatic resection: initial experience in a single centre. *Ir J Med Sci* 2012;181(4):499-509.
19. Wiering B, Ruers TJM, Krabbe PFM, Dekker HM, Oyen WJG. Comparison of Multiphase CT, FDG-PET and Intra-Operative Ultrasound in Patients with Colorectal Liver Metastases Selected for Surgery. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):818-26.
20. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol* 2011;79(2):e1-6.
21. Giuga M, Gaetano AMD, Guerra A, Infante A, Iezzi R, Spinelli I, et al. 2515-2525-An update on clinical applications of hepatospecific contrast media in magnetic resonance imaging of liver parenchyma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:2515-25.
22. Eiber M, Fingerle AA, Brützel M, Gaa J, Rummeny EJ, Holzapfel K. Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: Retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol* 2012;81(4):683-91.
23. Holalkere N-S, Sahani DV, Blake MA, Halpern EF, Hahn PF, Mueller PR. Characterization of Small Liver Lesions: Added Role of MR After MDCT. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30(4):591-6.
24. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, Kölblinger C, Grünberger T, Weber M, et al. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol* 2013;23(8):2187-96.
25. Seemann MD, Meisetschlaeger G, Gaa J, Rummeny EJ. Assessment of the extent of metastases of gastrointestinal carcinoid tumors using whole-body PET, CT, MRI, PET/CT and PET/MRI. *Eur J Med Res* 2006;11:58-64.
26. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim M-J, Tanomkiat W, et al. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg* 2014;101(6):613-21.
27. Kim YK, Lee MW, Lee WJ, Kim SH, Rhim H, Lim JH, et al. Diagnostic Accuracy and Sensitivity of Diffusion-Weighted and of Gadoxetic Acid-Enhanced 3-T MR Imaging Alone or in Combination in the Detection of Small Liver Metastasis (≤ 1.5 cm in Diameter). *Invest Radiol* 2012;47(3):159-66.
28. Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakiyama D, et al. Hyperintense Liver Masses at Hepatobiliary Phase Gadoxetic Acid-enhanced MRI: Imaging Appearances and Clinical Importance. *RadioGraphics* 2020;40(1):72-94.
29. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed Pathologic Characteristics of the Primary Colorectal Tumor Independently Predict Outcome after Hepatectomy for Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):148-54.
30. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47.
31. Wulff AM, Fabel M, Freitag-Wolf S, Tepper M, Knabe HM, Schäfer JP, et al. Volumetric response classification in metastatic solid tumors on MSCT: Initial results in a whole-body setting. *Eur J Radiol* 2013;82(10):e567-73.
32. Lambrechts D, Lenz H-J, de Haas S, Carmeliet P, Scherer SJ. Markers of Response for the Antiangiogenic Agent Bevacizumab. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1219-30.
33. Tirumani SH, Fairchild A, Krajewski KM, Nishino M, Howard SA, Baheti AD, et al. Anti-VEGF Molecular Targeted Therapies in Common Solid Malignancies: Comprehensive Update for Radiologists. *RadioGraphics* 2015;35(2):455-74.
34. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized Tumor Response Assessment in the Era of Molecular Medicine: Cancer-Specific and Therapy-Specific Response Criteria to Complement Pitfalls of RECIST. *Am J Roentgenol* 2012;198(4):737-45.
35. Cohen MH, Gootenberg J, Keegan P, Pazdur R. FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab Plus FOLFOX4 as Second-Line Treatment of Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2007;12(3):356-61.
36. Chun YS. Association of Computed Tomography Morphologic Criteria With Pathologic Response and Survival in Patients Treated With Bevacizumab for Colorectal Liver Metastases. *JAMA* 2009;302(21):2338-44.
37. Choi H, Chamsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, Burgess MA, Patel SR, et al. Correlation of Computed Tomography and Positron Emission Tomography in Patients With Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor Treated at a Single Institution With Imatinib Mesylate: Proposal of New Computed Tomography Response Criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-9.
38. Smith AD, Shah SN, Rini BI, Lieber ML, Remer EM. Morphology, Attenuation, Size, and Structure (MASS) Criteria: Assessing Response and Predicting Clinical Outcome in Metastatic Renal

- Cell Carcinoma on Antiangiogenic Targeted Therapy. *Am J Roentgenol* 2010;194(6):1470-8.
39. Shinagare AB, Jagannathan JP, Krajewski KM, Ramaiya NH. Liver Metastases in the Era of Molecular Targeted Therapy: New Faces of Treatment Response. *Am J Roentgenol* 2013;201(1):W15-28.
 40. Cui Y, Zhang X-P, Sun Y-S, Tang L, Shen L. Apparent Diffusion Coefficient: Potential Imaging Biomarker for Prediction and Early Detection of Response to Chemotherapy in Hepatic Metastases. *Radiology* 2008;248(3):894-900.
 41. Kemeny N. The management of resectable and unresectable liver metastases from colorectal cancer: *Curr Opin Oncol*. 2010 Jul;22(4):364-73.
 42. Line P-D, Hagness M, Dueland S. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2018;1-5.
 43. Viganò L, Capussotti L, Majno P, Toso C, Ferrero A, De Rosa G, et al. Liver resection in patients with eight or more colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2014;102(1):92-101.
 44. Shindoh J, Tzeng C-WD, Aloia TA, Curley SA, Zimmiti G, Wei SH, et al. Optimal Future Liver Remnant in Patients Treated with Extensive Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013;20(8):2493-500.
 45. Yamada A, Hara T, Li F, Fujinaga Y, Ueda K, Kadoya M, et al. Quantitative Evaluation of Liver Function with Use of Gadoxetate Disodium-enhanced MR Imaging. *Radiology* 2011;260(3):727-33.
 46. Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Matsueda K, et al. Routine Preoperative Liver-specific Magnetic Resonance Imaging Does Not Exclude the Necessity of Contrast-enhanced Intraoperative Ultrasound in Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg* 2015;262(6):1086-91.
 47. Gillams A, Goldberg N, Ahmed M, Bale R, Breen D, Callstrom M, et al. Thermal ablation of colorectal liver metastases: a position paper by an international panel of ablation experts, the interventional oncology sans frontières meeting 2013. *Eur Radiol* 2015;25(12):3438-54.
 48. He N, Jin Q, Wang D, Yang Y, Liu Y, Wang G, et al. Radiofrequency ablation vs. hepatic resection for resectable colorectal liver metastases. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016;36(4):514-8.
 49. van Amerongen MJ, Jenniskens SFM, van den Boezem PB, Fütterer JJ, de Wilt JHW. Radiofrequency ablation compared to surgical resection for curative treatment of patients with colorectal liver metastases - a meta-analysis. *HPB* 2017;19(9):749-56.
 50. Correa-Gallego C, Fong Y, Gonen M, D'Angelica MI, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. A Retrospective Comparison of Microwave Ablation vs. Radiofrequency Ablation for Colorectal Cancer Hepatic Metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21(13):4278-83.
 51. Imai K, Allard M-A, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2017;104(5):570-9.

Evaluación de la respuesta patológica al tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. ¿Cuál es la situación actual?

M.^a LUISA GÓMEZ DORRONSORO¹, PABLO AZCUE²

¹*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona. Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdISNA).* ²*Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra (UPNA). Pamplona*

RESUMEN

La valoración de la respuesta patológica de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal con tratamiento neoadyuvante ha demostrado su valor pronóstico, a pesar del empleo de diferentes métodos de valoración. De forma paralela ha contribuido al desarrollo de un estudio estandarizado y detallado del informe anatomopatológico de estas piezas quirúrgicas con la necesidad de incluir múltiples parámetros que permiten una mejor estratificación de los pacientes en grupos de riesgo y una mayor aproximación a la verdadera biología del tumor. En este estudio, realizamos una revisión y actualización de los métodos propuestos hasta ahora y de su impacto clínico.

PALABRAS CLAVE: Respuesta patológica. Quimioterapia neoadyuvante. Metástasis hepáticas. Cáncer colorrectal. Factores pronósticos. Informe anatomopatológico.

INTRODUCCIÓN

Más de un 50 % de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) desarrollan metástasis hepáticas (1) y aproximadamente un 50 % de estos pacientes sufren una recidiva en el hígado a los dos años tras la cirugía (2,3). La quimioterapia sistémica es capaz de reducir el riesgo de recidiva, favorecer la reseccabilidad de las metástasis e incluso mejorar la supervivencia en pacientes con lesiones irreseccables. La resección completa de las mismas, asociada a una buena respuesta al tratamiento quimioterápico, es la única opción curativa para estos pacientes (4,5).

ABSTRACT

The assessment of the pathological regression grade to neoadjuvant treatment in patients with liver metastasis from colorectal cancer has demonstrated its prognostic value, despite the use of different assessment methods. In addition, it has contributed to the development of a standardized and detailed pathological report, highlighting the need to include multiple parameters that allow a better stratification of patients into risk groups and a better approximation of the real tumor biology. In this study we have made a revision and update of the proposed assessment methodologies and their clinical impact.

KEYWORDS: Pathologic regression grade. Neoadjuvant chemotherapy. Liver metastasis. Colorectal cancer. Prognostic factors. Histopathologic report.

La necesidad de evaluar la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante asociada o no a agentes biológicos –“terapia diana”– ha marcado el desarrollo de diversas técnicas de imagen (6,7) y un importante cambio en el estudio histopatológico de estas piezas quirúrgicas (8,9). Al mismo tiempo, la implantación de los comités multidisciplinares ha permitido acordar la utilidad de diversos factores histológicos en la evolución y tratamiento de los pacientes y la necesidad de aplicarlos.

Al igual que en otros tumores sólidos (mama, recto, esófago...) la respuesta patológica (RP) o grado de regresión tumoral se ha convertido en un dato esencial en el manejo de las metástasis hepáticas de CCR (MHCCR) (6,10).

La base de esta valoración patológica de respuesta es la estimación de la cantidad de tumor residual viable que persiste en la metástasis. Y esta valoración debe ser lo más estandarizada y sistematizada posible en todas las metástasis resecaadas.

MÉTODOS DE VALORACIÓN DE RESPUESTA

De forma didáctica podemos resumir que existen cinco métodos para medir el tumor residual viable en las MHCCR con intención pronóstica.

El método más sencillo es el defendido por Adam y cols., que se basa en la presencia o no de una respuesta patológica completa (11). Los pacientes con respuesta patológica completa evidenciaban una mayor supervivencia global.

Rubbia-Brandt y cols., tomando como ejemplo la valoración de respuesta empleada en el cáncer de recto (12), propusieron establecer cinco grados de regresión tumoral (TRG –*tumoral regression grade*–) basándose en la proporción de tumor viable frente a fibrosis y agrupándolos posteriormente en una respuesta mayor (TRG1-2), parcial (TRG3) y menor (TRG 4-5) (13).

Blazer y cols. realizan una medición del porcentaje de tumor viable en toda el área tumoral, diferenciando una respuesta completa (ausencia de células tumorales residuales), respuesta mayor (< 50 % de tumor residual) y respuesta menor (> 50 % de tumor residual) (14). Esta valoración de respuesta resultó ser un factor independiente predictivo para la supervivencia global en el análisis multivariable.

La constatación del patrón de crecimiento centrípeto en las MHCCR postratamiento con una mayor presencia de las células tumorales residuales en la periferia del nódulo metastásico (15), junto con el concepto de “halo peligroso” (“dangerous halo”) (16), van unidos al método de Maru y cols., que consiste en valorar esta respuesta mediante la medición del espesor de tumor residual en la interfase tumor-hígado normal (Fig. 1),

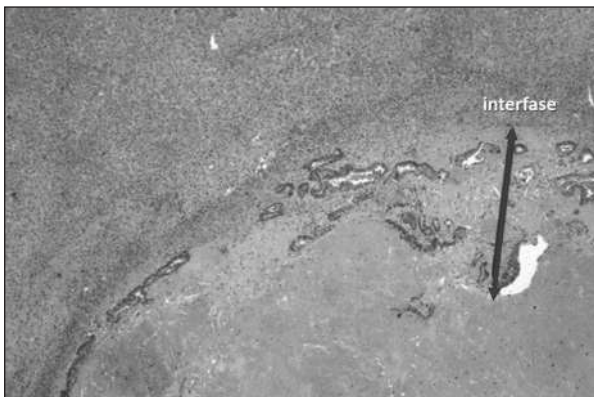


Fig. 1. Halo periférico y medición de la interfase tumor-hígado normal.

demonstrando su relación con el TRG (17) y su valor pronóstico para un espesor mayor o igual a 5 mm (18).

Por último, la propuesta de Sebagh y cols., basada en la suma del porcentaje de tumor viable y el tamaño del nódulo en centímetros (19).

Los grupos anteriormente mencionados realizan estudios retrospectivos con sus respectivos métodos y demuestran la importancia pronóstica de la respuesta patológica en sus series.

REVISIÓN DEL VALOR PRONÓSTICO DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA EN ESTUDIOS POSTERIORES

A partir de estas propuestas, numerosos grupos han publicado sus resultados de valoración de la respuesta al tratamiento en las MHCCR, bien comparando los diferentes métodos o bien el valor pronóstico de los mismos en sus propios pacientes.

Tanaka y cols. confirman la respuesta completa patológica como un importante factor independiente de supervivencia (20) y Poultsides y cols. inciden en el mayor impacto de la fibrosis respecto de la necrosis o del moco (componentes presentes en la metástasis tras el tratamiento) (21).

Trabajos de Klinger y cols., Gruenberger y cols., y Stremitzer y cols. defienden la necrosis como una forma de respuesta al tratamiento, más frecuente en pacientes que llevan asociado un agente biológico (anti-EGFR, anti-VEGF) y con mejores respuestas patológicas (22-24). Chang y cols. valoran la necrosis y modificando los TRG (mTRG) consiguen estratificar los pacientes en dos grupos de riesgo de recidiva y muerte (mTRG1-2) y (mTRG3-4-5) con significación estadística (25).

Maru y cols., y Abengózar y cols. observan una disminución del espesor de la interfase tumoral en pacientes con tratamientos que llevan asociados agentes biológicos (17,18).

Un estudio comparativo de los métodos de valoración descritos por Dede y cols. concluye que el TRG y la medición del espesor tumoral en la interfase son los más útiles y muestran correlación con la supervivencia sin alcanzar en su estudio significación estadística (26).

Brouquet y cols., por su parte, defienden que la respuesta patológica evaluada como proporción de tumor, asociada a la medición de la interfase tumoral, son factores predictivos de supervivencia libre de enfermedad (27).

Estos estudios comentados coinciden en destacar el carácter retrospectivo de los mismos y las diferencias de unas series a otras en el tratamiento quimioterápico con oxaliplatino y/o irinotecán, y la asociación o no a agentes biológicos.

Como consecuencia surgen revisiones que analizan la importancia y el impacto tanto del grado de respuesta patológica, como de otros datos histológicos como: nú-

mero y tamaño del nódulo, estado del margen de resección y medición del mismo, presencia o no de invasión vascular, sinusoidal, linfática, biliar, perineural, “budding”, patrón de crecimiento, existencia o no de pseudocápsula, etc., factores que permiten valorar el riesgo de recidiva y la agresividad del tumor (8,10,28-31).

Además de los factores pronósticos, se insiste en la necesidad de realizar un análisis de las posibles alteraciones en el hígado no tumoral como consecuencia de la neoadyuvancia (28,32-35).

Revisiones publicadas por Serayssol y cols., Knijn y cols., y Wang y cols. coinciden en que, a pesar de no existir unanimidad en el método de valoración de la respuesta al tratamiento neoadyuvante, la respuesta patológica es un factor pronóstico relevante y que debe ser incluido en el informe anatómo-patológico (36-38).

RECOMENDACIONES

Una respuesta patológica fiable y reproducible comienza con un estudio macroscópico sistemático y estandarizado de las metástasis reseçadas. El estudio debe incluir si se ha realizado una inclusión total de los nódulos, o diferentes cortes dependiendo del tamaño, o solo muestras del centro y periferia, y una clara definición del concepto de regresión total y de la respuesta global en caso de metástasis múltiples. Para algunos autores, el grado de respuesta (GR) global en metástasis múltiples es el de menor respuesta y para otros la media o mediana de los mismos (10).

Estas precisiones son necesarias para una definición de la respuesta patológica que sea reproducible y con valor pronóstico.

Existen distintas recomendaciones o guías para elaborar un estudio patológico sistemático de estas piezas como el “dataset” del Royal College of Pathologist (39), el protocolo propuesto por la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP), en colaboración con la Sociedad Española de Oncología Médica (9), y las publicaciones de Moreno Prats y cols., Fonseca y cols., Knijn y cols., y Gómez Dorransoro y cols. (8,38,40,41).

Todas coinciden en defender el importante impacto en el pronóstico del grado de respuesta patológica y su relación con la respuesta clínica. La necesidad de su inclusión en el informe histológico final, aconsejando valorar la respuesta patológica mediante dos o incluso tres métodos de cuantificación (42).

NUEVAS PROPUESTAS

La valoración de la infiltración linfocítica peritumoral en cáncer de colon bien sea mediante la cuantificación de linfocitos intratumorales (TILS) (43,44), marcadores inmunohistoquímicos anti-PD-L1 (45) o por Immunos-

core, que realiza una cuantificación digital de las densidades de linfocitos T, CD3+ y CD8+ en el centro y en el frente de invasión del tumor (46), han demostrado ser un factor pronóstico en la evolución del CCR y un reflejo de la influencia del microambiente peritumoral (47).

Okano y cols. analizan el infiltrado de linfocitos en las MHCCR, observando diferentes valores en el tumor primario y en las metástasis, y una mayor densidad de linfocitos en las metástasis tras neoadyuvancia (48).

El grupo de Cai y cols. obtiene un aumento significativo de la densidad de linfocitos en la interfase tumor-hígado normal en las MHCCR tras neoadyuvancia en los casos con buena respuesta patológica (TGR1-3) (49). Inaguma y cols., valorando el anticuerpo CD274 (B7-H1, PD-L1) mediante inmunohistoquímica, abogan por realizar esta valoración en el tumor primario y en las metástasis con el fin de planificar un tratamiento inhibidor del PD-L1 (50).

Mlecnik y cols. observan que la densidad de células inmunes y el Immunoscore en las MHCCR se asocian al grado de respuesta patológica y a la supervivencia, siendo un valor pronóstico muy significativo estadísticamente (51). Sugirieron que este mecanismo adaptativo de respuesta inmune puede tener relación con el riesgo de recidiva.

Recientemente, Zhang y cols. proponen una estratificación de riesgo en pacientes con MHCCR con tratamiento neoadyuvante mediante un *score* de riesgo que incluya una combinación de Immunoscore, el TRG y el CRS (*score* clínico de riesgo). Concluyen que el TRG tiene un valor pronóstico en la supervivencia global (OS) y tiempo libre de recidiva (RFS) en el grupo de pacientes de bajo riesgo y para RFS en los pacientes de alto riesgo (52).

CONCLUSIONES

La valoración de la respuesta patológica al tratamiento neoadyuvante sigue siendo un factor pronóstico para supervivencia y recidiva en pacientes con MHCCR reseçadas.

En el informe anatomopatológico final se recomienda incluir dos métodos de valoración de respuesta: proporción de tumor viable y/o TRG en cada nódulo, y medición de la interfase tumoral.

Finalmente, este informe debe incluir otros datos macroscópicos e histológicos de las metástasis: número y tamaño del nódulo, estado del margen de resección y medición del mismo, presencia o no de invasión vascular, sinusoidal, linfática, biliar, perineural, tipo de patrón de crecimiento y existencia o no de pseudocápsula, “budding”, etc., que informan de la agresividad del tumor y riesgo de recidiva, y que permiten avanzar en el conocimiento de la biología del tumor, sin olvidar la valoración en el hígado no tumoral de las posibles alteraciones postratamiento.

Todos estos datos solo son fiables si se llevan a cabo mediante un estudio macroscópico minucioso y estandarizado de las metástasis hepáticas resecaadas.

Conflicto de intereses: el Dr. Pablo Azcue es actualmente empleado de Servier Medical Affairs, sin embargo, no existe ninguna afiliación o intervención financiera de esta u cualquier otra organización o entidad con intereses financieros o científicos, con el trabajo aquí presentado. Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

CORRESPONDENCIA:

M.^a Luisa Gómez Dorronsoro
 Servicio de Anatomía Patológica
 Hospital Universitario de Navarra
 C/ Irunlarrea, 3
 31008 Pamplona
 e-mail: ml.gomez.dorronsoro@navarra.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Valderrama-Treviño AI, Barrera-Mera B, Ceballos-Villalva JC, Montalvo-Javé EE. Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Euroasian J Hepato-Gastroenterol* 2017;7(2):166-75.
2. Devaud N, Kanji ZS, Dhani N, Grant RC, Shoushtari H, Serrano PE, et al. Liver resection after chemotherapy and tumour down-sizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *HPB* 2014;16(5):475-80.
3. Yamashita Y-I, Baba H. How can we predict hepatic insufficiency after resection of colorectal liver metastases? *Transl Cancer Res* 2017;6(S9):S1435-8.
4. 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.
5. Brandi G, De Lorenzo S, Nannini M, Curti S, Ottone M, Dall'Orlio FG, et al. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016;22(2):519.
6. Berardi G, De Man M, Laurent S, Smeets P, Tomassini F, Ariotti R, et al. Radiologic and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy predicts survival in patients undergoing the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2018;44(7):1069-77.
7. Egger ME, Cannon RM, Metzger TL, Nowacki M, Kelly L, Tatum C, et al. Assessment of Chemotherapy Response in Colorectal Liver Metastases in Patients Undergoing Hepatic Resection and the Correlation to Pathologic Residual Viable Tumor. *J Am Coll Surg* 2013;216(4):845-56.
8. Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, Kruger JAP, Coelho FF, Jeismann VB, et al. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology* 2018;72(3):377-90.
9. Gómez-Dorronsoro M, Miquel R, Ortega L, Hördler C, Antúnez JR, Villar-Pastor CM, et al. Recomendaciones para el estudio patológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras neoadyuvancia. *Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Rev Esp Patol* 2014;47(2):90-8.
10. Barresi V, Fioravanzo A, Pecori S, Tomezzoli A, Reggiani Bonetti L. The histopathologic report of surgically resected colorectal liver metastases: What is clinically relevant? *Pathol - Res Pract* 2019;215(9):152547.
11. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete Pathologic Response After Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Myth or Reality? *J Clin Oncol* 2008;26(10):1635-41.
12. Suárez J, Vera R, Balén E, Gómez M, Arias F, Lera JM, et al. Pathologic response assessed by Mandard grade is a better prognostic factor than down staging for disease-free survival after preoperative radiochemotherapy for advanced rectal cancer. *Colorectal Dis* 2008;10(6):563-8.
13. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007;18(2):299-304.
14. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-51.
15. Ng JKS, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E, et al. Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: A histomorphologic study. *Cancer* 2008;112(2):362-71.
16. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2008;96(1):95-103.
17. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, et al. Tumor Thickness at the Tumor-normal Interface: A Novel Pathologic Indicator of Chemotherapy Response in Hepatic Colorectal Metastases. *Am J Surg Pathol* 2010;34(9):1287-94.
18. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis. *Pathol - Res Pract* 2012;208(4):235-9.
19. Sebahg M, Allard M-A, Cunha AS, Ruiz A, Araujo R, Lemoine A, et al. A proposed new method for assessing the pathological response to chemotherapy in resected colorectal liver metastases. *Br J Cancer* 2014;111(3):470-6.
20. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of Complete Pathologic Response to Prehepatectomy Chemotherapy in Treating Colorectal Cancer Metastases. *Ann Surg* 2009;250(6):935-42.
21. Poultides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy in Colorectal Liver Metastases: Fibrosis, not Necrosis, Predicts Outcome. *Ann Surg Oncol* 2012;19(9):2797-804.
22. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, et al. Bevacizumab Improves Pathological Response of Colorectal Cancer Liver Metastases Treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2010;17(8):2059-65.
23. Gruenberger T, Arnold D, Rubbia-Brandt L. Pathologic response to bevacizumab-containing chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and its correlation with survival. *Surg Oncol* 2012;21(4):309-15.
24. Stremtitz S, Stift J, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, Tamandl D, et al. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol EJSO* 2015;41(7):868-74.
25. Chang HHL, Leeper WR, Chan G, Quan D, Driman DK. Infarct-like Necrosis: A Distinct Form of Necrosis Seen in Colorectal Carcinoma Liver Metastases Treated with Perioperative Chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2012;36(4):570-6.
26. Dede K, Salamon F, Landherr L, Jakab F, Bursics A. Pathologic Assessment of Response to Chemotherapy in Colorectal Cancer Liver Metastases after Hepatic Resection: Which Method to Use? *Pathol Oncol Re.* 2015;21(1):173-9.

27. Brouquet A, Benoist S, Julie C, Penna C, Beauchet A, Rougier P, et al. Risk factors for chemotherapy-associated liver injuries: A multivariate analysis of a group of 146 patients with colorectal metastases. *Surgery* 2009;145(4):362-71.
28. Viganò L, Capussotti L, De Rosa G, De Saussure WO, Mentha G, Rubbia-Brandt L. Liver Resection for Colorectal Metastases after Chemotherapy: Impact of Chemotherapy-Related Liver Injuries, Pathological Tumor Response, and Micrometastases on Long-term Survival. *Ann Surg* 2013;258(5):731-42.
29. Fernández-Aceñero MJ, Cortés-Guiral D, Muñoz LE, Martínez-Useros J, Pastor-Idoate C. Morphological aspects of the hepatic response to neoadjuvant therapy. *Pathol Res Pract* 2015;211(9):665-70.
30. Cavalcante de Oliveira CV, Marques Fonseca G, Pirola Kruger JA, Sobroza de Mello E, Ferreira Coelho F, Herman P. Histopathological prognostic factors for colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Histol Histopathol* 2021;36(2):159-81.
31. Gomez D, Zaitoun AM, De Rosa A, Hossaini S, Beckingham JJ, Brooks A, et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB* 2014;16(9):836-44.
32. Rubbia-Brandt L, Lauwers G, Wang H, Majno P, Tanabe K, Zhu A, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are frequent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastasis. *Histopathology* 2010;56(4):430-9.
33. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey J-N, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007;94(3):274-86.
34. Azcue P, Mercado M, Amat I, Galbete A, Gomez-Dorrnsoro M. Nodular Regenerative Hyperplasia and sinusoidal hepatic lesions in oxaliplatin based chemotherapy. *World J Pathol* 2020;9:1-12.
35. Stevenson HL, Prats MM, Sasatomi E. Chemotherapy-induced Sinusoidal Injury (CSI) score: a novel histologic assessment of chemotherapy-related hepatic sinusoidal injury in patients with colorectal liver metastasis. *BMC Cancer* 2017;17(1):35.
36. Serayssol C, Maulat C, Breibach F, Mokrane F-Z, Selves J, Guimbaud R, et al. Predictive factors of histological response of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol* 2019;11(4):295-309.
37. Wang Y, Yuan Y-F, Lin H-C, Li B-K, Wang F-H, Wang Z-Q, et al. Pathologic response after preoperative therapy predicts prognosis of Chinese colorectal cancer patients with liver metastases. *Chin J Cancer* 2017;36(1):78.
38. Knijn N, de Ridder JAM, Punt CJA, de Wilt JHW, Nagtegaal ID. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? *Histopathology* 2013;63(2):149-56.
39. Wyatt J, Hübscher S, Goldin R. Dataset for histopathology reporting of liver resection specimens (including gall bladder) and liver biopsies for primary and metastatic carcinoma (2nd edition). The Royal College of Pathologists. PSU 200612 2012;1-51.
40. Moreno Prats M, Sasatomi E, Stevenson HL. Colorectal Liver Metastases: A Pathologist's Guide to Creating an Informative Report and Improving Patient Care. *Arch Pathol Lab Med* 2019;143(2):251-7.
41. Gómez Dorrnsoro ML, Vera R, Ortega L, Plaza C, Miquel R, García M, et al. Recommendations of a group of experts for the pathological assessment of tumour regression of liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clin Transl Oncol* 2014;16(3):234-42.
42. Slama SB, Bacha D, Sassi A, Khadhar A, Bayar R, Bouraoui S, et al. Évaluation histologique de la régression tumorale des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement d'induction. *Tunis Med* 2017;95:854-8.
43. Chan LF, Sadahiro S, Suzuki T, Okada K, Miyakita H, Yamamoto S, et al. Tissue-Infiltrating Lymphocytes as a Predictive Factor for Recurrence in Patients with Curatively Resected Colon Cancer: A Propensity Score Matching Analysis. *Oncology* 2020;98(10):680-8.
44. Idos GE, Kwok J, Bonthala N, Kysh L, Gruber SB, Qu C. The Prognostic Implications of Tumor Infiltrating Lymphocytes in Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci Rep* 2020;10(1):3360.
45. Jung DH, Park HJ, Jang HH, Kim S-H, Jung Y, Lee W-S. Clinical Impact of PD-L1 Expression for Survival in Curatively Resected Colon Cancer. *Cancer Invest* 2020;38(7):406-14.
46. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou F-S, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet* 2018;391(10135):2128-39.
47. Sun G, Dong X, Tang X, Qu H, Zhang H, Zhao E. The prognostic value of immunoscore in patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(1):182-9.
48. Okano K, Maeba T, Moroguchi A, Ishimura K, Karasawa Y, Izui-shi K, et al. Lymphocytic infiltration surrounding liver metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2003;82(1):28-33.
49. Cai Y, Lu X, Zhu X, Ju H, Sun W, Wu W. Histological tumor response assessment in colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: impact of the variation in tumor regression grading and peritumoral lymphocytic infiltration. *J Cancer* 2019;10(23):5852-61.
50. Inaguma S, Lasota J, Felisiak-Golabek A, Kowalik A, Wang Z, Zieba S, et al. Histopathological and genotypic characterization of metastatic colorectal carcinoma with PD-L1 (CD274)-expression: Possible roles of tumour micro environmental factors for CD274 expression: Characterization of CD274-positive metastatic colorectal carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2017;3(4):268-78.
51. Mlecnik B, Van den Eynde M, Bindea G, Church SE, Vasaturo A, Fredriksen T, et al. Comprehensive Intrametastatic Immune Quantification and Major Impact of Immunoscore on Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2018;110(1):97-108.
52. Zhang C, Wang X, Han J, Zhang R, Chen Z, Li Y, et al. Histological tumor response to neoadjuvant chemotherapy correlates to Immunoscore in colorectal cancer liver metastases patients. *J Surg Oncol* 2021;124(8):1431-41.

Cirugía de las metástasis hepáticas

VÍCTOR LÓPEZ LÓPEZ, ASUNCIÓN LÓPEZ CONESA, ROBERTO BRUSADIN, DAVID FERRERAS,
RICARDO ROBLES CAMPOS

*Unidad de Cirugía Hepatobiliar. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Clínico
Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca. Murcia*

RESUMEN

El manejo de las metástasis hepáticas ha cambiado de forma drástica en los últimos años. Desde el punto de vista quirúrgico, los avances en los regímenes de quimioterapia han sido fundamentales para permitir rescatar pacientes inicialmente irresecables y mejorar los resultados oncológicos a largo plazo. Además, las mejoras de los medios de diagnóstico, las técnicas de regeneración hepática, la cirugía mínimamente invasiva y el manejo perioperatorio han permitido una mejora de los resultados al conseguir una disminución de las complicaciones y la mortalidad posoperatoria. En los próximos años se plantean nuevas indicaciones y debates, como el del trasplante en las metástasis hepáticas, que ponen de manifiesto la continua evolución de la indicación quirúrgica en las metástasis hepáticas y la importancia de un tratamiento individualizado en función de las características de cada paciente y su biología tumoral.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Regeneración hepática. Cirugía mínimamente invasiva. Quimioterapia perioperatoria. Planificación preoperatoria.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de las metástasis hepáticas ha cambiado de forma espectacular en los últimos 30 años. Los avances producidos en el campo de la quimioterapia, junto con la mejoría de los medios de diagnóstico, los refinamientos de las técnicas quirúrgicas y el manejo perioperatorio han favorecido tanto a un aumento significativo de la supervivencia después de la resección como a una disminución drástica de la morbilidad y, especialmente, de la mortalidad posoperatoria (1,2). Hemos pasado de una mortalidad próxima al 5 % en

ABSTRACT

The management of liver metastases has changed drastically in recent years. From a surgical point of view, advances in chemotherapy regimens have been fundamental in allowing the rescue of initially unresectable patients and better long-term oncological outcomes. In addition, improvements in diagnostic methods, liver regeneration techniques, minimally invasive surgery and perioperative management have allowed an improvement in results with a reduction in complications and postoperative mortality. In the coming years, new indications and debates will arise, such as transplantation in liver metastases, which highlight the continuous evolution of surgical indications in liver metastases and the importance of individualized treatment based on the characteristics of each patient and its tumor biology.

KEYWORDS: Liver metastases. Liver regeneration. Minimally invasive surgery. Perioperative chemotherapy. Surgical planning.

la década de los 80-90, a la época actual con una mortalidad próxima al 1 % donde se operan muchos más pacientes (3). Esta mayor resecabilidad está relacionada con el rescate de metástasis para cirugía en paciente inicialmente inoperables o irresecables, lo cual se consigue con quimioterapia neoadyuvante, con técnicas de regeneración hepática o ambas (4).

Dentro de las metástasis hepáticas se diferencian dos grandes grupos: las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal (MHCCR) y las metástasis hepáticas de carcinoma no colorrectal (tumor neuroendocrino, tumor gastrointestinal del estroma, mama, páncreas, riñón o

estómago, principalmente). En el siguiente capítulo nos centraremos en el manejo de las MHCCR ya que suponen la gran mayoría de las lesiones hepáticas metastásicas que se operan en la actualidad y sus principios se aplican de forma similar a todas las metástasis con algunos matices que explicaremos de forma separada en función del tumor primario.

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer digestivo más frecuente con una incidencia anual en España de uno 40/100 000 habitantes (5). Es bien conocido que el 25 % de pacientes presentarán metástasis sincrónicas y el otro 25 % de pacientes presentarán metástasis metacrónicas en su evolución. Hasta la actualidad, la cirugía es el único tratamiento con intención curativa que ha demostrado una supervivencia superior al 40 % a los 5 años y del 25 % a los 10 años (6,7).

EVALUACIÓN PREOPERATORIA: LA IMPORTANCIA DEL PERFIL DEL PACIENTE Y DE LA BIOLOGÍA TUMORAL

La selección adecuada de los pacientes es clave para garantizar los mejores resultados. La cirugía hepática, especialmente en aquellos casos en los que es necesario realizar resecciones mayores, somete al paciente a un gran estrés fisiológico. Por ello una exhaustiva evaluación del riesgo preoperatorio especialmente desde el punto de vista cardiopulmonar y de la función hepática es esencial para evitar el mayor número de eventos perioperatorios adversos (8,9).

La correcta estadificación preoperatoria para conocer el contexto clínico del paciente y biológico de tumor es fundamental para el diagnóstico correcto de toda la enfermedad y la elección de la mejor estrategia terapéutica. Todos estos pacientes deben ser discutidos por un comité multidisciplinar (10). Así, el comité se centrará tanto en el estudio del tumor primario, como de la enfermedad hepática y extrahepática, y de los marcadores biológicos y moleculares tumorales para decidir el tratamiento quimioterápico, radioterápico, ablativo y/o quirúrgico más adecuado.

Son múltiples los factores que afectan a la evolución de los pacientes sometidos a una resección por MHCCR. La localización del tumor primario se relaciona con los resultados oncológicos tras la resección hepática. Las metástasis procedentes de colon derecho se asocian con una peor respuesta patológica a la quimioterapia y una peor supervivencia después de la resección, en comparación con las metástasis de tumores de colon izquierdo o de sigma, independientemente del estado mutacional del RAS (11). Aunque, tanto el antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio como la elevación de CEA en los primeros meses de la cirugía tienen un fuerte impacto en los resultados oncológicos (12), es el estado mutacional de RAS el marcador tumoral que más influencia tiene en la toma de decisiones

(13). Los pacientes con mutaciones de la señalización a través del oncogén RAS presentan una biología tumoral más agresiva con índices más altos de recurrencia y una supervivencia global más pobre después de la resección de las MHCCR. Las mutaciones en el gen BRAF también se han relacionado con un mal pronóstico después de la resección (14). La incidencia de mutaciones BRAF en MHCCR reseccionados es menor que la de mutaciones RAS (2 a 4 % versus 30-40 %) y ocurren mayormente en el codón 600. Diferentes estudios multicéntricos han demostrado que estos pacientes tienen una peor supervivencia global y libre de enfermedad a excepción de un subgrupo con factores pronósticos favorables (tumores primarios con ganglios negativos o CEA < 200 mg/l) (15). Por ello, su presencia no puede ser un motivo para no indicar la cirugía, pero debe ser utilizado para ayudar tanto al especialista como al paciente para conocer la probabilidad de recurrencia.

LA RELEVANCIA DEL ESTUDIO RADIOLÓGICO EN EL PLANTEAMIENTO QUIRÚRGICO

El primer paso para la planificación preoperatoria de un paciente con metástasis hepáticas es realizar un adecuado estudio radiológico. Los estudios de imagen, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada con fluorodesoxiglucosa integrada (18-FDG PET/TC) han avanzado considerablemente, lo que permite a los radiólogos detectar metástasis hepáticas en una etapa temprana (16). La TC es la modalidad de imagen más utilizada para evaluar las metástasis hepáticas. La TC helicoidal con contraste de alta calidad tiene una sensibilidad de entre el 70 y el 95 % y una especificidad del 96 % para detectar metástasis hepáticas (17,18). Su principal desventaja es su dificultad para diagnosticar correctamente las lesiones en hígados esteatósicos o que han recibido múltiples ciclos de quimioterapia. En estos casos, la RM con ácido gadodámico puede proporcionar un mejor rendimiento diagnóstico y una mayor sensibilidad que la TC para la detección de lesiones pequeñas iguales o menores de 10 mm de diámetro (19,20). Aunque la RM caracteriza mejor las lesiones hepáticas, suele ser menos accesible que la TC y puede ser difícil de realizar en pacientes con claustrofobia e implantes metálicos. Por el contrario, la TC está fácilmente disponible en la mayoría de los centros con un coste relativamente bajo y a menudo se usa para obtener imágenes no solo de metástasis hepáticas, sino también de una amplia gama de sitios potenciales de enfermedad extrahepática durante el mismo examen.

La TC permite la estimación del volumen hepático dentro de la evaluación preoperatoria de pacientes sometidos a resección hepática. En la evaluación de la idoneidad para la cirugía, las consideraciones clave incluyen la

función hepática inicial preoperatoria, el tamaño del paciente, el volumen hepático estandarizado y el volumen hepático residual posoperatorio (VHFR) (21). Esta información es especialmente útil en pacientes que presentan lesiones de gran tamaño o enfermedad bilobar avanzada y precisan de la realización de una técnica de regeneración hepática. Se considera que tras la cirugía debe quedar al menos un 25 % del volumen hepático inicial en el caso de pacientes con un VHFR sano, o mayor del 35 % en el caso de hígados esteatósicos o con quimioterapia, o mayor del 40 % en el caso de cirrosis hepática (22). Además de la evaluación del volumen hepático, la función hepática se puede abordar mediante la evaluación de la eliminación de verde de indocianina. El verde de indocianina se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis. La retención de verde de indocianina > 15 %, después de 15 minutos de administración intravenosa, revela una función hepática alterada y, por tanto, se debe considerar cuidadosamente una hepatectomía mayor (23).

La 18-FDG-PET/TC se puede usar en la planificación preoperatoria, en especial para detectar enfermedad metastásica y valorar la respuesta al tratamiento quimioterápico (24,25). Sin embargo, artículos más recientes han cuestionado esta suposición ya que tiene gran dificultad para detectar lesiones menores de 1 cm y metástasis mucinosas, especialmente en pacientes que han recibido quimioterapia previamente (26).

Por último, en la planificación radiológica preoperatoria requiere una mención especial la utilización de dispositivos de modelización 3D de última generación (27). En la actualidad, los meteóricos avances tecnológicos en el campo de la biomedicina han permitido el desarrollo de nuevos dispositivos 3D que representan con mayor precisión la disposición anatómica de las metástasis. Además, podemos hacer modelos impresos en 3D de alta precisión a partir de modelos virtuales en 3D, que brindan una ayuda adicional en la planificación preoperatoria. Los sistemas de reconstrucción virtual 3D de última generación permiten una representación espacialmente precisa de la anatomía hepática y vascular en función de la complejidad y la variación individual de cada paciente, detallando con precisión las variantes anatómicas arteriales, portales y biliares de cada caso, así como la realización de una estimación aún más rigurosa de la volumetría hepática (28).

CONVERTIR EN RESECABLE LO IRRESECABLE CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La utilización de la quimioterapia perioperatoria en el manejo de los pacientes con MHCCR ha supuesto un gran avance en el manejo quirúrgico de estos pacientes (29). La quimioterapia neoadyuvante permite evaluar la biología de las metástasis de manera que, aquellos pacientes que tras la administración de esta presentan

progresión de la enfermedad, no serían subsidiarios a una resección hepática y deberían probar otras líneas de tratamiento hasta conseguir que la enfermedad se estabilice o disminuya (30). Así los dos principales escenarios donde evaluar la efectividad de los tratamientos sistémicos serían la presencia de enfermedad irresecable o resecable al diagnóstico.

Mientras que sin tratamiento neoadyuvante el 70-90 % de los casos de las MHCCR no pueden ser resecados quirúrgicamente en el momento de la presentación, después de la quimioterapia de conversión con regímenes modernos, hasta el 60 % de los pacientes se volverán resecables. Los resultados oncológicos de los pacientes inicialmente irresecables que pueden resecarse tras la quimioterapia son similares a los que tenían enfermedad resecable. Por ello el objetivo principal en el manejo de estos pacientes es intentar reducir el tamaño de las lesiones para convertirlos en resecables. Aunque no se han definido los criterios de selección óptimos, el régimen específico, la duración de la quimioterapia neoadyuvante, la mejor manera en que la quimioterapia debe integrarse con la cirugía en pacientes que presentan enfermedad metastásica sincrónica y los regímenes de quimioterapia basados en 5-fluorouracilo (5-FU) y oxaliplatino o irinotecán son el estándar de atención unidos a la terapia dirigida con agentes biológicos usando cetuximab y bevacizumab (31,32).

El concepto de “missing metastases” hace referencia a una lesión tumoral que antes del tratamiento quimioterápico podía verse por técnicas de diagnóstico por imagen, y que, sin embargo, tras el tratamiento con quimioterapia no son visibles debido a su tamaño u otros factores (33). Durante la cirugía estas lesiones deben ser extirpadas, presentando el inconveniente de que no pueden ser vistas, teniendo que realizar por tanto resecciones más amplias y, en consecuencia, menos seguras y eficaces. Debido a que estas lesiones inicialmente suelen tener un tamaño inferior a 2 cm, algunos autores recomiendan marcarlas radiológicamente, antes de recibir la quimioterapia.

Con relación a la enfermedad hepática resecable, en aquellos pacientes con una o dos lesiones no se recomienda la administración de quimioterapia neoadyuvante siendo más recomendable la cirugía de entrada. Diferentes estudios han demostrado que, en esta situación, la quimioterapia neoadyuvante no mejora la supervivencia y puede dificultar la cirugía debido a la toxicidad que provoca en el hígado (34,35).

PRINCIPIOS EN LA RESECCIÓN DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS: HACIA LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA R0

Desde hace dos décadas se han ido desarrollando una serie de estrategias para hacer la enfermedad resecable desde el punto de vista quirúrgico que se presentan en la figura 1.

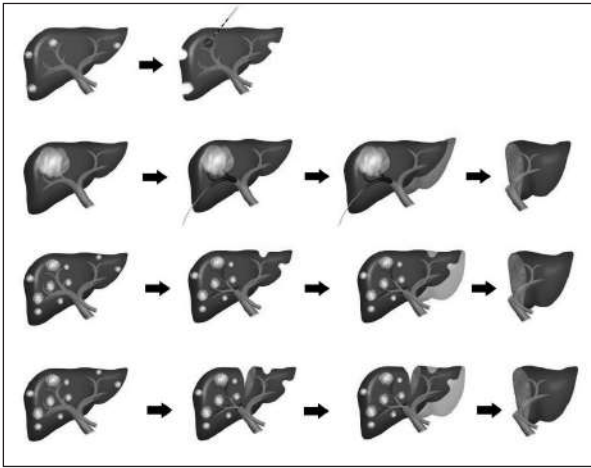


Fig. 1. Descripción de las diferentes estrategias quirúrgicas en las metástasis hepáticas bilobares. En orden de aparición de arriba abajo (resecciones locales + microondas, embolización portal, hepatectomía en dos tiempos y ALPPS).

El objetivo de cualquier cirugía oncológica es obtener una resección con margen adecuado para disminuir el riesgo de recidiva (36). Definimos la reseccabilidad con un margen negativo (R0) cuando se consigue la resección completa de toda la enfermedad hepática y extrahepática con márgenes libres de tumor. Se recomienda un margen de resección estándar > 10 mm (37). Sin embargo, esa opinión ha sido cuestionada por varios estudios retrospectivos que examinaron el estado de los márgenes, encontrando que un margen < 10 mm pero negativo no estaba asociado con una peor supervivencia (38,39). Por ello, cuando anatómicamente sea posible, se debe intentar conseguir un margen mayor de 10 mm, pero caso de que no sea posible lo importante es conseguir un margen negativo, aunque sea de 1 mm. Una situación especial son las conocidas como R1 vasculares. Este término se utiliza para lesiones que se encuentran en contacto con estructuras vasculares como las venas hepáticas o portales. En estos casos en los que se reseca la lesión, pero se respeta el vaso con el contacto, se ha visto que los resultados son similares a la realización de una R0 con menos implicaciones para la función hepática y la necesidad de realizar resecciones hepáticas mayores (40).

RESCATE CON TÉCNICAS DE REGENERACIÓN HEPÁTICA

Un elevado porcentaje de estos tumores son inicialmente irresecables debido a que precisan una resección hepática extensa con ausencia de un VHFR residual suficiente y, por tanto, un alto riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria. Un aspecto fundamental es, por tanto, el cálculo del VHFR residual como se comentó anteriormente. Se han descrito varias técnicas que oca-

sionan la regeneración de hígado y una hipertrofia del VHFR residual, lo que nos va a permitir así la resección quirúrgica con mayor seguridad y menor riesgo de insuficiencia hepática posoperatoria. La embolización portal percutánea fue la primera técnica descrita por Makuuchi y cols. en 1990 (41) y las hepatectomías en 2 tiempos (*two stage liver resection*), descrita por René Adam en año 2000 (42). En 2011 se comunica una nueva técnica de regeneración denominada ALPPS (*Asociating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged hepatectomy*) (43). La principal ventaja de ALPPS es la reducción de las tasas de abandono (es decir, la progresión de la enfermedad a la hepatectomía completa), particularmente en las MHCCR, que es la indicación más común. ALPPS obtiene una hipertrofia hepática mucho más rápida (más del 60 % en solo 7 días) que las técnicas clásicas de hepatectomía en dos tiempos que utilizan solo la oclusión de la vena porta (como máximo el 50 % en un intervalo entre etapas de, al menos, 3 semanas).

Esta nueva técnica ha suscitado un gran entusiasmo y algunos autores la consideran como uno de los grandes hitos en la historia de la cirugía hepática. Sin embargo, la mortalidad de la técnica en las primeras series fue muy elevada (del 12 % o superior) en comparación con la mortalidad general de las resecciones hepáticas (inferior al 3 %) (44). Esta elevada mortalidad se relacionó con la dificultad y agresividad de la técnica, especialmente durante la primera intervención, ya que en 10 días era necesario hacer 2 intervenciones quirúrgicas a pacientes con cáncer y quimioterapia previa. Pronto se comprobó que esta elevada mortalidad se debía a la partición total del hígado durante la primera intervención con la técnica ALPPS, cuyo fundamento solo era dirigir toda la sangre portal hacia el lóbulo izquierdo sano a regenerar. La técnica ALPPS ha mejorado significativamente a lo largo de los años debido a la cuidadosa selección de pacientes, a los refinamientos técnicos del procedimiento y a las variantes técnicas con menor agresividad durante el primer tiempo quirúrgico (45,46). Estos componentes disminuyeron las tasas de complicaciones entre etapas y, en consecuencia, la morbilidad y la mortalidad de todo el procedimiento (47).

Aunque los datos preliminares de seguimiento oncológico sugirieron una alta tasa de recurrencia tumoral en pacientes que se sometieron a ALPPS en pacientes con MHCCR, actualmente existe más evidencia en la literatura sobre sus posibles beneficios a largo plazo. Petrowsky y cols. demostraron que los pacientes con MHCCR principalmente no resecable tratados con ALPPS logran resultados oncológicos atractivos a largo plazo, especialmente aquellos con una biología tumoral favorable y una buena respuesta a la quimioterapia (48). Por otro lado, Sandstrom y cols., en el primer ensayo de control aleatorizado que comparó ALPPS frente a hepatectomía clásica en dos tiempos, concluyeron que ALPPS es superior en términos de tasa

de resección (92 frente a 57 %) con una mediana de supervivencia global significativamente mayor (46 frente a 26 meses) en el análisis por intención de tratar (49).

HEPATECTOMÍA CON CONSERVACIÓN DEL PARÉNQUIMA

Esta técnica consiste en realizar resecciones con márgenes negativos no anatómicas de las metástasis hepáticas con el objetivo de evitar resecciones hepáticas mayores (50,51). En ocasiones, junto a las resecciones se puede realizar ablación con microondas de aquellas lesiones más profundas y menores de 3-5 cm, aunque siempre que sea posible es preferible la resección. La resección hepática no anatómica para MHCCR es suficiente siempre que los márgenes quirúrgicos sean negativos. En ocasiones, aunque un paciente tenga muchas lesiones, si la localización de las lesiones permite realizar una cirugía de preservación de parénquima y evitar una resección hepática mayor, esta debería ser la opción de elección. Este abordaje presenta como principales ventajas la posibilidad de cirugías con menor riesgo de insuficiencia hepática y de preservar la mayor cantidad de parénquima hepático posible para realizar una nueva resección en caso de que sea necesario por recidiva de la enfermedad. Una revisión sistemática de 2017 (52) demostró que la resección anatómica se asoció con una mayor tasa de insuficiencia hepática posoperatoria (8 % vs. 2 %). Recientemente Andreou y cols. (53) concluyeron que las resecciones ahorradoras de parénquima se asocian con una morbilidad posoperatoria más baja, una estancia hospitalaria más corta y resultados oncológicos equivalentes en comparación con las no ahorradoras, independientemente de la carga tumoral.

ABORDAJE MÍNIMAMENTE INVASIVO

El abordaje laparoscópico se fue introduciendo paulatinamente en la cirugía hepática, hasta que en el año 2000 Cherqui y cols. sentaron las bases de las indicaciones de la cirugía hepática laparoscópica (54). Desde entonces se iniciaron numerosos programas de cirugía mínimamente invasiva, llegando a publicarse amplias series en las que se describieron las ventajas de este abordaje en la cirugía hepática (55). Tanto en 2014 en Morioka con la Segunda Reunión del Consenso Internacional sobre Cirugía Hepática Laparoscópica (56), como en 2017 en Southampton con el Primer Consenso Europeo (57), se puso de manifiesto que no existían efectos perjudiciales de la cirugía mínimamente invasiva respecto a la cirugía abierta en MHCCR, objetivando con la cirugía laparoscópica menores pérdidas hemáticas, menor estancia hospitalaria, menor morbilidad y una supervivencia similar a 3 años. Los dos únicos estudios aleatorizados publicados hasta el momento comparando cirugía míni-

mamente invasiva y cirugía abierta en MHCCR (58,59) han demostrado que el abordaje mínimamente invasivo se puede realizar con resultados oncológicos similares a la cirugía abierta y menor tasa de complicaciones y estancia hospitalaria. La expansión de la cirugía laparoscópica y robótica debido a la exponencial curva de aprendizaje de los diferentes grupos y la estandarización de las técnicas hará que en los próximos años esta sea la principal vía de abordaje para la cirugía de las MHCCR.

RESCATE CON CIRUGÍA HEPÁTICA EXTREMA

En cirugía hepática, existen pacientes con metástasis que invaden la vena cava inferior, venas suprahepáticas o pedículo portal y que van a necesitar una resección hepática con reconstrucción vascular, combinada o no con la utilización de un *bypass* venovenoso (60,61). La oclusión vascular puede ser total de pedículo portal, de vena cava inferior infra y suprahepática o bien parcial. Los objetivos de la oclusión vascular son: a) minimizar la necesidad de transfusión; b) que la isquemia hepática sea lo más corta posible; c) mantener al paciente hemodinámicamente estable; y d) mejorar la tolerancia del hígado remanente a la lesión de isquemia-reperusión.

Cuando el tumor se extiende hasta el nivel del orificio de las venas hepáticas, se puede realizar una extirpación del tumor mediante hepatectomía derecha o izquierda y reconstruir la vena hepática (62). Para llevar a cabo esta cirugía existen diferentes abordajes. En la resección hepática *ex vivo* la resección tumoral y la venoplastia o colocación del injerto se realiza fuera de paciente para posteriormente implantar el hígado remanente libre de enfermedad. Este abordaje presenta la desventaja de que se relaciona con una isquemia adicional por las anastomosis portal y arterial, y con un mayor riesgo de complicaciones biliares, por lo que debería intentarse evitarse. Por ello, si solo están involucradas las venas hepáticas y la vena cava inferior, las estructuras portales se pueden dejar intactas, y la vena cava se divide por encima y por debajo del tumor, permitiendo que el hígado se rote hacia la superficie del campo operatorio.

La exclusión vascular total puede dar como resultado un alto grado de inestabilidad hemodinámica y requiere una carga de volumen para mantener el gasto cardíaco y presenta mayor riesgo de isquemia-reperusión. El *bypass* venovenoso permite tiempo suficiente para realizar una disección parenquimatosa complicada. Está indicado cuando exista un descenso de la tensión arterial un 30 % o descenso del índice cardíaco un 50 % tras la oclusión vascular (test de clampaje), a pesar de una adecuada perfusión de líquidos. La perfusión *in situ* con soluciones de preservación, como en la donación de órganos, se indica cuando la isquemia vaya a ser superior a 60 minutos. Se emplea durante la parte final de la resección y durante la reconstrucción vascular.

RESCATE CON TRASPLANTE HEPÁTICO

La posibilidad del trasplante hepático en paciente con MHCCR irresecables fue iniciada en la década de los 90, pero las elevadas cifras de complicaciones y mortalidad unido a los pobres resultados oncológicos y la escasez de órganos hizo que se contraindicara su realización en estos pacientes. Los importantes avances en la quimioterapia, la introducción de nuevos agentes quimioterápicos, la menor morbimortalidad perioperatoria y la menor cantidad de pacientes en las listas de espera han replanteado de nuevo la posibilidad del trasplante. Esta propuesta ha sido liderada por el grupo de Oslo con el primer estudio aleatorizado (SECA study) donde 21 pacientes fueron trasplantados con una supervivencia global estimada a 5 años del 60 % después de una mediana de 27 meses de seguimiento y con una supervivencia libre de enfermedad del 35 % al año (63). Desde entonces este grupo ha realizado varios estudios analizando los resultados del trasplante en MHCCR irresecable con resultados prometedores (64).

En la actualidad no deberían evaluarse para un trasplante hepático aquellos pacientes que tienen los siguientes factores de riesgo: enfermedad extrahepática, tumor primario de colon derecho, histología indiferenciada o en anillos de sello, mutación BRAF-V600, ECOG \geq 1, pérdida de apetito o peso \geq 10 % y mayores de 70 años. Los pacientes que no cumplen estos criterios y hayan recibido quimioterapia podrían ser candidatos para trasplante siempre y cuando el RECIST sea \geq 10 %, el CEA $<$ 80, la lesión de mayor tamaño $<$ 5,5 cm, la carga de volumen tumoral $<$ 70^o cc, un tiempo de intervalo desde el diagnóstico $>$ 12 meses y ausencia de adenopatías positivas en el momento de la laparotomía del trasplante (65). Un reciente consenso sobre esta indicación destaca algunos aspectos controvertidos como el tratamiento en la enfermedad metastásica sincrónica, la existencia de dilemas éticos dentro de la asignación de órganos, el papel de los criterios extendidos o el trasplante de donante vivo y las estrategias inmunosupresoras apropiados para el seguimiento y tratamiento de la enfermedad recurrente (66).

ESTRATEGIAS QUIRÚRGICAS EN EL MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

Las metástasis hepáticas que se presentan al mismo tiempo que el CCR primario o poco después se denominan sincrónicas, mientras que las que tienen una presentación más tardía después de que se haya tratado el tumor primario se denominan metacrónicas. No existe una definición precisa de enfermedad sincrónica *versus* metacrónica; y varios estudios han definido metástasis sincrónicas como aquellas que ocurren dentro de los 3, 6 o 12 meses posteriores a la enfermedad primaria.

METÁSTASIS HEPÁTICAS METACRÓNICAS

Pueden ser resecables o irresecables. En el caso de que las metástasis hepáticas sean resecables, el criterio más extendido es la resección hepática y después valorar quimioterapia adyuvante. En caso de que los pacientes hayan sido enviados desde otras unidades oncológicas y ya hayan recibido quimioterapia, es necesaria una ventana sin quimioterapia por la depresión inmunitaria (el intervalo hasta la cirugía es de 3 semanas si el paciente no recibió bevacizumab y de 6-8 semanas si lo recibió, por el riesgo de sangrado). Por otro lado, en el caso de que las metástasis hepáticas sean irresecables existen dos escenarios posibles:

- Si existe un VHFR insuficiente, se indican técnicas de oclusión portal con o sin quimioterapia neoadyuvante. En el caso de MHCCR unilobares grandes se indica embolización portal percutánea preoperatoria, mientras que en MHCCR bilobares múltiples se indicaría la hepatectomía en dos tiempos o ALPPS.
- Si no existe un VHFR, se indica quimioterapia neoadyuvante con dos posibilidades. Que se obtenga rescate quirúrgico, donde seguiríamos los pasos anteriormente mencionados en función del VHFR. En caso de que no se obtenga rescate quirúrgico el paciente permanece con quimioterapia paliativa. En estos casos irresecables, con respuesta a quimioterapia, pero sin un VHFR para hipertrofiar, podría tener indicación el trasplante hepático con los protocolos actuales.

METÁSTASIS HEPÁTICAS SINCRÓNICAS

Las metástasis hepáticas sincrónicas tienen la diferencia de tener que actuar también sobre el colon o recto. En el caso de que las metástasis hepáticas sean resecables y no exista contraindicación, la opción más adecuada según nuestro criterio sería el de la resección sincrónica del tumor primario del colon y de las metástasis, siempre y cuando no se asocien la resección de colon o recto con hepatectomías mayores. En caso de tumores en recto, se indicaría quimioterapia neoadyuvante, después radioterapia sobre recto y, finalmente, cirugía de las metástasis y del recto. Los estudios han demostrado que la resección simultánea incluso con hepatectomías mayores (resección de $>$ 3 segmentos) se puede realizar de manera segura (67). Sin embargo, los pacientes que requieren cirugía mayor de colon y hepática son mejor atendidos con operaciones por separado debido al mayor riesgo de morbilidad posoperatoria y compromisos en la administración del tratamiento sistémico. La decisión de qué abordaje se utiliza debe evaluarse caso por caso y depende de la experiencia del cirujano.

Los enfoques contemporáneos para la resección por etapas pueden ser colorrectal primero (clásico) o hepático primero (inverso). Tradicionalmente, los pacientes eran tratados con resección inicial del colon primario seguido de quimioterapia sistémica y resección de las MHCCR dos o tres meses después, siempre que no hubiera progresión de la enfermedad. Los defensores del abordaje clásico citan una mayor morbilidad perioperatoria con el abordaje simultáneo. Sin embargo, con los avances en el manejo perioperatorio y la tecnología quirúrgica, este punto de vista se ha cuestionado. En la última década ha cobrado más importancia la administración de quimioterapia neoadyuvante, aunque las metástasis hepáticas sean resecables. Primero se administra quimioterapia, después se realiza resección de las metástasis hepáticas y, por último, la resección de colon. En el caso de un cáncer de recto, se administra quimioterapia y después se realiza cirugía de las metástasis hepáticas y después tratamiento del cáncer de recto con quimioterapia y radioterapia.

En el caso de que las metástasis hepáticas sincrónicas irresecables, se inicia quimioterapia sistémica para una vez obtenida respuesta decidir el tratamiento más adecuado. Si existe respuesta, el tratamiento dependerá de la existencia de un VHFR suficiente o insuficiente:

- Si el volumen es suficiente se realizará la cirugía, pero si las metástasis son irresecables por presentar un VHFR insuficiente, en el caso de las metástasis hepáticas bilobares múltiples, nuestro criterio actual es la resección del tumor primario y realizar en la misma intervención la resección de las metástasis del lóbulo izquierdo, con ligadura portal derecha con la técnica ALPPS. Una vez recuperado a los 10-15 días se realiza segundo tiempo de ALPPS. En el caso de MHCCR unilobares grandes se realizaría una embolización percutánea preoperatoria.
- Si las metástasis son irresecables sin VHFR se sigue con quimioterapia neoadyuvante hasta conseguir un VHFR que sea suficiente al menos para hipertrofiar con técnicas de oclusión portal, en función que sean metástasis unilobares o bilobares. En estos casos irresecables, con respuesta a quimioterapia, pero sin un VHFR para hipertrofiar, podría tener indicación el trasplante hepático con los protocolos actuales.

Por último, en el caso de complicaciones del tumor primario (obstrucción, hemorragia, perforación, etc.), se realiza la resección del tumor primario, después se administra quimioterapia neoadyuvante a las metástasis (3-6 ciclos), y a continuación se realiza cirugía de las metástasis sin son resecables, para finalmente continuar con quimioterapia adyuvante (Fig. 2).

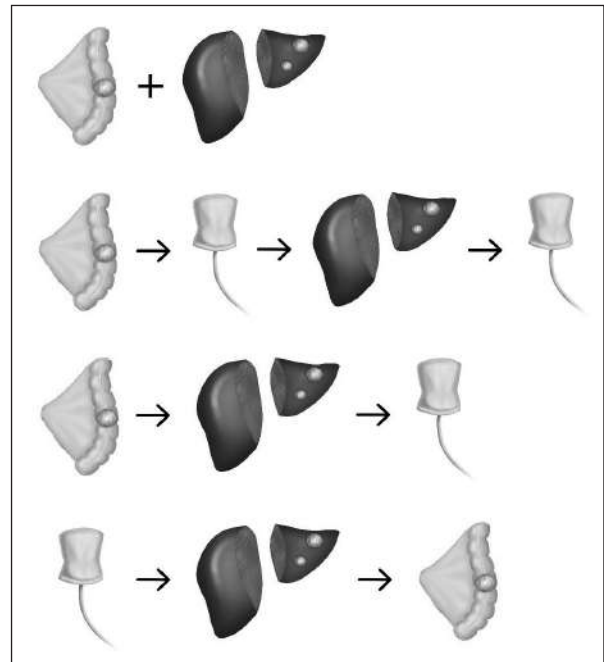


Fig. 2. Descripción de las diferentes estrategias de manejo de las metástasis hepáticas sincrónicas. En orden de aparición de arriba abajo (resección simultánea del CCR y de las MH, resección CCR-QMT neoadyuvante-resección MH-QMT adyuvante, resección CCR-resección MH-QMT adyuvante, secuencial invertido: QMT neoadyuvante-resección MH-resección CCR).

PAPEL DE LA RESECCIÓN EN LA RECIDIVA HEPÁTICA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

La resección por recurrencia de MHCCR es una opción segura y factible en pacientes seleccionados adecuadamente y es fundamental la presencia de un remanente hepático suficiente para prevenir la insuficiencia hepática posoperatoria (67). Un reciente metaanálisis no mostró diferencias significativas en la supervivencia general después de repetir la hepatectomía en pacientes con MHCCR recurrente entre 3 y 6 meses en comparación con pacientes con MHCCR recurrente entre 7 y 12 meses después del tratamiento inicial con intención curativa. Además, los pacientes con MHCCR recurrente después de 12 meses sobrevivieron significativamente más (68). Aunque existen factores de mal pronóstico para la supervivencia global relacionados con la resección inicial como el número de lesiones, el tamaño de las lesiones, los márgenes de resección positivos, la biología tumoral o un intervalo libre de enfermedad corto, no existe suficiente evidencia para utilizarlos como criterios de selección y debería intentarse la resección quirúrgica de las lesiones en todos aquellos casos que sea posible tras la valoración de un comité multidisciplinar.

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TUMOR NEUROENDOCRINO (TNE) Y GASTROINTESTINALES DEL ESTROMA (GIST)

En pacientes con metástasis hepática de TNE reseccables, la resección hepática sigue siendo la primera opción. Existen distintas alternativas quirúrgicas para conseguir una R0 (69,70). En aquellos pacientes en los que la enfermedad hepática es reseccable y no exista enfermedad a distancia la cirugía es la primera opción. En caso del que el VHFR no sea suficiente pueden realizarse técnicas de oclusión portal. En aquellos pacientes con múltiples metástasis hepáticas, la resección hepática puede combinarse con la realización de microondas de las lesiones más profundas. Por otro lado, cuando la enfermedad hepática no es reseccable inicialmente, pueden utilizarse tratamientos de conversión como la combinación de quimioembolización transarterial, análogos de la somatostatina, quimioterapia sistémica o terapia dirigida que permita una resección hepática. Desafortunadamente, una resección hepática completa solo es factible en una minoría de los pacientes. Además, la recurrencia es frecuente y tiende a ocurrir dentro de los primeros años después de la cirugía. La tasa de recurrencia excepcionalmente alta se debe a la enfermedad microscópica que se subestima en gran medida mediante imágenes preoperatorias o intraoperatorias. Por lo tanto, se ha introducido el trasplante hepático para pacientes seleccionados con metástasis hepáticas de TNE, similar a la situación en el carcinoma hepatocelular, para maximizar la radicalidad quirúrgica y minimizar la recurrencia temprana en el hígado (71). La selección de pacientes se basa en una enfermedad que se limita al hígado, una carga de enfermedad moderada y una enfermedad estable en los últimos meses, lo que refleja una biología de bajo grado. La selección de pacientes elegibles que utilizan la mayoría de centros se basa principalmente en la inclusión criterios establecidos por Mazzaferro y cols.: resección previa del tumor primario localizado en el área de drenaje de la vena porta, tumores bien diferenciados ($Ki < 10\%$), estabilidad de la enfermedad de 6 a 12 meses y limitación de la enfermedad a el hígado con menos del 50 % de afectación tumoral (72).

La presencia de enfermedad metastásica en el hígado en el GIST es uno de los determinantes más importantes en la supervivencia del paciente. En la práctica clínica diaria podemos encontrar dos diferentes escenarios clínicos: enfermedad hepática inicialmente reseccable y no reseccable (73). En el primer escenario, el de la enfermedad hepática inicialmente reseccable, la cirugía se debe considerar como el tratamiento de elección debido a que la resección R0 mejora el pronóstico. Los pacientes con enfermedad hepática inicialmente reseccable pueden ser manejados mediante dos enfoques diferentes:

- Cirugía “de entrada” más adyuvancia con inhibidores de la tirosina quinasa. Este primer tipo de abordaje consiste en someter al paciente a cirugía de entrada y posteriormente administrar adyuvancia con inhibidores de la tirosina quinasa.
- Tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa preoperatorio seguido de cirugía más inhibidores de la tirosina quinasa adyuvante. La terapia preoperatoria seguida de una resección quirúrgica nos permite comprobar la sensibilidad a la terapia sistémica y tratar el tumor en su estado nativo antes de la manipulación quirúrgica.

El segundo escenario clínico corresponde al de la enfermedad hepática inicialmente no reseccable. Para los pacientes con metástasis hepáticas inicialmente no reseccables o con un VHFR insuficiente, una cuidadosa planificación de la terapia de inhibidores de la tirosina quinasa y reevaluación inmediata de la actividad de la enfermedad pueden ayudar en la formulación de una estrategia quirúrgica definitiva.

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER NO COLORRECTAL, NI TUMORES GASTROINTESTINALES DEL ESTROMA NI TUMOR NEUROENDOCRINO

No existe un consenso claro y en estos casos la decisión de la cirugía debe tomarse de forma personalizada en función del comportamiento biológico del tumor, la efectividad de los tratamientos quimioterápicos o las características de cada paciente. Solo en el caso de lesiones de mama y de origen genitourinario se dispone de evidencia razonable del beneficio de la resección hepática, dado que los pacientes son examinados minuciosamente para excluir manifestaciones extrahepáticas y la cirugía hepática está integrada en un concepto de tratamiento individual multimodal.

MAMA

Un 5 % de las metástasis de cáncer de mama va a poder ser reseccadas. Un estudio retrospectivo concluyó que, en comparación con la terapia farmacológica sola, la resección puede mejorar significativamente la tasa de supervivencia general a 3 años (81 % frente a 51 %). Los factores de mejor pronóstico relacionados con la resección son lesiones $< 4-5$ cm, única o que no requiera hepatectomía mayor, resección R0, enfermedad estable después de la terapia sistémica neoadyuvante receptor de estrógeno o progesterona y el intervalo entre la resección del tumor primario y la resección de la metástasis. La supervivencia global a 1, 3 y 5 años en pacientes reseccados oscila entre 84-86 %, 49-86 % y 21-61 % en los diferentes estudios publicados al respecto (74,75).

RIÑÓN

Alrededor de un 20-25 % de los pacientes con un cáncer renal desarrollan metástasis hepáticas, aunque solo entre un 1-3 % son subsidiarias de resección. En aquellos pacientes reseçados, los intervalos de supervivencia global a 1, 3 y 5 años varían del 69 % al 100 %, del 26 % al 83,3 % y del 0 % al 62 %, respectivamente. Los factores de mejor pronóstico relacionados con la resección fueron el tiempo entre la cirugía del riñón y el hígado, el margen de resección negativo y tamaño de la lesión (76).

PÁNCREAS Y PERIAMPULAR

En una reciente revisión, el número de lesiones que se pueden reseccionar incluye una media de 1-3 y el tamaño de las lesiones no debe exceder los 3 cm, siendo la técnica quirúrgica más frecuentemente utilizada en las resecciones atípicas. La morbilidad y la mortalidad generales después de la resección hepática por tumores pancreáticos oscila entre del 0-68 % y del 0-9,1 %, respectivamente, y de los carcinomas periampulares entre el 0-82 % y del 0-21 %, respectivamente. Considerando ambos tipos de carcinomas, la tasa de recurrencia es de hasta el 91 % y la mediana de supervivencia global varía de 5,5 a 16,6 meses para metástasis hepáticas de carcinoma de páncreas y de 5 a 23 meses para carcinoma periampular, con mejor pronóstico para carcinomas duodenales. La quimioterapia perioperatoria es la piedra angular del tratamiento. La resección hepática de metástasis hepáticas tempranas podría ser aceptable en pacientes seleccionados con enfermedad oligometastásica y lesiones únicas pequeñas, teniendo en cuenta el riesgo individual de complicaciones (77).

CÁNCER GÁSTRICO

La resección de las metástasis hepáticas por cáncer gástrico puede considerarse eficaz. En el entorno electivo, la hepatectomía proporciona una alternativa potencial a la terapia paliativa. La cirugía presenta una mediana de supervivencia global de 23,7 meses frente a los 7,6 meses de la quimioterapia paliativa con una mortalidad significativamente inferior al año y 2 años. Debido a que la resección hepática de metástasis gástricas consigue buenos resultados a largo plazo, especialmente en metástasis solitarias, debe considerarse como una opción de tratamiento. En la selección de pacientes la quimioterapia neoadyuvante ayuda a seleccionar candidatos para cirugía y puede facilitar la toma de decisiones en pacientes sin enfermedad extrahepática (78,79).

CONCLUSIONES

En los últimos años se han producido grandes avances en el manejo de las metástasis hepáticas que se ha traducido en un impacto directo en la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes. Las mejoras en los cuidados perioperatorios, el manejo anestésico, las técnicas de regeneración hepática y la cirugía mínimamente invasiva juntos los nuevos regímenes de quimioterapia han sido clave en esta evolución del manejo de las metástasis hepáticas. En los próximos años y siempre de la mano de la quimioterapia, se abren nuevos desafíos e indicaciones quirúrgicas con el objetivo de mejorar los resultados oncológicos de estos pacientes.

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

CORRESPONDENCIA:

Víctor López López
Unidad de Cirugía Hepatobiliar
Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
Ctra. Madrid-Cartagena, s/n
30120 El Palmar, Murcia
e-mail: victorlopez@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Bismuth H, Eshkenazy R, Arish A. Milestones in the evolution of hepatic surgery. *Rambam Maimonides Med J* 2011;2(1):e0021.
2. Ratti F, Cipriani F, Fiorentini G, Burgio V, Ronzoni M, Della Corte A, et al. Evolution of Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastases in the Real World: Single Center Experience in 1212 Cases. *Cancers* 2021;13(5).
3. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, Morales D, et al. Toward zero mortality in liver resection. Presentation of 200 consecutive cases. *Cir Esp* 2005;78(1):19-27.
4. Kambakamba P, Hoti E, Cremen S, Braun F, Becker T, Linecker M. The evolution of surgery for colorectal liver metastases: A persistent challenge to improve survival. *Surgery* 2021;170(6):1732-40.
5. Ferlay JLM, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon FIAFRoCAehgift; 2020. [último acceso 19/01/2021].
6. Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 2018;18(1):78.
7. 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.
8. Prener S, Ganger D. Risk stratification and preoperative evaluation of the patient with known or suspected liver disease. *Clin Liver Dis* 2016;7(5):101-5.
9. Chang CM, Yin WY, Su YC, Wei CK, Lee CH, Juang SY, et al. Preoperative risk score predicting 90-day mortality after liver resection in a population-based study. *Medicine* 2014;93(12):e59.
10. Ehab J, Powers B, Kim R, Haider M, Utuama O, Chin A, et al. Integrating a Disease-Focused Tumor Board as a Delivery-of-Care Model to Expedite Treatment Initiation for Patients

- With Liver Malignancies. *Ann Surg Oncol* 2021. DOI: 10.1245/s10434-021-10909-y [Online ahead of print].
11. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dalleria P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2017;3(2):211-9.
 12. Sasaki K, Margonis GA, Andreatos N, Wilson A, Gani F, Amini N, et al. Pre-hepatectomy carcinoembryonic antigen (CEA) levels among patients undergoing resection of colorectal liver metastases: do CEA levels still have prognostic implications? *HPB (Oxford)* 2016;18(12):1000-9.
 13. Jácome AA, Vreeland TJ, Johnson B, Kawaguchi Y, Wei SH, Nancy Y, et al. The prognostic impact of RAS on overall survival following liver resection in early versus late-onset colorectal cancer patients. *Br J Cancer* 2021;124(4):797-804.
 14. Kobayashi S, Takahashi S, Takahashi N, Masuishi T, Shoji H, Shinozaki E, et al. Survival Outcomes of Resected BRAF V600E Mutant Colorectal Liver Metastases: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan. *Ann Surg Oncol* 2020;27(9):3307-15.
 15. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T, Gönen M, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg* 2020;271(1):147-54.
 16. Lincke T, Zech CJ. Liver metastases: Detection and staging. *Eur J Radiol* 2017;97:76-82.
 17. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, Braga HJ, Birnbaum BA, Fishman EK, et al. Surgically staged focal liver lesions: accuracy and reproducibility of dual-phase helical CT for detection and characterization. *Radiology* 2003;227(3):752-7.
 18. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(1):19-31.
 19. Namasivayam S, Martin DR, Saini S. Imaging of liver metastases: MRI. *Cancer Imaging* 2007;7(1):2-9.
 20. Karaosmanoglu AD, Onur MR, Ozmen MN, Akata D, Karcaaltincaba M. Magnetic Resonance Imaging of Liver Metastasis. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI* 2016;37(6):533-48.
 21. Abdalla EK, Denys A, Chevalier P, Nemr RA, Vauthey JN. Total and segmental liver volume variations: implications for liver surgery. *Surgery* 2004;135(4):404-10.
 22. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. *Semin Intervent Radiol* 2008;25(2):104-9.
 23. Le Roy B, Grégoire E, Cossé C, Serji B, Golse N, Adam R, et al. Indocyanine Green Retention Rates at 15 min Predicted Hepatic Decompensation in a Western Population. *World J Surg* 2018;42(8):2570-8.
 24. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology* 2002;224(3):748-56.
 25. Sacks A, Peller PJ, Surasi DS, Chatburn L, Mercier G, Subramaniam RM. Value of PET/CT in the management of liver metastases, part 1. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(2):W256-9.
 26. Fong Y, Saldinger PF, Akhurst T, Macapinlac H, Yeung H, Finn RD, et al. Utility of 18F-FDG positron emission tomography scanning on selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases. *Am J Surg* 1999;178(4):282-7.
 27. Lopez-Lopez V, Gomez-Perez B, de Vicente E, Jiménez-Galanes S, Mora-Oliver I, Sabater L, et al. Next-generation three-dimensional modelling software for personalized surgery decision-making in perihilar cholangiocarcinoma: multicentre study. *Br J Surg* 2021;108(12):e394-e5.
 28. Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, García-Calderon D, Lang H, Cugat E, Jiménez-Galanes S, et al. Applicability of 3D-printed models in hepatobiliary surgery: results from "LIV3DPRINT" multicenter study. *HPB (Oxford)* 2021;23(5):675-84.
 29. Liu W, Zhou JG, Sun Y, Zhang L, Xing BC. The role of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2016;7(24):37277-87.
 30. Ghiasloo M, Pavlenko D, Verhaeghe M, Van Langenhove Z, Uyttendaele O, Berardi G, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(7):1203-13.
 31. Jácome AA, Oliveira FA, Lino F, Lima J. Effect of Adding Bevacizumab to Chemotherapy on Pathologic Response to Preoperative Systemic Therapy for Resectable Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2021;20(3):265-72.
 32. Sabanathan D, Eslick GD, Shannon J. Use of Neoadjuvant Chemotherapy Plus Molecular Targeted Therapy in Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016;15(4):e141-e7.
 33. Ramírez-Maldonado E, García-Pérez R, Ferrer-Fàbrega J, Sapeña V, Fuster J, García-Valdecasas JC. Missing colorectal liver metastases: the surgical challenge. *Langenbecks Arch Surg* 2021;406(7):2163-75.
 34. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15.
 35. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg* 2010;252(5):774-87.
 36. 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.
 37. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* 2005;241(5):715-22, discussion 22-4.
 38. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol* 2014;21(4):1276-86.
 39. Sadot E, Groot Koerkamp B, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer: surgical technique or biologic surrogate? *Ann Surg* 2015;262(3):476-85; discussion 83-5.
 40. Del Fabbro D, Galvanin J, Torzilli G. R1vasc surgery for colorectal liver metastases. *Minerva Surg* 2022.
 41. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery* 1990;107(5):521-7.
 42. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* 2000;232(6):777-85.
 43. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg* 2012;255(3):405-14.
 44. Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, et al. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320 Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg* 2015;262(5):780-5; discussion 5-6.
 45. Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brusadin R, de la Peña J, Fuster M, et al. Tourniquet modification of the associating liver partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg* 2014;101(9):1129-34; discussion 34.

46. Linecker M, Björnsson B, Stavrou GA, Oldhafer KJ, Lurje G, Neumann U, et al. Risk Adjustment in ALPPS Is Associated with a Dramatic Decrease in Early Mortality and Morbidity. *Ann Surg* 2017;266(5):779-86.
47. Zhang L, Yang Z, Zhang S, Wang W, Zheng S. Conventional Two-Stage Hepatectomy or Associating Liver Partitioning and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol* 2020;10:1391.
48. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, Kuemmerli C, Fritsch R, Kirmker OE, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients With Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2020;272(5):793-800.
49. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* 2018;267(5):833-40.
50. Evrard S, Torzilli G, Caballero C, Bonhomme B. Parenchymal sparing surgery brings treatment of colorectal liver metastases into the precision medicine era. *Eur J Can (Oxford, England : 1990)* 2018;104:195-200.
51. Deng G, Li H, Jia GQ, Fang D, Tang YY, Xie J, et al. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Med* 2019;8(14):6165-75.
52. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnama-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg* 2017;21(6):1076-85.
53. Andreou A, Gloor S, Inglin J, Di Pietro Martinelli C, Banz V, Lachenmayer A, et al. Parenchymal-sparing hepatectomy for colorectal liver metastases reduces postoperative morbidity while maintaining equivalent oncologic outcomes compared to non-parenchymal-sparing resection. *Surg Oncol* 2021;38:101631.
54. Cherqui D, Husson E, Hammoud R, Malassagne B, Stéphan F, Bensaïd S, et al. Laparoscopic liver resections: a feasibility study in 30 patients. *Ann Surg* 2000;232(6):753-62.
55. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg* 2016;263(4):761-77.
56. Wakabayashi G, Cherqui D, Geller DA, Buell JF, Kaneko H, Han HS, et al. Recommendations for laparoscopic liver resection: a report from the second international consensus conference held in Morioka. *Ann Surg* 2015;261(4):619-29.
57. Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R, et al. The Southampton Consensus Guidelines for Laparoscopic Liver Surgery: From Indication to Implementation *Ann Surg* 2018;268(1):11-8.
58. Robles-Campos R, Lopez-Lopez V, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Gil-Vazquez PJ, Navarro-Barríos Á, et al. Open versus minimally invasive liver surgery for colorectal liver metastases (LapOpHuva): a prospective randomized controlled trial. *Surg Endosc* 2019;33(12):3926-36.
59. Fretland AA, Sokolov A, Postriganova N, Kazaryan AM, Pischke SE, Nilsson PH, et al. Inflammatory Response After Laparoscopic Versus Open Resection of Colorectal Liver Metastases: Data From the Oslo-CoMet Trial. *Medicine* 2015;94(42):e1786.
60. Navez J, Cauchy F, Dokmak S, Goumard C, Faivre E, Weiss E, et al. Complex liver resection under hepatic vascular exclusion and hypothermic perfusion with versus without veno-venous bypass: a comparative study. *HPB (Oxford)* 2019;21(9):1131-8.
61. Azulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebah M, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg* 2006;244(1):80-8.
62. Lopez-Lopez V, Garcia-Lopez J, Eshmunin D, Brusadin R, Lopez-Conesa A, Martinez-Insfran L, et al. Left renal vein graft and in situ hepatic perfusion in hepatectomy for complete tumor invasion of hepatic veins: hemodynamic optimization and surgical technique. *Langenbecks Arch Surg* 2022.
63. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2013;257(5):800-6.
64. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørneth BA, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg* 2020;271(2):212-8.
65. Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line PD. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *Am J Transplant* 2020;20(2):530-7.
66. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Truncka P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(11):933-46.
67. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Sultana A, Ferris G, Mwendwa J, Mohamedahmed AYY, et al. Simultaneous versus staged colorectal and hepatic resections for colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a meta-analysis of outcomes and clinical characteristics. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(9):1629-50.
68. Hellingman T, de Swart ME, Heymans MW, Jansma EP, van der Vliet HJ, Kazemier G. Repeat hepatectomy justified in patients with early recurrence of colorectal cancer liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2021;74:101977.
69. Tan X LM, Zhao Z. Treatment Options for Non-Colorectal Cancer Liver Metastases. *Diagn* 2020;4(2):1-5 JCT.
70. Kulik U, Lehner F, Bektas H, Klempnauer J. Liver Resection for Non-Colorectal Liver Metastases - Standards and Extended Indications. *Viszeralmedizin* 2015;31(6):394-8.
71. Fan ST, Le Treut YP, Mazzaferro V, Burroughs AK, Olausson M, Breitenstein S, et al. Liver transplantation for neuroendocrine tumour liver metastases. *HPB (Oxford)* 2015;17(1):23-8.
72. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47(4):460-6.
73. Fernandez JA. Actualización y revisión del manejo de los tumores del estroma gastrointestinal GIST. Madrid: Arán Ediciones, SL.; 2018
74. Golse N, Adam R. Liver Metastases From Breast Cancer: What Role for Surgery? Indications and Results. *Clin Breast Cancer* 2017;17(4):256-65.
75. Page AJ, Weiss MJ, Pawlik TM. Surgical management of noncolorectal cancer liver metastases. *Cancer* 2014;120(20):3111-21.
76. Pinotti E, Montuori M, Giani A, Uggeri F, Garancini M, Gianotti L, et al. Surgical treatment of liver metastases from kidney cancer: a systematic review. *ANZ J Surg* 2019;89(1-2):32-7.
77. Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, López-Conesa A, Brusadin R, Carbonel G, Gomez-Ruiz A, et al. Surgical resection of liver metastasis in pancreatic and periampullary carcinoma. *Minerva Chir* 2019;74(3):253-62.
78. Liao YY, Peng NF, Long D, Yu PC, Zhang S, Zhong JH, et al. Hepatectomy for liver metastases from gastric cancer: a systematic review. *BMC Surg* 2017;17(1):14.
79. Viganò L, Vellone M, Ferrero A, Giuliante F, Nuzzo G, Capusotti L. Liver resection for gastric cancer metastases. *Hepatogastroenterology* 2013;60(123):557-62.

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, entendiendo 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 reseñar. 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 MI 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 reseables 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-

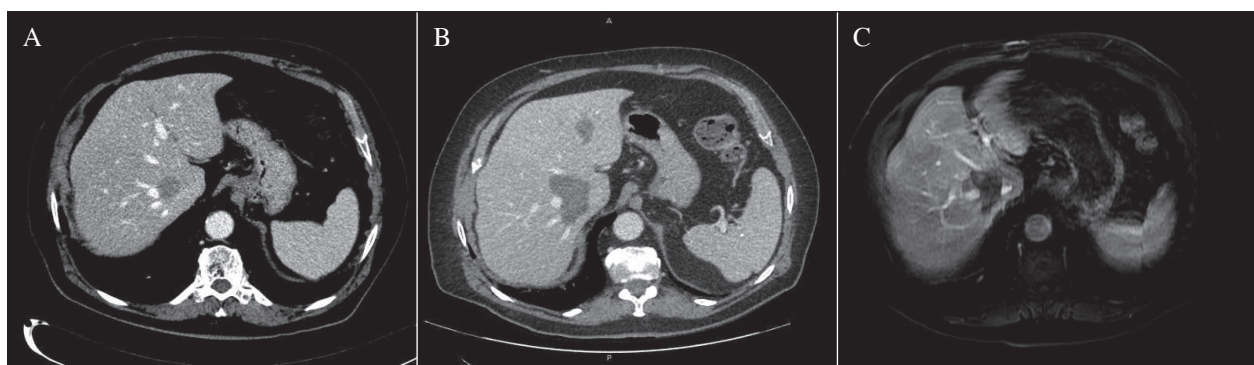


Fig. 1. Se evidencia el tratamiento de una metástasis de CCR adyacente a la vena suprahepática derecha y a la vena cava con ARF. A. Metástasis pretratamiento. B. Control vía TC a 1 mes de ARF. C. Control mediante RM a los 10 meses de ARF. Es conocido el peor rendimiento de la ARF en disposición yuxtavascular. 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 atrapando 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

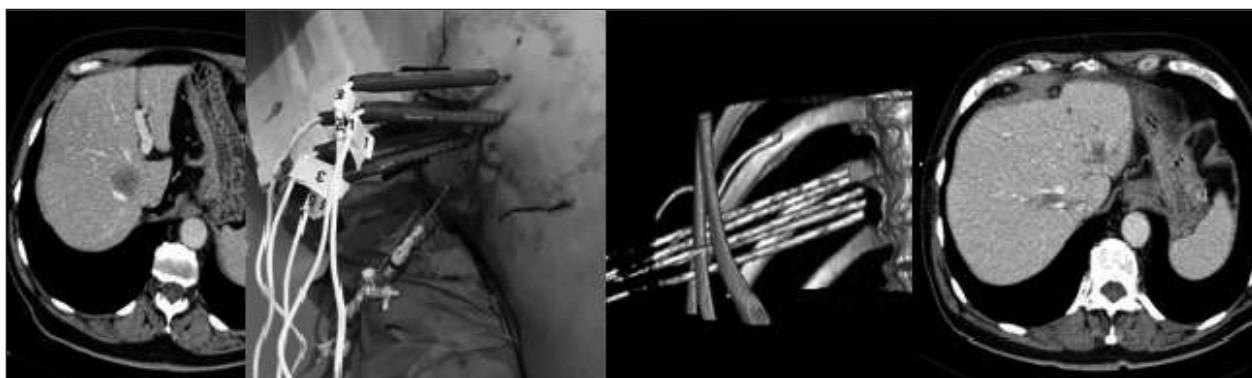


Fig. 2. La IRE se puede aplicar en el tratamiento de tumores perihiliares y perivasculares. Esta técnica requiere la introducción de varios electrodos en forma de aguja. En la figura se muestra un caso tratado por nuestro grupo del Hospital del Mar de Barcelona.

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 irresecables 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 príncipes entre las modalidades de ablación hepática, pero no la única. De las demás técnicas, la ventaja de la AM frente 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

1. 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/jnccn.2021.0012
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
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
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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
17. Kow AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2019;10(6):1274-98. DOI: 10.21037/jgo.2019.08.06
18. 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
19. 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
20. 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
21. Allaire M, Goumard 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
22. 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
23. 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
24. 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
25. Kok HP, Cressman ENK, Ceelen W, Brace CL, Ivkov R, Grüll H, et al. Heating technology for malignant tumors: a review. *Int J Hyperthermia* 2020;37(1):711-41. DOI: 10.1080/02656736.2020.1779357
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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, Ruarus 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, Ruarus 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

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas

ANA RUIZ-CASADO¹, JOAQUÍN MANUEL MUÑOZ RODRÍGUEZ², FABIO FERNANDO FRANCO PÉREZ¹

¹Departamento de Oncología Médica y ²Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. IDIPHISA. Majadahonda, Madrid

RESUMEN

La cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal ofrece una posibilidad de cura o de supervivencia a largo plazo que alcanza a un 45-60 % de los pacientes, pero no todos los pacientes llegan a operarse. Es esencial la valoración por un equipo multidisciplinar antes de iniciar el primer tratamiento, con una categorización de acuerdo a la reseccabilidad de la enfermedad hepática. El tratamiento perioperatorio en caso de enfermedad reseccable debe discutirse de acuerdo a los criterios de riesgo. Por su parte, el tratamiento de conversión tiene como intención alcanzar la reseccabilidad a través de la respuesta de la enfermedad al tratamiento. En estos casos se debe buscar un equilibrio entre la respuesta y el riesgo de toxicidad secundario al tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Neoadyuvancia. Tratamiento de conversión.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el cáncer más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa de muerte por cáncer en España si consideramos ambos sexos. Hasta el 50 % de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal desarrollan metástasis hepáticas y en torno al 20 % de pacientes con CCR tienen metástasis hepáticas sincrónicas en el momento del diagnóstico. Cuando esta es la única localización metastásica, una cirugía radical ofrece una posibilidad de curación y/o supervivencia a largo plazo que alcanza al 45-60 % de los pacientes.

Se estima que tan solo un 20 % de pacientes con metástasis hepáticas son candidatos a cirugía curativa en

ABSTRACT

Surgery of liver metastases from colorectal cancer renders a 45-60 % rate of long-term survival or cure. However, not all patients are eventually candidate to surgery. Assessment by a multidisciplinary team is essential before starting treatment. The team should categorize the disease according to resectability criteria. For resectable liver disease, perioperative treatment should be decided according to risk factors. On the other hand, conversion treatment pursues resectability through response to treatment. Treatment response and potential toxicity should be balanced.

KEYWORDS: Liver metastases. Neoadjuvant therapy. Conversion therapy.

el momento del diagnóstico. Pero considerando el gran impacto que tiene la cirugía en datos poblacionales de supervivencia (1), es esencial realizarla siempre que sea factible. El mejor conocimiento de la anatomía hepática, el desarrollo de la anestesia y la introducción de dispositivos electroquirúrgicos unidos a un mejor cuidado de soporte perioperatorio, son fundamentales para entender el incremento de las resecciones quirúrgicas hepáticas en las últimas dos décadas.

La introducción en los años 90 de medicamentos más eficaces que el 5-fluorouracilo, como el oxaliplatino y el irinotecán, que conseguían reducir el tamaño de las lesiones y con ello modificar las indicaciones quirúrgicas manteniendo los resultados, impulsaron a los diferentes

especialistas a trabajar en equipo desde el diagnóstico y a modificar de ese modo el abordaje del paciente. El uso de la quimioterapia antes de la cirugía en la enfermedad resecable sigue siendo controvertido y, en este artículo, presentaremos la evidencia disponible en los distintos escenarios y las limitaciones para extrapolar los resultados de los que disponemos. Es importante mencionar que solo debería hablarse de neoadyuvancia en el caso de enfermedad hepática resecable, pero es frecuente que se utilice de forma generalizada siempre que se vaya a considerar una opción quirúrgica en el futuro.

Las guías de ESMO (2) establecen varios grupos de pacientes dentro de la enfermedad metastásica y a los dos primeros es a los que nos vamos a referir:

- Grupo 0: técnicamente se puede conseguir una R0 y no hay contraindicaciones biológicas (del tipo de progresión durante la adyuvancia).
- Grupo 1: enfermedad potencialmente resecable con intención curativa.

CONCEPTOS PREVIOS

- *Metástasis sincrónicas*: son aquellas presentes en el momento del diagnóstico de cáncer colorrectal. Existe un acuerdo generalizado en considerar la enfermedad sincrónica una enfermedad biológicamente más agresiva (3).

- *Metástasis metacrónicas*: son aquellas que se diagnostican con posterioridad a la estadificación inicial. En general, se requiere que sean diagnosticadas al menos seis meses después del diagnóstico inicial, pero no existe un consenso absoluto con respecto a ese periodo que puede considerarse según los autores y/o estudios un periodo de 3 a 12 meses después del diagnóstico inicial (3).
- *Resecabilidad*: en la actualidad, la resecabilidad de la enfermedad metastásica hepática se define si se puede anticipar que se va a conseguir una resección completa (R0), se pueden preservar dos segmentos hepáticos continuos, si se puede garantizar flujo vascular de entrada y salida, así como drenaje biliar y si el remanente hepático futuro (RHF) es suficiente. La resecabilidad dependerá obviamente del número de metástasis y de su localización. Por otra parte, el estado de salud preoperatorio del paciente determinará su operabilidad. La falta de consenso –en su aplicación práctica– en los criterios que determinan la irresecabilidad condiciona una gran variabilidad en la selección de los pacientes y en los resultados.
- *Factores pronósticos*: existen dos escalas aceptadas para estimar cuantitativamente la indicación de una hepatectomía (con variables disponibles en el preoperatorio) y son las de Nordlinger y Fong (Tabla I). Ambas consideran también la presencia

TABLA I
CRITERIOS PRONÓSTICOS DE EVOLUCIÓN TRAS LA HEPATECTOMÍA

	<i>Nordlinger</i>	<i>Fong</i>
Edad	> 60 años	---
T	Afectación serosa	---
CEA	----	> 200
Número de metástasis	> 4 lesiones	Afectación bilateral
Tamaño del tumor más grande	> 5 cm	> 5 cm
Tiempo hasta enfermedad hepática	> 2 años	> 12 meses
N	N+	N+
Enfermedad extrahepática	----	Presente
<i>Valoración post</i>		
Márgenes positivos posterior a la intervención	> 1 cm	Positivo
<i>Valoración</i>	Bajo riesgo: 0-2 factores (SV a 2 años, 79 %) Riesgo intermedio: 3-4 factores (SV a 2 años, 60 %) Alto riesgo: 5-7 factores (SV a 2 años, 43 %)	Buen pronóstico con 1-2 criterios. Si > 2 criterios: considerar tratamiento experimental en adyuvancia

- de margen afecto (que a diferencia de los otros criterios, solo se puede establecer de manera posoperatoria). Aunque su predictibilidad se estableció en la era previa a la administración de tratamientos antes de la cirugía, ambas se siguen utilizando en la toma de decisiones a la hora de establecer una indicación quirúrgica. Un metaanálisis que revisa los estudios publicados entre 1999 y 2010, cuando la práctica de hacer tratamiento preoperatorio estaba ya asentada, confirma que los factores pronósticos se mantienen en general, a saber: afectación ganglionar locoregional, nivel de CEA, número de metástasis hepáticas (> 1), tamaño de la lesión de mayor tamaño (> 3 cm), grado de diferenciación, enfermedad extrahepática, margen positivo (4). Más recientemente se han sugerido como valores de corte: para el tamaño de la metástasis, 2,95 cm; para el número de metástasis 1,5 y para el CEA 6,5 (5). Además, hay que considerar que, en cuanto a morbimortalidad, los riesgos de la hepatectomía aumentan en caso de hígados con patología previa o esteatóticos, en caso de que se precisen grandes resecciones o cuando se precisa una maniobra de Pringle (clampaje del hilio hepático) prolongada durante el procedimiento.
- *Neoadyuvancia*: estrictamente el concepto de neoadyuvancia se aplica, como hemos dicho anteriormente, para la enfermedad resecable. Los objetivos en caso de neoadyuvancia deben ser mejorar la supervivencia o conseguir otro tipo de ganancias (en otras enfermedades como los sarcomas, la preservación de miembro, por ejemplo).
 - *Conversión*: el tratamiento de conversión es el que consigue hacer resecable la enfermedad previamente definida como irresecable o potencialmente resecable. Esto se consigue en un 13-15 % de los pacientes (6,7).

El momento de la progresión depende del intervalo con el que se hagan las evaluaciones y, por otra parte, el diagnóstico de progresión no siempre es reproducible entre distintos observadores.

- *Tasa de respuestas (RR)*: en el contexto del tratamiento de conversión esta variable cobra una especial importancia, puesto que de ella puede depender que la enfermedad hepática llegue a ser resecable. La tasa de respuestas está definida en los criterios RECIST y existe un consenso, por tanto, para evaluarla de forma homogénea.
- *Respuesta completa patológica (RCp)*: esta variable, a diferencia de las anteriores, solo puede ser evaluada tras la cirugía de las metástasis hepáticas (8). La valoración de otros cambios morfológicos diferentes al cambio de tamaño, en las imágenes del TAC, podría ser un mejor predictor de RCp que los criterios RECIST, cuando el tratamiento incluye antiangiogénicos (9).
- *Supervivencia libre de progresión hepática (SLPh)*: es una variable que indica fundamentalmente la eficacia del control de las técnicas locales y aunque puede tener interés en ese contexto y como variable secundaria, no suele reivindicarse en la eficacia de los tratamientos.
- *Profundidad de la respuesta (Depth of Response [DoR])*: se propuso en 2013 con el uso de medicamentos con actividad anti-EGFR, como una variable continua que evitaría la categorización en progresión/no progresión. Se ha visto asociación de la DoR con SLP y SG en algunos estudios, lo que no implica que sea una variable subrogada validada (10).
- *Reducción tumoral precoz (Early Tumour Shrinkage [ETS])*: se definió como la anterior, en los ensayos clínicos que incluían fármacos con actividad anti-EGFR. Ambas se incluyeron en la evaluación de los estudios tras la conclusión de los mismos y carecen de umbral definido.

VARIABLES DE RESULTADO EN LOS ENSAYOS

Conviene recordar cuáles son los objetivos reales que perseguimos en cada escenario. Si bien, el objetivo fundamental es sin lugar a dudas, la supervivencia global en cualquier tratamiento oncológico, en el escenario del tratamiento preoperatorio podría ser alcanzar la cirugía, el porcentaje de cirugías radicales (R0) o incluso las respuestas completas patológicas (RCp).

- *Supervivencia global (SG)*: es la variable de resultado más indiscutible. Se trata de una variable de las que se denominan “duras” porque está perfectamente definida y representa un momento en el tiempo que es indiscutible, el de la muerte.
- *Supervivencia libre de progresión (SLP)*: aunque en cáncer de colon se considera una variable subrogada validada, no está exenta de críticas.

VALORACIÓN PREVIA A LA TOMA DE DECISIONES

Se debe valorar la historia clínica del paciente, datos de la anamnesis (no hay que olvidar que el ECOG y el síndrome constitucional siguen considerándose factores pronósticos y predictivos de primer orden en todas las situaciones), la localización del tumor primario, datos de la anatomía patológica (el pronóstico conferido por un tumor indiferenciado o mucinoso puede tener implicaciones en la toma de decisiones), la analítica completa con marcadores tumorales (la fosfatasa alcalina, LDH, proteína C reactiva, el índice neutrófilos/linfocitos y los marcadores tumorales podrían ser informativos) (11). En el caso de que se disponga de una anatomía patológica del tumor primario, también debe tenerse en consi-

deración ya que la presencia de ganglios locorreionales afectados es uno de los factores pronósticos más consistentes (tal y como hemos visto con las escalas de Fong y Nordlinger).

La tomografía axial computarizada (TAC) con contraste es la técnica de imagen más utilizada, con una sensibilidad que está en torno al 93 % y una especificidad de casi el 100 %. La reconstrucción hepática tridimensional no agrega valor diagnóstico, pero es de ayuda en la planificación quirúrgica y en la predicción del RHF. Sin embargo, cuando se trata de valorar las metástasis hepáticas tras la administración de quimioterapia, la RM tiene una sensibilidad superior (12). En la actualidad, no se aconseja el uso de PET de forma indiscriminada en la estadificación de la enfermedad resecable. Del mismo modo, la biopsia hepática percutánea rara vez está indicada. En los casos de cáncer de recto, sí se debe incluir una RM pélvica si el tumor primario está presente.

También puede ser relevante considerar la localización del tumor primario en la toma de decisiones de pacientes complejos, ya que los tumores localizados en colon derecho confieren peor pronóstico al paciente (13). La presencia de mutaciones en KRAS es pronóstica de una peor evolución en los pacientes que reciben una hepatectomía (14). Aunque las mutaciones de BRAF son poco frecuentes entre los pacientes seleccionados para cirugía, estos también tienen peor pronóstico. Sin embargo, no se debe desestimar la cirugía radical con ese único criterio y menos si el tumor primario era N0 y el CEA es < 200 (15).

COMITÉS MULTIDISCIPLINARES

Los pacientes con metástasis hepáticas de CCR deben discutirse en comité multidisciplinar antes de tomar una primera decisión terapéutica. El comité debe tener entre sus miembros un cirujano hepático y un radiólogo vascular expertos (además de los componentes habituales de otros comités) (16), que deben estar presentes en la discusión y participar activamente. El comité puede establecer la recomendación de pruebas diagnósticas adicionales. Tras la evaluación del caso, debe establecerse una valoración de resecabilidad. Se deben clasificar como: a) resecables; b) potencialmente resecables o convertibles; e c) irresecables.

El problema es que esta clasificación se basa en criterios no reproducibles y que en consecuencia podría ser diferente en función de los centros o la experiencia de los cirujanos presentes en el comité.

NEOADYUVANCIA

El uso indiscriminado de quimioterapia con intención neoadyuvante en el tratamiento del cáncer colorrectal con metástasis hepáticas resecables es controvertido.

El ensayo EORTC 40983 (EPOC) evaluó el papel de la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX4 en pacientes con metástasis hepáticas resecables (17). El objetivo primario del ensayo fue la SLP. El tratamiento perioperatorio consiguió mejorar la SLP a 3 años, de 33,2 % a 42,4 % ($p = 0,025$), pero solo en el análisis por protocolo y no en el análisis por intención de tratar, que es el más apropiado para este tipo de ensayo porque preserva el beneficio de la aleatorización y se aproxima a las condiciones de vida real. Esta aproximación perioperatoria no ha mejorado la SG de forma estadísticamente significativa en el seguimiento a 8,5 años (52,4 % para el brazo experimental y 48,3 % para el brazo de cirugía) (18). Cabe recordar que la población incluida en este ensayo se componía mayoritariamente de pacientes con enfermedad metacrónica y oligometastásica. El hecho de que los resultados de este estudio se usen tanto para justificar la neoadyuvancia como para rechazarla refleja la debilidad de los mismos.

Un segundo ensayo clínico (New EPOC) exploró el papel del tratamiento perioperatorio en pacientes con enfermedad resecable (aunque en este caso, también se incluían pacientes con enfermedad “subóptimamente resecable”) en el Reino Unido. El ensayo evaluaba la adición de cetuximab en la población de tumores KRAS nativos (que era el estado del conocimiento en el momento del diseño del estudio). De forma absolutamente inesperada, la evolución fue significativamente peor para el brazo experimental con SLP 15,5 m vs. 22,2 m y SG 55,4 m vs. 81 m (19).

Se está llevando a cabo un nuevo ensayo en Holanda (CHARISMA) con quimioterapia (XELOX) en pacientes con enfermedad resecable, pero en este caso la selección de los pacientes requerirá que tengan criterios de alto riesgo. El objetivo primario de este ensayo es la SG. Además, se esperan los resultados del ensayo PERIMAX que compara el estándar perioperatorio (FOLFOX) con FOLFOXIRI + bevacizumab. A la espera de los resultados de esos ensayos, no se reconoce papel en el momento actual para los anticuerpos monoclonales en neoadyuvancia. La tabla II recoge el posicionamiento de algunas sociedades con respecto a la neoadyuvancia (20).

TRATAMIENTO DE CONVERSIÓN

En el caso de enfermedad potencialmente resecable, la intención es reducir el tamaño de las metástasis con el fin de permitir una cirugía radical, bien por aumentar el futuro remanente hepático, bien por separar las lesiones de estructuras vasculares. En este caso se aconseja utilizar el tratamiento más activo, pero lo cierto es que no se ha podido recomendar ningún esquema concreto. En ese sentido se ha sugerido que la adición de anticuerpos al doblete o incluso al triplete

TABLA II
RECOMENDACIONES ACERCA DEL USO DE TRATAMIENTO NEOADYUVANTE EN CÁNCER COLORRECTAL CON METÁSTASIS HEPÁTICAS

<i>Organismo</i>	<i>Año</i>	<i>Recomendación</i>
ESMO (2)	2016	En caso de enfermedad claramente resecable con criterios pronósticos favorables, la cirugía de entrada está justificada y se puede evitar el tratamiento perioperatorio En los pacientes con enfermedad técnicamente resecable, pero pronóstico desfavorable, se recomienda tratamiento perioperatorio. Esta categoría incluye las metástasis sincrónicas
SEOM (20)	2020	El tratamiento neoadyuvante podría proporcionar algún beneficio a los pacientes de alto riesgo
NCCN	2022	En caso de enfermedad sincrónica resecable, se pueden considerar 2-3 meses con CAPOX, FOLFOX, FOLFIRI o FOLFIRINOX seguido por cirugía del hígado y del tumor primario (en el orden que se considere) Se puede plantear tratamiento con nivolumab ± ipilimumab o pembrolizumab en el caso de enfermedad con inestabilidad genética (MSI-H) En caso de enfermedad metacrónica resecable, se recomienda resección, aunque se puede considerar el tratamiento neoadyuvante

de quimioterapia podría ser la combinación ideal para conseguir la máxima respuesta (2). No existe ningún ensayo clínico randomizado específicamente en esta población. Hay que tener en cuenta que la consideración de “potencialmente resecable” depende mucho del evaluador y el consenso no siempre se puede alcanzar. En cualquier caso, en esta población se aconseja reevaluar la resecabilidad cada dos meses. Se ha sugerido que las variables que afectan al tamaño tumoral (RR, DoR, ETS) predicen el resultado de los tratamientos de conversión (21).

En el caso de enfermedad hepática irresecable la decisión es más fácil ya que se administra el tratamiento estándar para la primera línea de enfermedad metastásica, puesto que no se debe perseguir la resecabilidad. Sin embargo, entre un 7 y un 69 % de los pacientes considerados como irresecables experimentan una respuesta, suficiente como para realizar cirugía con intención radical (Tabla III). Esa cirugía consigue un 23 % de supervivientes a 10 años (22). Los ensayos realizados son muy heterogéneos y en todos ellos se adivina la dificultad para conseguir un consenso en términos de resecabilidad (23-30) (Tabla III). La conversión a resecable se estudió de forma específica en el estudio FIRE-3 (que incluyó pacientes con enfermedad extrahepática), siendo factores pronósticos desfavorables la fosfatasa alcalina y la mutación en BRAF. La reducción tumoral precoz y la profundidad de la respuesta predijeron el éxito del tratamiento de conversión (31). Aunque un 35 % de pacientes experimentaron criterios de conversión, solo el 12 % llegaron a operarse.

Merece la pena detenerse en un ensayo fase II randomizado, recientemente publicado, de pacientes con enfermedad irresecable localizada solo en hígado, en el que se comparó la estrategia con dobles frente a triples con biológicos. No hubo diferencias estadísticamente significativas ni en tasa de resección ni en supervivencia. Cabe destacar que en ambos brazos la mediana de supervivencia fue superior a los 40 meses, pese a que se incluyó población con mutación en RAS (30).

RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA Y TOXICIDAD ASOCIADA

RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

Cuando se trata de evaluar la respuesta del tumor a través de la imagen hay que hacer referencia a los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), que son el estándar de evaluación en los ensayos clínicos. Se han reivindicado los criterios modificados mRECIST, porque permiten predecir con mayor fiabilidad las respuestas patológicas (9). Sin embargo, aunque esa predicción es importante en términos de pronóstico a largo plazo, no lo sería tanto para modificar la indicación de la cirugía, ya que esta se basa sobre todo en la respuesta morfológica. Aunque la respuesta al tratamiento se evalúa con TAC, se aconseja realizar una RM antes de la cirugía. Eso es debido a que la RM tiene más sensibilidad que el TAC para identificar metástasis después del tratamiento con quimioterapia (9 vs. 82 %) (12).

TABLA III
TASAS DE CONVERSIÓN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD LOCALIZADA EN HÍGADO. ENSAYOS RANDOMIZADOS

Estudio	Combinación	Pacientes	RR %	Tasas de resección	SG
CELM (2010) (24)	FOLFOX6- CET (vs. FOLFIRI-CET)	61 / 62	68 % / 57 %	53 % / 49 %	36,1 / 41,6 m
Ye (Asia) (2013) (25)	FOLFIRI/FOLFOX ± CETUXIMAB	70/ 68	57 % / 29 %	27 % / 10 %	30,9 / 21 m
OLIVIA (2015) (26)	FOLFOXIRI-BEVA (vs. FOLFOX- BEVA)	73/ 82	81 % / 62 %	61 % / 49 %	NC / 32,2 m
PLANET (2017) (27)	FOLFOX-PANI (vs. FOLFIRI-PANI)	27 / 26	78 % / 73 %	37 % / 69 %	39 / 49 m
ATOM (2019) (28)	FOLFOX-CET (vs. FOLFOX-BEV)	59/57	85 % / 68 %	49 % / 56 %	NC / 30,4 m
BECOME (2020) (29)	FOLFOX-BEVA (vs. FOLFOX)	121/ 120	55 % / 37 %	23 % / 7 %	25,7 / 20,5 m
METHEP-2 (2022) (30)	FOLFOX/FOLFIRI + BEVA/CET (vs. FOLFIRINOX + BEVA/CET)	126/130	50,4 % / 57,4 %	48,4 % / 56,9 %	40,4 / 43,4 m

TOXICIDAD ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA

El ensayo de la EORTC 40983, reveló que la quimioterapia neoadyuvante incrementaba de forma significativa las complicaciones posquirúrgicas (25 % vs. 16 %, $p = 0,04$). En general se reconocen dos grandes categorías de daño hepático asociado a la quimioterapia, que cobran especial importancia porque pueden impactar en el manejo preoperatorio si se identifican precozmente.

- *Esteatohepatitis*: el hígado graso no alcohólico afecta al 58-74 % de la población con IMC > 30 kg/ m² y los hepatocitos esteatósicos son más vulnerables al daño subsiguiente, que es la esteatohepatitis, que se considera una toxicidad preocupante porque aumenta la mortalidad posoperatoria. Es una hepatitis caracterizada por esteatosis (acumulación de vacuolas grasas dentro del citoplasma hepatocitario) con inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos, hialina (Mallory) y fibrosis pericelular. Cuando la esteatohepatitis no alcohólica (*non alcoholic steatohepatitis*, NASH) es secundaria a quimioterapia se conoce también con las siglas CASH (*chemotherapy associated steatohepatitis*). Se ha puesto en relación con el irinotecán y con el IMC elevado, pero lo cierto es que la mayor parte de información al respecto procede de series retrospectivas y no se considera una evidencia definitiva.
- *Síndrome de obstrucción sinusoidal*: desorden vascular que comprende dilatación y congestión sinusoidal, fibrosis perisinusoidal, trombosis y fi-

brosis de las venas centrolobulillares y necrosis hepatocelular. Cursa clínicamente con hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia e insuficiencia hepática. Se ha puesto en relación con el oxaliplatino. La cifra de plaquetas y el tamaño del bazo pueden resultar informativos para sospechar la obstrucción sinusoidal. Algunos autores proponen realizar una biopsia preoperatoria en caso de sospecha y valorar la embolización portal preoperatoria.

PATRONES HISTOLÓGICOS TRAS LA QUIMIOTERAPIA

Los patrones de crecimiento histopatológicos describen distintos fenotipos de crecimiento tumoral en la zona de transición entre el parénquima hepático preexistente y las metástasis hepáticas. Tienen valor pronóstico tras la cirugía de las metástasis. El patrón de crecimiento desmoplásico parece asociarse con un mejor pronóstico. En un estudio retrospectivo en el que se analizaron las metástasis resecaadas del ensayo de la EORTC se vio una asociación significativa entre el patrón desmoplásico y el antecedente de quimioterapia (32).

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y TIEMPO HASTA LA CIRUGÍA

La duración del periodo de la neoadyuvancia ha sido variable en los diferentes estudios, entre 6 y 10 ciclos en el periodo preoperatorio. La administración de más

de 12 semanas de quimioterapia y/o un intervalo de menos de 4 semanas entre el tratamiento y la cirugía se asoció con más complicaciones posoperatorias, tasas de reintervención y estancia hospitalaria (33). Además, se ha sugerido que una mayor duración del tratamiento neoadyuvante no mejora las tasas de respuesta completa patológica, pero aumenta el riesgo de complicaciones (34).

Sin embargo, no se ha combinado de forma prospectiva con la quimioterapia neoadyuvante con el fin de incrementar la resecabilidad. No obstante, su integración en la estrategia terapéutica del paciente con cáncer colorrectal y metástasis de difícil localización parece justificada.

TRATAMIENTOS COMBINADOS Y SECUENCIAS

TRATAMIENTO COMBINADO

- *Embolización portal*: se utiliza esta técnica cuando se prevé que el RHF va a ser insuficiente. Ese cálculo se realiza a través de la volumetría por TAC. Es importante recordar que en el caso de que haya esteatosis hepática o haya habido una exposición importante a la quimioterapia, se debe dejar un 30 % del volumen hepático, en lugar del 20 % que se acepta en el caso de que se opere un hígado sano y no expuesto previamente a esa toxicidad. En el supuesto de que el hígado que se vaya a operar sea cirrótico hay que aumentarlo a 40 %.
- En el caso de que el RHF sea insuficiente, se puede forzar la hipertrofia con la embolización de la vena porta. Parece que la quimioterapia no impide la hipertrofia subsiguiente (35).
- *Radiofrecuencia*: un ensayo, que incluía pacientes con enfermedad metastásica únicamente hepática con menos de 10 lesiones, comparaba el tratamiento con quimioterapia frente a quimioterapia con la adición de un tratamiento agresivo consistente en cirugía y/o ablación por radiofrecuencia. El ensayo hubo de modificar su diseño por dificultades en el reclutamiento, pero sorprendió al comunicar sus resultados con una ventaja llamativa en supervivencia para el brazo experimental. SG 45,6 (IC 95 % 30,3-67,8 m) vs. 40,5 m (95 % 27,5-47,7 m) (36).

Radioterapia interna selectiva (RIS)

A pesar de las expectativas iniciales, el uso de RIS no consiguió mejorar los resultados de los pacientes con enfermedad hepática irreseccable, por lo que no se aconseja su uso en primera línea (37).

SBRT

Stereotactic body radiation therapy (SBRT) está alcanzando una creciente implantación en nuestro medio.

SECUENCIAS

Durante años hemos asistido a grandes controversias con respecto a si la cirugía debe hacerse en uno o dos tiempos o cuál es la mejor secuencia que se puede ofrecer en los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas. Aunque la controversia no se ha resuelto de forma definitiva, un metaanálisis de 12 081 casos mostró resultados comparables para la cirugía sincrónica y la secuencial sin diferencias en complicaciones ni en supervivencia a 5 años (38). En cuanto a la mejor secuencia de cirugías, una revisión de 7 360 casos del registro LiverMetSurvey, en el que cabe destacar que los casos se registran de forma prospectiva (lo que elimina algunos sesgos de selección), revela que la estrategia de operar primero el hígado (estrategia inversa) es especialmente beneficiosa en los casos con afectación bilobar múltiple (39). Además, parece que en los casos en que se opera primero el hígado es más probable que no se finalice el tratamiento completo propuesto (40). Merece la pena mencionar la técnica ALPPS (*Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy*) que sigue siendo muy controvertida por los riesgos que implica. Esta técnica busca una hipertrofia máxima en el caso de que el problema sea el RHF (41).

ESCENARIOS ESPECIALES

¿QUÉ HACER EN PACIENTES CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES?

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de este grupo de pacientes. Debido a los defectos en la reparación de los errores de apareamiento, estos tumores acumulan una elevada carga mutacional que crea abundantes neoantígenos propios del tumor. La inmunoterapia se ha mostrado claramente superior a la quimioterapia en el tratamiento de la enfermedad metastásica con intención paliativa (42), pero no se ha estudiado todavía de manera apropiada en el escenario de la neoadyuvancia en los estadios IV. Sin embargo, se ha estudiado el doble bloqueo (nivolumab + ipilimumab) en la neoadyuvancia del cáncer de colon localizado operable, en una cohorte de 40 pacientes encontrando un 60 % de RCp en los pacientes con MSI, y con algún grado de respuesta patológica en todos ellos (43).

METÁSTASIS HEPÁTICAS QUE DESAPARECEN CON EL TRATAMIENTO

Es un fenómeno que se asocia con la eficacia de los tratamientos y que supone un reto en el manejo de la enfermedad. Las lesiones con mayor riesgo de desaparecer son las menores de 2 cm y aquellas que asientan en el espesor del parénquima hepático. La respuesta completa radiológica no implica curación y cabe esperar el recrecimiento de la lesión si no se reseca la zona donde estaba. Pero es interesante saber que un 20 % de esas lesiones que desaparecen lo hacen durante periodos prolongados.

Para identificar las lesiones durante la cirugía se puede recurrir al uso de la ecografía intraoperatoria con contraste, que alcanza una sensibilidad del 99 %. Para permitir la identificación de la localización inicial en caso de que desaparezcan, se puede recurrir a la colocación de marcadores fiduciales antes de iniciar el tratamiento o incluso a la cirugía de entrada.

CÁNCER DE RECTO

Las metástasis hepáticas de cáncer de recto suponen un reto especial cuando se presentan de forma sincrónica por la necesidad de añadir radioterapia en la estrategia terapéutica, dado el papel tan relevante que esta tiene en la evolución del cáncer de recto. La mayor aceptación en nuestro medio de la radioterapia de ciclo corto, así como la integración de la neoadyuvancia total (tras la publicación de los ensayos clínicos randomizados) podrían facilitar la toma de decisiones (44).

METÁSTASIS SINCRÓNICAS EN OTRAS LOCALIZACIONES

No son infrecuentes los pacientes que llegan a operarse de metástasis hepáticas y otras localizaciones metastásicas, especialmente pulmonares y peritoneales. Aunque las posibilidades de curación disminuyen al aumentar el número de localizaciones, es posible que se consiga un cierto beneficio de estas cirugías y en general se recomiendan, siempre y cuando sea posible conseguir una RO.

METÁSTASIS METACRÓNICAS

En el caso de metástasis metacrónicas, la administración de quimioterapia en caso de enfermedad resecable está en entredicho. Merece especial consideración el hecho de que estos pacientes habrían recibido con frecuencia tratamientos previos con oxaliplatino, lo que limita la posibilidad de administrarlo de nuevo en caso de neuropatía residual. Aunque tradicionalmente se han considerado de mejor pronóstico que las metástasis sincrónicas, actualmente se cuestiona esta afirmación (3).

PACIENTE ANCIANO

El número de pacientes ancianos con metástasis hepáticas se ha incrementado al aumentar la esperanza de vida. En estos casos, la edad avanzada puede ser un elemento distorsionador en la toma de decisiones. La valoración geriátrica integral puede ayudar a estimar los riesgos de manera apropiada. Se ha demostrado que el riesgo de mortalidad se incrementa para los mayores de 70 años de edad, pero es considerablemente superior para los mayores de 75 años. En esos pacientes, la toma de decisiones debe ser cuidadosa, integrando la valoración de comorbilidad y otros factores pronósticos (45).

PREHABILITACIÓN

Las estrategias de prehabilitación que incluyen ejercicio antes de la cirugía (idealmente combinadas con soporte nutricional y psicológico) podrían tener un impacto en la recuperación, las complicaciones e incluso la estancia hospitalaria (46). El periodo de la neoadyuvancia constituye un escenario óptimo para poner en marcha estas estrategias.

SEGUIMIENTO

Hasta el 75 % de los pacientes operados recaerán y la mayor parte de ellos lo hará en el hígado. Se considera que el seguimiento de los pacientes que alcanzan una situación de no evidencia de enfermedad tras la hepatectomía debe prolongarse diez años para que puedan considerarse curados (47).

CONCLUSIONES

El impacto de la cirugía de las metástasis hepáticas secundarias a cáncer colorrectal en la supervivencia de los pacientes está fuera de toda duda. Sin embargo, no está claro cuál es el impacto de la quimioterapia en el caso de que la enfermedad sea resecable. En general, se recomienda administrarla cuando la enfermedad se presente con datos de mal pronóstico (metástasis sincrónicas, número de metástasis, tamaño, marcador elevado, etc.). Si la enfermedad esté en el límite de la resecabilidad, entonces la indicación de tratamiento con la intención de hacerla resecable es absoluta. En el caso de enfermedad potencialmente resecable, se contempla la adición de anticuerpos monoclonales con el fin de mejorar los resultados. En ambos casos, el tratamiento se debe restringir en duración a lo estrictamente necesario y dejar pasar un tiempo superior a cuatro semanas entre la última administración de quimioterapia y la cirugía. El equipo multidisciplinar valorará la secuencia de los procedimientos quirúrgicos en caso de enfermedad sincrónica.

CORRESPONDENCIA:

Ana Ruiz Casado
Departamento de Oncología Médica
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda
C/ Joaquín Rodrigo, 1
28222 Majadahonda, Madrid
e-mail: arcasado@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Siebenhüner AR, Güller U, Warschkow R. Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. *BMC Cancer* 2020;20(1):246. DOI: 10.1186/s12885-020-6710-1
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, 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
3. Wisneski AD, Jin C, Huang CY, et al. Synchronous Versus Metachronous Colorectal Liver Metastasis Yields Similar Survival in Modern Era. *J Surg Res* 2020;256:476-85. DOI: 10.1016/j.jss.2020.06.038
4. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, 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
5. Kamphues C, Andreatos N, Kruppa J, et al. The optimal cut-off values for tumor size, number of lesions, and CEA levels in patients with surgically treated colorectal cancer liver metastases: An international, multi-institutional study. *J Surg Oncol* 2021;123(4):939-48. DOI: 10.1002/jso.26361
6. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644-57; discussion 657-8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6
7. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928
8. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-51. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5299
9. Vera R, Gómez ML, Ayuso JR, et al. Correlation of RECIST, Computed Tomography Morphological Response, and Pathological Regression in Hepatic Metastasis Secondary to Colorectal Cancer: The AVAMET Study. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):E2259. DOI: 10.3390/cancers12082259
10. Xie X, Li X, Yao W. A narrative review: depth of response as a predictor of the long-term outcomes for solid tumors. *Transl Cancer Res* 2021;10(2):1119-30. DOI: 10.21037/tcr-20-2547
11. Loosen SH, Roderburg C, Alizai PH, et al. Comparative Analysis of Circulating Biomarkers for Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11):1999. DOI: 10.3390/diagnostics11111999
12. Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *Br J Cancer* 2014;111(4):667-73. DOI: 10.1038/bjc.2014.351
13. McCracken EK, Samsa GP, Fisher DA, et al. Prognostic significance of primary tumor sidedness in patients undergoing liver resection for metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)* 2019;21(12):1667-75. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.03.365
14. Yan XL, Wang K, Bao Q, et al. Prognostic value of the combination of primary tumor location and RAS mutational status on patients with colorectal liver metastasis undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol* [Published online February 16, 2022]. DOI: 10.1002/jso.26816
15. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg* 2020;271(1):147-54. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002968
16. Hellingman T, de Swart ME, Joosten JJA, et al. The value of a dedicated multidisciplinary expert panel to assess treatment strategy in patients suffering from colorectal cancer liver metastases. *Surg Oncol* 2020;35:412-17. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.09.024
17. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9
18. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
19. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):398-411. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3
20. Vera R, González-Flores E, Rubio C, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol* 2020;22(5):647-62. DOI: 10.1007/s12094-019-02182-z
21. Sartore-Bianchi A, García-Alfonso P, Geissler M, et al. Relationships Between Köhne Category/Baseline Tumor Load and Early Tumor Shrinkage, Depth of Response, and Outcomes in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2021;20(4):305-13. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.05.007
22. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829-35. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9273
23. Bolhuis K, Kos M, van Oijen MGH, et al. Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020;141:225-38. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.037
24. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25(5):1018-25. DOI: 10.1093/annonc/mdu088
25. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308
26. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):702-8. DOI: 10.1093/annonc/mdu580
27. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017;81:191-202. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024
28. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, et al. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer* 2019;121(3):222-9. DOI: 10.1038/s41416-019-0518-2

29. Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(27):3175-84. DOI: 10.1200/JCO.20.00174
30. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, et al. Chemotherapy (doublet or triplet) plus targeted therapy by RAS status as conversion therapy in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases. The UNICANCER PRODIGE-14 randomised clinical trial. *Br J Cancer* [Published online January 6, 2022]. DOI: 10.1038/s41416-021-01644-y
31. Modest DP, Heinemann V, Folprecht G, et al. Factors That Influence Conversion to Resectability and Survival After Resection of Metastases in RAS WT Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): Analysis of FIRE-3- AIOKRK0306. *Ann Surg Oncol* 2020;27(7):2389-401. DOI: 10.1245/s10434-020-08219-w
32. Nierop PM, Höppener DJ, Buisman FE, et al. Preoperative systemic chemotherapy alters the histopathological growth patterns of colorectal liver metastases. *J Pathol Clin Res* 2022;8(1):48-64. DOI: 10.1002/cjp2.235
33. Welsh FKS, Tilney HS, Tekkis PP, et al. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer* 2007;96(7):1037-42. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603670
34. Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2010;17(11):2870-6. DOI: 10.1245/s10434-010-1166-1
35. Simoneau E, Alanazi R, Alshenaifi J, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not impair liver regeneration following hepatectomy or portal vein embolization for colorectal cancer liver metastases. *J Surg Oncol* 2016;113(4):449-55. DOI: 10.1002/jso.24139
36. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9). DOI: 10.1093/jnci/djx015
37. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOX-FIRE, SIFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1159-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30457-6
38. Hajibandeh S, Hajibandeh S, Sultana A, et al. Simultaneous versus staged colorectal and hepatic resections for colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: a meta-analysis of outcomes and clinical characteristics. *Int J Colorectal Dis* 2020;35(9):1629-50. DOI: 10.1007/s00384-020-03694-9
39. Giulianti F, Viganò L, De Rose AM, et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol* 2021;28(13):8198-208. DOI: 10.1245/s10434-021-10220-w
40. Ghiasloo M, Pavlenko D, Verhaeghe M, et al. Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(7):1203-13. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.02.040
41. Petrowsky H, Linecker M, Raptis DA, et al. First Long-term Oncologic Results of the ALPPS Procedure in a Large Cohort of Patients With Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg* 2020;272(5):793-800. DOI: 10.1097/SLA.0000000000004330
42. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
43. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med* 2020;26(4):566-76. DOI: 10.1038/s41591-020-0805-8
44. Liu S, Jiang T, Xiao L, et al. Total Neoadjuvant Therapy (TNT) versus Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oncologist* 2021;26(9):e1555-e1566. DOI: 10.1002/onco.13824
45. van Tuil T, Dhaif AA, Te Riele WW, et al. Systematic Review and Meta-Analysis of Liver Resection for Colorectal Metastases in Elderly Patients. *Dig Surg* 2019;36(2):111-23. DOI: 10.1159/000487274
46. Waterland JL, McCourt O, Edbrooke L, et al. Efficacy of Prehabilitation Including Exercise on Postoperative Outcomes Following Abdominal Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Surg* 2021;8:628848. DOI: 10.3389/fsurg.2021.628848
47. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575-80. DOI: 10.1200/JCO.2007.11.0833

Radiocirugía de las metástasis hepáticas

BLAS DAVID DELGADO LEÓN, ÓSCAR MUÑOZ MUÑOZ, ANA BURGUEÑO CABALLERO,
JOSÉ LUIS LÓPEZ GUERRA

*Hospital Universitario Virgen del Rocío. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC. Universidad de Sevilla.
Oncología Radioterápica. Sevilla*

RESUMEN

El hígado es el segundo sitio más común para la diseminación metastásica del cáncer, con la mayoría de las lesiones hepáticas causadas por cáncer colorrectal, seguido por cánceres de páncreas, mama y pulmón. La resección quirúrgica se considera actualmente el estándar de tratamiento, especialmente para aquellos con metástasis de cáncer colorrectal. La radiocirugía o radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT) es una alternativa de tratamiento local segura y eficaz para las metástasis hepáticas en casos no candidatos a cirugía en la que se aplican altas dosis de radiación en un número limitado de sesiones mientras reduce la radiación a los tejidos sanos adyacentes. Esto permite que sea más eficaz y reduce los efectos secundarios. En el manejo multidisciplinario de las lesiones malignas hepáticas, la SBRT se suma a nuestro arsenal de modalidades de tratamiento local como terapia complementaria o de rescate.

PALABRAS CLAVE: Radiocirugía. Metástasis hepáticas. SBRT. Radioterapia.

INTRODUCCIÓN

El hígado es un sitio común de aparición de metástasis. Estas pueden causar morbilidad significativa con dolor y anorexia, afectando significativamente a la calidad de vida del paciente. Además, una enfermedad hepática extensa puede ocasionar disfunción hepática y empeoramiento del estado funcional, limitando la posibilidad de administrar terapias sistémicas y por tanto aumentar la mortalidad (1).

El tumor primario que con más frecuencia produce metástasis en hígado es el adenocarcinoma colorrec-

ABSTRACT

The liver is the second most common site for metastatic spread of cancer, with the majority of liver lesions caused by colorectal cancer, followed by cancers of the pancreas, breast, and lung. Surgical resection is currently considered the standard of care, especially for those with metastatic colorectal cancer. Radiosurgery or extracranial stereotactic radiotherapy (SBRT) is a safe and effective local treatment alternative for liver metastases in cases not candidates for surgery in which high doses of radiation are delivered in a limited number of sessions while reducing radiation to the adjacent healthy tissues which allows to be more effective and reduces side effects. In the multidisciplinary management of liver malignancies, SBRT adds an alternative option to our arsenal of local treatment modalities for adjuvant or salvage therapy.

KEYWORDS: *Radiosurgery. Liver metastases. SBRT. Radiation therapy.*

tal (CCR) (2). Otras neoplasias como las de pulmón o mama también metastatizan con frecuencia en el hígado.

En general, el tratamiento sistémico suele ser la terapia preferida para la enfermedad metastásica hepática, pero entre el 10-20 % de los pacientes presentan afectación limitada del hígado y pueden optar a tratamiento quirúrgico o terapias focales mínimamente invasivas. Estos tratamientos se administran con el objetivo de aumentar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad y la supervivencia global (3).

La metastasectomía hepática quirúrgica tiene una tasa de supervivencia a los 5 años entre el 50-60 % y

hasta un 20 % pueden lograr una larga supervivencia libre de enfermedad en paciente seleccionados. En el caso de tumores irresecables, ha habido avances en los últimos años, con la combinación de quimioterapia con terapias dirigidas, dando como resultado una duplicación de la supervivencia media de 10 a 20 meses (4). La quimioterapia también se ha utilizado para reducir el tamaño de las lesiones y así permitir una posterior cirugía. Sin embargo, la mayoría de los pacientes no consiguen ser subsidiarios de tratamiento quirúrgico y surgen otros tratamientos como alternativa: radiocirugía (una sola sesión de radiación) o radioterapia corporal estereotáctica (también llamada SBRT [*Stereotactic Body Radiation Therapy*] y que consiste en un número limitado de sesiones radiación a altas dosis), ablación por radiofrecuencia, ablación por microondas, radiomarcados con microesferas, quimioembolización transarterial, crioblación e inyección de alcohol, mostrando beneficio (2).

El papel de la radioterapia (RT) tradicionalmente ha sido el de tratamiento paliativo para los pacientes con metástasis hepáticas dolorosas. Sin embargo, como tratamiento radical de la enfermedad metastásica la radioterapia convencional es un tratamiento ineficaz, ya que la irradiación de grandes áreas del hígado puede producir enfermedad hepática inducida por irradiación. Sin embargo, en las últimas dos décadas, con la aparición de técnicas de tratamiento más sofisticadas de planificación y de verificación por imagen, se ha logrado la administración de dosis más altas de radiación con un número reducido de sesiones a lesiones hepáticas localizadas, sin afectar al hígado sano (5).

¿MEJORA LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA O LA TERAPIA ABLATIVA LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS?

Hay varios estudios retrospectivos que muestran tasas favorables de supervivencia a los 5 años del 25 % al 47 % en pacientes tratados con resección quirúrgica de lesiones hepáticas con primario CCR. Sin embargo, no existen estudios aleatorizados que comparen la resección con la no resección en paciente potencialmente resecables (6,7).

Se han identificado múltiples criterios pronósticos relacionados con la supervivencia, como la edad, el número de lesiones, tamaño de las mismas, lesiones satélite, márgenes quirúrgicos, enfermedad extrahepática, niveles de antígeno carcinoembrionario, estadio del tumor primario e intervalo libre de enfermedad entre la resección del tumor primario y la aparición de metástasis (8).

La resección quirúrgica de metástasis hepáticas en pacientes sin CCR puede ser considerado en casos seleccionados. En un estudio retrospectivo francés multicéntrico analizó 1 452 pacientes sin CCR con metástasis hepáticas. Las neoplasias primarias más frecuentes fue-

ron de mama, gastrointestinal y urológicos. Las tasas de supervivencia a 5 y 10 años fueron de 36 % y 23 %, respectivamente, teniendo el cáncer de mama la mejor supervivencia y el melanoma y el carcinoma de células escamosas la peor supervivencia. También se ha observado una supervivencia favorable en resecciones hepáticas de tumores neuroendocrinos (9).

¿QUÉ CRITERIOS DE VALORACIÓN DEBEN TENERSE EN CUENTA PARA LOS ENSAYOS CLÍNICOS DE RT PARA METÁSTASIS HEPÁTICAS?

El control de los síntomas y la calidad de vida son considerados los criterios más importantes utilizados en RT paliativa. Sin embargo, deben considerarse otros criterios de valoración en el caso de que la RT se emplee como terapia ablativa, ya que el objetivo sería mejorar la supervivencia y no solo aliviar los síntomas.

En pacientes que se utiliza la SBRT con fin ablativo, generalmente se encuentra en un grupo pronóstico relativamente bueno, con una expectativa de supervivencia más larga y, por lo general sin síntomas locales de las metástasis. Por tanto, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión son criterios de valoración primarios para estos pacientes, siendo la calidad de vida un criterio secundario.

En el escenario de la RT paliativa, los criterios primarios son los de control de síntomas y calidad de vida a corto plazo (3).

SIMULACIÓN, DELIMITACIÓN DE VOLÚMENES Y PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON RT

El desarrollo y los avances tecnológicos de los factores de planificación (como la planificación, inmovilización, imagen guiada, etc.) han permitido una reducción en los márgenes de incertidumbre del volumen de planificación (PTV) requerido lo que puede facilitar el aumento de la dosis en determinadas localizaciones. La escalada de dosis de radiación se ha asociado con un mejor control local y supervivencia en series descritas (10).

Cuando se desarrollaron por primera vez, los marcos corporales de inmovilización estereotáctica fueron un componente clave de SBRT para ayudar en el posicionamiento del paciente en el momento del tratamiento. Más recientemente, las imágenes adquiridas en el momento de la administración de la radiación, o la radioterapia guiada por imágenes (IGRT) (11), están disponibles para que el tratamiento de radiación pueda enfocarse directamente en el tumor en su posición cada día, lo que hace que el componente de los marcos estereotácticos sea menos esencial. Como el hígado puede moverse sustancialmente debido a la respiración, durante la SBRT

se utilizan diferentes técnicas como la inmovilización del hígado con compresión abdominal o contención de la respiración, el paso del haz a una fase del ciclo respiratorio o el seguimiento del tumor con radiación que logran reducir el volumen de tejido sano irradiado.

INMOVILIZACIÓN

Básicamente, existen 3 tipos de contención utilizados para la SBRT hepática:

- *Contenciones genéricas*, no diferentes de las que se utilizan para la RT convencional (12); pueden ser menos precisas y menos reproducibles.
- *Contenciones personalizadas no invasivas*, como contenciones posteriores basadas en vacío (13). Los dispositivos de inmovilización personalizados son muy recomendables para minimizar el movimiento intrafraccional debido al movimiento del paciente.
- *Contenciones estereotácticas*, generalmente basadas en vacío “cuerpo entero” (14,15) pueden ser más difíciles de usar y pueden reducir la tolerancia del paciente al tratamiento, especialmente si se esperan fracciones largas.

CONTROL RESPIRATORIO

Hay 5 estrategias para el manejo del movimiento en este entorno, como se describe por Wolthaus y cols. (17).

- La primera es tratar a los pacientes en respiración libre, pero sin conocimiento específico del movimiento respiratorio, con márgenes teniendo en cuenta el movimiento respiratorio del objetivo. Esto da como resultado grandes volúmenes irradiados, ya que los márgenes deben adaptarse para abarcar en gran medida este movimiento sin saberlo realmente.
- El segundo es tratar con volumen objetivo interno (ITV), que es el volumen del tumor en todas las fases respiratorias más márgenes de configuración adicionales. Esta estrategia requiere una evaluación del movimiento del tumor y su reproducibilidad en el tiempo por diferentes medios (CT4D, PET-CT4D, adquisición de fases de inhalación y exhalación, etc.).
- La tercera es conseguir una reducción de la ITV por bloqueo respiratorio o compresión abdominal. La compresión abdominal es ampliamente utilizada en la SBRT hepática (14,15,18-24).
- Otra forma de reducir la ITV es identificar todas las fases respiratorias como en el tratamiento base ITV, pero elegir las fases para el tratamiento, ya sea los más reproducibles o los de mínimo movimiento. Esto requiere poder identificar las fases

durante la planificación y el tratamiento; y conseguir detener la irradiación fuera de estas fases.

- La última estrategia es identificar una posición media ponderada en el tiempo, aplicar márgenes y tratar sobre ese volumen, en lugar de sobre toda la ITV. Con esa estrategia, el riesgo es perder el objetivo durante un tiempo mínimo de la fase respiratoria, que tiene que ser insignificante para no tener consecuencias clínicas.

El manejo respiratorio puede utilizar una variedad de métodos, que incluyen el control respiratorio, el seguimiento del tumor, la minimización del movimiento de los órganos o métodos dirigidos al paciente (26).

IMPLANTES DE FIDUCIALES

Pocos equipos optan por realizar implantes fiduciales, quizás porque los pacientes derivados para SBRT suelen ser frágiles y un procedimiento no invasivo completo podría ser más adecuado para ellos (15,22,27-30).

No obstante, el uso de fiduciales es una forma fiable de evaluar el movimiento respiratorio durante la planificación y/o el tratamiento, ya que las metástasis hepáticas suelen ser invisibles sin la inyección de contraste. Si están presentes, los clips quirúrgicos de cirugías previas, las prótesis de vías biliares o los catéteres de quimioterapia pueden desempeñar el mismo papel que los fiduciales (31). El uso de fiduciales (3-5 fiduciales de oro) parece ser obligatorio cuando se usa Cyberknife® para la SBRT hepática (27-30).

ADQUISICIÓN DE IMÁGENES PARA CONTORNEAR

A los pacientes se les realiza una tomografía computarizada (TC) de fase arterial temprana adquirida al final de la espiración y una TC de fase venosa también adquirida al final de la espiración. Los cortes de TC son generalmente cada 1,25 mm. Después de estas exploraciones, se obtiene una tomografía computarizada de cuatro dimensiones (4D) para capturar el movimiento respiratorio, así como para servir como una exploración de fase retardada. La TC bi o trifásica con contraste parece ser obligatoria para la planificación de la SBRT hepática. Casi todas las series publicadas utilizaron el corregistro PET/TC y/o resonancia magnética (RM) para mejorar el contorno. Pocos equipos utilizaron estas últimas modalidades en la posición de tratamiento, aunque podrían mejorar el contorneo (12,13,18). Las imágenes metabólicas parecen ser de particular interés ya que se ha demostrado que la RM y la TC subestiman el tamaño del tumor en una cohorte quirúrgica con correlación radiográfica a patológica (32).

El uso de CT4D con adquisición de imágenes en inspiración para evaluar el movimiento hepático, aun-

que no es obligatorio, ayuda con la evaluación del movimiento del tumor en SBRT pulmonar y abdominal. Quedan algunas dudas sobre si puede o no representar adecuadamente el movimiento intrafraccional diario de los tumores abdominales (33).

El uso de PET-CT4D en la posición de tratamiento puede definir mejor los movimientos respiratorios del target hepático y mejorar la planificación de volúmenes para la SBRT de metástasis hepáticas (34).

La técnica de imagen ideal para la SBRT hepática podría incorporar, por lo tanto, TC trifásica, TC 4D, RM y TC 4D-PET, todas en la misma posición del tratamiento.

CONTORNEO Y MÁRGENES

El volumen tumoral macroscópico (GTV) es el volumen del tumor visto en los exámenes de planificación. No se agrega ningún margen de volumen que incluya enfermedad subclínica adicional. Se crea un volumen objetivo interno (ITV) para tener en cuenta el movimiento del tumor si se evalúa en los exámenes de planificación. El movimiento hepático relacionado con la respiración puede evaluarse mediante TC4D, RM o fluoroscopia bidimensional de kilovoltaje (kV) para determinar los márgenes de volumen objetivo de planificación apropiados (18).

Los tratamientos controlados por la respiración centrados en la exhalación final o las técnicas de contención de la respiración pueden requerir poco o ningún ajuste para el ITV. Sin embargo, si los pacientes son tratados con respiración libre, se debe considerar la creación de un ITV o el uso de un margen de volumen objetivo de planificación final (PTV) que tenga en cuenta el grado de movimiento del tumor. La expansión de PTV se establece según la práctica institucional individual según la frecuencia y el tipo de imagen guiada, la el manejo del movimiento respiratorio y la presencia o no de marcadores fiduciales. Lo habitual es utilizar la activación respiratoria en presencia de fiduciales y, por lo general, una expansión de 3 mm del GTV es suficiente. Si los pacientes respiran libremente con compresión abdominal y sin fiduciales, los márgenes típicos de PTV pueden oscilar entre 5 y 10 mm. Un margen radial de 5 mm y un margen craneocaudal de 10 mm son ampliamente elegidos en los estudios publicados sobre metástasis hepáticas tratadas con SBRT (37-40).

Todos los márgenes deben adaptarse a la técnica de tratamiento utilizada, incluidas las contenciones y su precisión, la gestión del movimiento para la planificación del tratamiento y la precisión de la imagen guiada antes y durante la administración del tratamiento (41).

La sociedad científica RTOG ha publicado pautas de consenso sobre el contorno de tumores hepáticos. Los órganos de riesgo incluyen parénquima hepático normal, médula espinal, corazón, pared torácica, esófago,

riñones, estómago, intestino delgado y grueso y tracto biliar central, definido por una expansión de 15 mm de la vena porta desde la confluencia esplénica hasta la primera bifurcación de las venas porta izquierda y derecha (42).

PRESCRIPCIÓN DE DOSIS Y FRACCIONAMIENTO

Se han publicado numerosos artículos con fraccionamientos y dosis de prescripción para SBRT muy variados, sin embargo no existen un consenso establecido para seleccionar el mejor fraccionamiento y la dosis más óptima. Las dosis ablativas se pueden lograr mediante esquemas hipofraccionados que van desde 1 a 15 fracciones. La dosis de prescripción a menudo está limitada por el volumen del hígado normal, la función hepática subyacente y las limitaciones del tejido normal adyacente. Entre otros factores, las consideraciones a tener en cuenta incluyen la histología del tumor, el número y el tamaño de las lesiones. Los datos sugieren que las histologías radioresistentes, como el melanoma y el carcinoma de células renales, requieren dosis de 48 Gy en tres fracciones (82). De manera similar, para las metástasis colorrectales los datos sugieren que puede ser necesaria una dosis de 48 Gy en tres fracciones para optimizar el control local (84). Otros factores incluyen el número y tamaño de las lesiones y su ubicación. Por lo tanto, la elección de la dosis de prescripción y el fraccionamiento deben lograr un equilibrio entre maximizar la eficacia y preservar las estructuras críticas adyacentes. Lo habitual es usar una dosis entre 45 a 54 Gy en tres fracciones para tumores periféricos, pequeños, lesiones únicas y lejos de órganos de riesgo, y emplear dosis más altas particularmente en metástasis de carcinoma colorrectal, carcinoma de células renales o melanoma. Para tumores más grandes ubicados más centralmente o cerca del intestino, el esófago, el estómago o el corazón, generalmente se usa una dosis de 40 a 50 Gy en cinco fracciones.

PLANIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

Los objetivos de la planificación del tratamiento incluyen una dosis de prescripción que se ajuste estrictamente al volumen objetivo, una distribución de dosis ablativa y no uniforme dentro del PTV con las dosis más altas dentro del GTV, una disminución rápida de la dosis en todas las direcciones fuera del *target*, gradientes de dosis altos entre dosis normales adyacentes tejido y el objetivo, y la mayor reducción de dosis posible a los OAR (42). En la tabla I están recogidos los criterios limitantes de dosis de los OAR según los fraccionamientos más empleados.

Es esencial para la planificación del tratamiento la evaluación metódica del histograma de dosis-volumen

TABLA I
DOSIS PRECRITAS Y LIMITANTES COMUNES PARA EL
TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS CON SBRT

<i>Metástasis hepáticas</i>	<i>45-75 Gy en 4-5 fracciones</i>
<i>Órganos de riesgo</i>	<i>Límite de dosis sugeridas</i>
Hígado	$\geq 700 \text{ mL} < 21 \text{ Gy}$ (5 fracciones) $\geq 700 \text{ mL} < 15 \text{ Gy}$ (3 fracciones)
Dosis media al hígado	$\leq 15,4 \text{ Gy}$
Estómago	$D_{\text{max}} < 40 \text{ Gy}$
Duodeno	$V_{25} < 9 \text{ mL}$
Intestino delgado	$V_{30} < 5 \text{ mL}$ $V_{35} < 1 \text{ mL}$
Riñón	$V_5 < 50 \text{ Gy}$
Riñón (ipsilateral)	$V_{12.3\text{Gy}} < 130 \text{ mL}$
Pared torácica	$V_{30} < 30 \text{ mL}$ $D_{2\text{mL}} < 27 \text{ Gy}$
Corazón	$D_{\text{mean}} < 12 \text{ Gy}$ $V_{15} < 10 \%$
Médula espinal	$D_{\text{max}} < 15 \text{ Gy}$ (3 fracciones)

y los niveles de isodosis, prestando atención específica a la cobertura del objetivo, la dosis a los OAR, la homogeneidad de la dosis y los gradientes de disminución de la dosis (Fig. 1).

Por lo general, el objetivo es tener al menos el 95 % del volumen objetivo cubierto por el 100 % de la dosis prescrita. Dada la caída rápida de la dosis fuera del volumen objetivo, las dosis máximas globales del 110 % al 130 % de la dosis recetada son aceptables, pero deben ubicarse dentro del volumen objetivo, preferiblemente dentro del GTV. Las dosis de prescripción pueden estar limitadas por las restricciones del tejido normal, en cuyo caso se suele elegir la dosis máxima de prescripción que permita cumplir con estas restricciones. Un enfoque alternativo es mantener la dosis de prescripción deseada, pero otorgar mayor prioridad al cumplimiento de las limitaciones de OAR y, por lo tanto, reducir la cobertura objetivo a menos del 95 %. No hay datos que respalden claramente un enfoque u otro, pero los profesionales deben tener en cuenta la dosis mínima de PTV y GTV. El número y la ubicación de los haces se individualiza para minimizar el volumen hepático efectivo irradiado y evitar tejidos normales en serie, como el estómago y el duodeno.

EVIDENCIA CIENTÍFICA

Los informes iniciales sobre SBRT para tumores hepáticos han mostrado unos resultados prometedores en cuanto a control tumoral y una toxicidad mínima para los pacientes seleccionados con tumores primarios hepáticos, metástasis y poblaciones mixtas, como se representa en las tablas II y III.

Dentro de la serie de estudios retrospectivos (Tabla II), Fumagalli y cols. (44), informaron de una de las mayores series de SBRT para pacientes con metástasis hepáticas irresecables. Un total de 75 pacientes y 113 lesiones metastásicas hepáticas (70 % origen gastrointestinal) fueron tratadas entre julio de 2007 y junio de 2010.

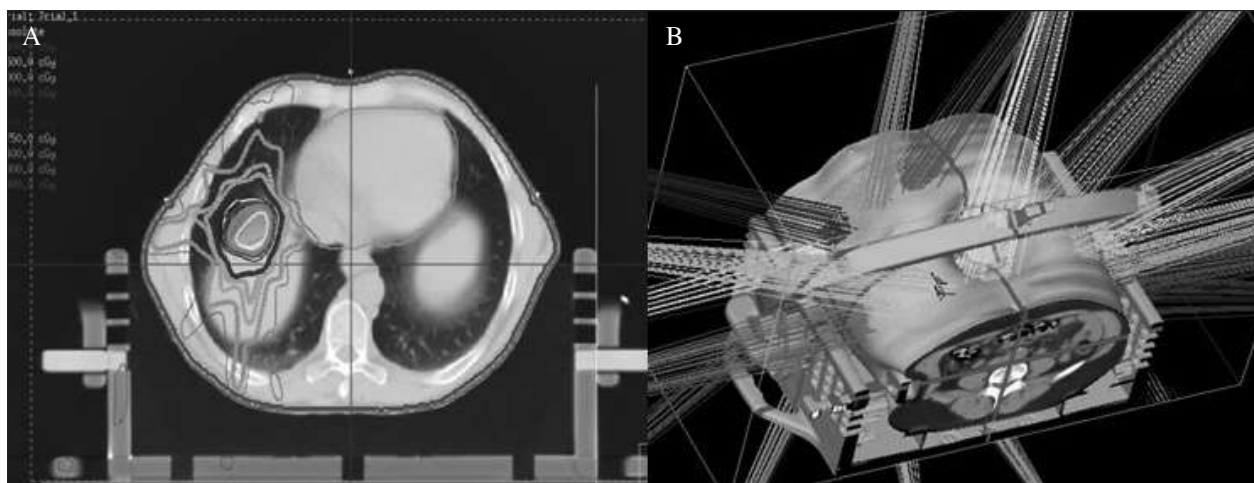


Fig. 1. Plan de SBRT sobre lesión única metastásica en el hígado. A. Imagen axial de distribución de dosis. B. Haces de radiación sobre la lesión. La dosis media en el hígado no afectado fue de 6,2 Gy. El paciente fue tratado con cinco fracciones de 10 Gy para una dosis total de 50 Gy.

TABLA II
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento	Toxicidad	Resultados
Kress et al. (2012) (43)	11 pts (14 lesiones) 100 % CRC	99,7cc (21-225 cc)	16-42 Gy (3-5 fr)	NR	21 m	9 % (1): elevación enzimática grado III No GIV-V	LC: 80 % OS 2 y: 26 %
Fumagalli et al. (2012) (44)	75 pts (113 lesiones) 70 % GI	2,8 cm (0,7-10 cm)	27-54 Gy (3-6 fr)	NR	17 m (14-21 m)	No ≥ G III	LC 1 y: 84 % LC 2 y: 66 % OS 2 y: 70 %
Yuan et al. (2014) (45)	57 pts (31,5 % ccR, 14,6 % páncreas, 12,2 % c. mama, 12,2 % c. pulmón, 8,7 % CHC, 7,2 % c. gástrico, 3,5 % c. renal)	27,62 cc (2,5-126 cc)	39-54 Gy (3-7 fr)	2,5 cc- 125,6 cc	20,5 m (1-64 m)	No ≥ G III	LC 1 y: 94 % LC 2 y: 90 % OS 1 y: 69 % OS 2 y: 56 %
Choron et al. (2017) (46)	33 pts (40 % ccR, 12 % c. ovario, 12 % c. mama, 9 % melanoma, 6 % c. pulmón, 6 % CHC, 15 %: otros)	4 cm (1,6-13,9 cm)	22,5-42 Gy (3-5 fr)	41 cc (7-182 cc)	8,1 m (1,2 -23,5 m)	No ≥ G III 6 % (2): toxicidad GI Grado I-II	LC: 87 % OS: 66 % OSm: 11 m
Fracek et al. (2014) (47)	13 pts (54 % ccR, 15,4 % CHC, 15,4 % ca. gástrico, 15,4 % otros)	40,9 cc (1,3-430 cc)	30-45 Gy (3-6 Gy)	3-430 cc	10,8 m (7-16 m)	No ≥ G III 7,2 % (1): toxicidad GI Grado I-II	LC: 72 %
Lanciano et al. (2012) (48)	30 pts (13,3 % colangiocarcinoma intrahepático, 10 % CHC, 23 metástasis [50 % ccR, 10 % ca. mama, 6,7 % c. pulmón, 3,3 % c. gástrico, 3,3 % páncreas, 3,3 % esófago])	25,33 cc (0,5-316 cc)	36-60 Gy (3 fr)	60,9 cc (2,29-316 cc)	22 m (10-40 m)	No ≥ G III	LC 2 y: 75 % (Si BED > 10 cGy) OS 1 y- 2 y-3 y: 73 %, 31 %, 17 %; OSm: 20 m
García et al. (2017) (49)	9 pts (45 % ca. mama, 22,2 % c. pulmón, 11 % ccR, 11 % c. páncreas, 11 % otro)	2,3 cm; 40,9 cc (7,2-181,7 cc)	40-60 Gy (3-5 fr)	41 cc (7-182 cc)	15,2 m (6-28 m)	No ≥ G III	LC 1 y: 89 % OS 1 y: 66 %

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
ESTUDIOS RETROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento	Toxicidad	Resultados
Blomgren et al. (1995) (50)	14 pts (78 % ccR, 7,1 % c. ano, 7,1 % c. renal, 7,1 % c. ovario)	3-260 ml	7,7-45 Gy (1-4 fr)	78 cc (2-62 cc)	1,5-38 m	14,2 % (2) Gastritis hemorrágica G III	LC: 80 % Tasa respuesta: 50 %
Wada et al. (2004) (51)	11 pts (45,5 % metástasis. NR; 54,5 % T. primario hepático. NR)	23 mm (10-50 mm)	45 Gy (3 fr)	NR	18 m (4-46 m)	No ≥ G III	LC 2 y: 71,2 %
Wulf et al. (2006) (52)	44 pts (88,6 % metástasis: 45 % ccR, 21,5 % c. mama, 7,8 % c. ovario, 25,5 % otros)	9-355 ml	30-37,5 Gy (3 fr) 26 Gy (1fr)	53-163 cc	15 m (2-48 m)	No ≥ G II	LC 1 y: 92 % LC 2 y: 66 % OS 1 y: 72 % OS 2 y: 32 %
Katz et al. (2007) (53)	69 pts (29 % ccR, 23,2 % c. mama, 13 % c. páncreas, 7,2 % c. pulmón, 27,5 % otros)	2,7 cm (0,6-12,5 cm)	30-55 Gy (1-15 fr)	NR	14,5 m (3,6-37 m)	No ≥ G III	LC 10 m: 76 % LC 20 m: 57 % OSm: 14,5 m
Van der Pool et al. (2010) (54)	20 pts (100 % ccR)	2,3 cm (0,7-6,2 cm)	30-37,5 Gy (3 fr)	NR	26 m (6-57 m)	10 % (2) Elevación enzimática G III 5 % (1) fractura de costilla	LC 1 y: 100 % LC 2 y: 74 % OS 1 y: 100 % OS 2 y: 83 % OSm: 34 m
Chang et al. (2011) (55)	65 pts (102 lesiones; 100 % ccR)	30,1 ml (0,6-3088 ml)	22-60 Gy (1-6 fr)	NR	1,2 años (0,3-5,2 a)	Aguda: 17 % (11) gastrointestinal ≥ G II 3,6 % (2) Elevación enzimática G III Crónica: 6,6 % (4) gastrointestinal ≥ G II	LC 12 m: 67 % LC 18 m: 65 % LC 24 m: 55 % > 42 Gy: OS 12 m: 72 % OS 18 m: 55 % OS 24 m: 38 % LC 12 m: 84 % LC 18 m: 84 % LC 24 m: 66 %

TABLA III
ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento Mediana/rango	Toxicidad	Resultados
Ambrosino et al. (2009) (27)	27 pts (11 ccR, 10 ca. páncreas, 2 ca. mama, 4 otros)	69 cc (20-165 cc)	25-60 Gy (3 fr)	81,6ml +/- 35,9 ml	13 m (6-16 m)	Disfunción hepática leve 36 % (10) y moderada 31 % (8). 7,4 % (2) Derrame pleural. 11 % (3) alteraciones hemáticas (TEP, Trombosis portal y Hemorragia digestiva alta).	LC 2 y: 75 % (si DBE > 10 cGy) LC: 74 %
Herfarth et al. (2001) (56) Fase I-II	35 pts (55 localizaciones M1. NR)	10ml (1-132 ml)	14-26 Gy (1 fr)	NR	5,7 m (1-26,1m)	NR	LC 1y: 71 % LC 18 m: 67 % LC 2 y: 62 % OS 1 y: 72 % OS 2 y: 62 %
Méndez Romero et al. (2006) (57) Fase I-II	25 pts 45 lesiones (82 % ccR, 5,8 % c. pulmón, 5,8 % c. mama, 5,8 % carcinoide) 18 % CHC	22,2 ml (1,1-322 ml)	30-37,5 Gy (3 fr)	NR	12,9 m (0,5-31 m)	4 pts ≥ G III: 4 % (1) Insuficiencia hepática GV 8 % (2) Elevación enzimática G III 4 % (1) Astenia G III	LC 1 y: 94 % LC 2 y: 86 % OS 2 y: 62 %
Hoyer et al. (2006) (58) Fase II	64 pts (44 metástasis hepáticas; 100 % ccR)	3,5 cm (1-8,8 cm)	45 Gy (3fr)	NR	4,3 años	2,3 % (1) Insuficiencia hepática GV 5 % (2) Toxicidad gastrointestinal tardía G IV	LC 2 y: Por tumor: 79 %; Por paciente: 64 % OS 1 y: 67 % OS 2 y: 38 % OS 3 y: 22 %

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADIOCIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento Mediana/rango	Toxicidad	Resultados
Rusthoven et al. (2009) (23) Fase I-II	47 pts (37,5 % ccR, 21 % c. pulmón, 8,5 % c. mama, 6,4 % c. ovario, 6,4 % c. esófago, 4,2 % CHC, 21,3 % otros)	14,93 ml (0,75-97,98)	30-60 Gy (3 fr)	2,7 cm (0,4-5,8 cm)	16 m (6-54)	No ≥ G III Tardía: < 2 % G III-IV	LC 1 y: 95 % LC 2 y: 92 % OSm: 20,5 m
Lee et al. (2009) (21) Fase I-II	68 pts (58 % ccR, 18 % c. mama, 6 % c. biliar, 3 % c. pulmón, 3 % c. anal, 3 % melanoma, 9 % otros)	75,9 ml (1,2-3090 ml)	27,7-60 Gy (6 fr)	NR	10,8 m	7 pts ≥ G III: 3 % (2) Gastritis 3 % (2) Náuseas/vómitos 3 % (2) Trombopenia 1,5 % (1) Astenia	LC 1 y: 71 % OSm: 17,6 m
Goodman et al. (2010) (28) Fase I	26 pts (19 metástasis hepáticas: [6 ccR, 3 páncreas, 2 gástrico, 2 c. ovario, 6 otros]; 5 colangiocarcinoma intrahepático; 2 CHC)	32,6 ml (0,8-146,6 ml)	18-30 Gy (1 fr)	NR	17 m (2 -55 m)	No ≥ G III Tardía: 4 pts G II: 2 astenia, 2 gastrointestinal	Tasa Fallo local 1y: 23 % Global: OSm: 28,6m OS 1 y: 64,3 % OS 2 y: 50,4 % Metástasis hepáticas: OS 1 y: 61,8 % OS 2 y: 49,4 % Primario hepático: OS 1 y: 71,4 % OS 2 y: 53,6 %
Scheffer et al. (2005) (24) Fase I	18 pts (6 ccR, 4 c. pulmón, 2 CHC, 1 c. vejiga, 1 c. mama, 1 c. esófago, 1 c. ORL, 1 C. ovario, 1 c. páncreas)	18 ml (3-98 ml)	36-60 Gy (3 fr)	41 ml (8-210 ml)	19 m (6-232 m)	No ≥ G II	NR

(Continúa en la página siguiente)

TABLA III (CONT.)
ESTUDIOS PROSPECTIVOS QUE MUESTRAN EVIDENCIA SOBRE RADICIRUGÍA/SBRT

Estudio	n	Tamaño	Dosis	Vol. RT	Seguimiento Mediana/ rango	Toxicidad	Resultados
Hong et al. (2017) (59) Fase II	89 pts (34 ccR, 13 c. páncreas, 12 c. esofagogástrico, 22 otros, 8 CHC)	2,5 cm (0,5-11,9 cm)	30-50 Gy (5 fr)	NR	30,1 m (14,7-53,8 m)	No ≥ G III	OSm 18,1 m LC 1 y: 71,9 % LC 3 y: 61,2 %
Scottetti et al. (2015) (60) Fase II	43 pts (100 % metástasis hepáticas: 71 % [30] colon, 29 % [12] recto)	3,5 cm (1,1-5,4 cm)	75 Gy (3 fr)	54,9 cc (7,7-909,10 cc)	24 m (4-47 m)	No ≥ G III	OSm: 29,2 m PFS: 12 m LC 2 y: 91 % OS 2 y: 65 %
Feng et al. (2018) (61) Fase II	90 pts (116 lesiones) 77 % (69) CHC 19 % (17) M1 hepáticas (NR) 4 % (4) colagiocarcinoma intrahep.	3 cm (0-13 cm)	23-60 Gy (3-5 fr)	NR	37 m	No ≥ G III Tardía: 4 pts elevación enzimática ≥ G III; 14 % elevación 1 punto CP y 7 % elevación 2 puntos CP 1 pts sangrado duodeno G III	LC 1 y: 99 % LC 2 y: 95 % OS 1 y: 67 % OS 2 y: 36 %
Tse et al. (2008) (62) Fase I	41 pts (31 CHC, 10 M1 NR)	173 cc (9-1913 ml)	24-54 Gy (6 fr)	NR	17,6 m (10,8-39,2 m)	63,4 % (26) elevación enzimática ≥ G III 5 % (2) Obstrucción biliar transitoria	CL 1y: 65 % OSm (CHC): 11,7 m OSm (m1): 15 m

La mediana del diámetro de las lesiones fue de 2,8 cm (rango 0,7-10 cm), alcanzando unas tasas de control local a 1 y 2 años del 84 % y 66 %, respectivamente. La tasa de supervivencia global a los dos años fue del 70 % (IC del 95 %: 55-81 %). Respecto a las toxicidades observadas, no se detectaron toxicidades mayores o iguales a grado 3 reseñables.

En términos de toxicidad, la gran mayoría de los trabajos publicados hasta la fecha, muestran una incidencia muy baja de toxicidades \geq grado 3. Un ejemplo de ello, Chang y cols. (55) en el año 2011, informaron del resultado de 65 pacientes con metástasis hepáticas (102 lesiones tratadas, 100 % origen colorrectal) con SBRT y una mediana de seguimiento de 1,2 años (rango 0,3-5,2 años), alcanzando unas tasas de control local y de supervivencia general a los 24 meses de 55 % y 38 %, respectivamente. Respecto a las toxicidades observadas, solo dos pacientes (3,6 %) presentaron toxicidad aguda grado 3, manifestada como elevación enzimática, sin evidencia de toxicidades superiores grado 4 o 5.

Dentro de los estudios prospectivos más recientes (Tabla III), Feng y cols. (61), representaron unas de las mayores series prospectivas de SBRT para pacientes con lesiones hepáticas irresecables mixtas publicadas hasta la fecha. Un total de 90 pacientes y 116 lesiones tratadas (carcinoma hepatocelular, metástasis hepáticas y colangiocarcinoma intrahepático) se incluyeron en el presente trabajo, con un tamaño medio de 3 cm y mediana seguimiento 37 meses, alcanzaron una tasa de control local y supervivencia general a 2 años del 95 % y 36 % respectivamente. Ningún paciente presentó toxicidad aguda mayor o igual grado 3. Durante el periodo de seguimiento 4 de los pacientes, presentaron toxicidad tardía mayor o igual a grado 3 (astenia, elevación enzimática y toxicidad digestiva).

Podemos concluir que la radiocirugía o SBRT es una alternativa de tratamiento local segura y eficaz para las metástasis hepáticas en casos no candidatos a cirugía en la que se aplican altas dosis de radiación en un número limitado de sesiones mientras reduce la radiación a los tejidos sanos adyacentes. Esto permite que sea más eficaz y reduce los efectos secundarios. En el manejo multidisciplinario de las lesiones malignas hepáticas, la SBRT se suma a nuestro arsenal de modalidades de tratamiento local como terapia complementaria o de rescate.

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, et al. Palliative care and endstage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol* 2014;20(24):7602-21.
2. Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi-institutional RSSearch® Patient Registry. *Radiation Oncology* 2018;13:26.
3. Hoyer M, Swaminath A, Bydderint S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Radiation Oncology Biol Phys* 2012;82(3):1047-57.
4. Bekaii-Saab T, Wu C. Seeing the forest through the trees: a systematic review of the safety and efficacy of combination chemotherapies used in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(1):9-34.
5. Dawson LA, Balter JM. Interventions to reduce organ motion effects in radiation delivery. *Semin Radiat Oncol* 2004;14(1):76-80.
6. House MG, Ito H, Gonen M, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg* 2010;210:744-5.
7. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: A 10-year experience. *Ann Surg Oncol* 2006;13:668-76.
8. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2009;96:1101-13.
9. Adam R, Chiche L, Aloia T, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: Analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524-35.
10. Dawson LA, Eccles C, Craig T. Individualized image guided isocenter-based liver cancer SBRT. *Acta Oncol* 2006;45(7):856-64.
11. Dawson LA, Sharpe MB. Image-guided radiotherapy: rationale, benefits, and limitations. *Lancet Oncol* 2006;7:848-58.
12. Van De Voorde L, Vanneste B, Houben R, et al. Image-guided stereotactic ablative radiotherapy for the liver: a safe and effective treatment. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol* 2015;41(2):249-56.
13. Llacer Moscardo C. Imaged-guided liver SBRT using VMAT and real-time adaptive tumor gating. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):141-9.
14. Scorsetti M, Bignardi M, Alongi F, et al. Stereotactic body radiation therapy for abdominal targets using volumetric intensity modulated arc therapy with RapidArc: feasibility and clinical preliminary results. *Acta Oncol Stockh Swed* 2011;50(4):528-38.
15. Méndez Romero A, Keskin-Cambay F, van Os RM, et al. Institutional experience in the treatment of colorectal liver metastases with stereotactic body radiation therapy. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):126-31.
16. Dreher C, Oechsner M, Mayinger M, et al. Evaluation of the tumor movement and the reproducibility of two different immobilization setups for image-guided stereotactic body radiotherapy of liver tumors. *Radiat Oncol* 2018;13:15.
17. Wolthaus JWH, Sonke J-J, van Herk M, et al. Comparison of different strategies to use four-dimensional computed tomography in treatment planning for lung cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1229-38.
18. Andratschke NH, Nieder C, Heppt F, et al. Stereotactic radiation therapy for liver metastases: factors affecting local control and survival. *Radiat Oncol Lond Engl* 2015;10:69.
19. Herfarth KK, Debus J, Lohr F, et al. Stereotactic single-dose radiation therapy of liver tumors: results of a phase I/II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2001;19(1):164-70.16.

CORRESPONDENCIA:

José Luis López Guerra
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)
CSIC/Universidad de Sevilla
Oncología Radioterápica
Avenida Manuel Siurot s/n
41013 Sevilla
e-mail: chanodetriana@yahoo.es

20. Kavanagh BD, Schefter TE, Cardenes HR, et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. *Acta Oncol Stockh Swed* 2006;45(7):848-55.
21. Lee MT, Kim JJ, Dinniwel R, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy of liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(10):1585-91.
22. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: a single institution phase I-II study. *Acta Oncol Stockh Swed* 2006;45(7):831-7.
23. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, et al. Multi-institutional phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2009;27(10):1572-8.
24. Schefter TE, Kavanagh BD, Timmerman RD, et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1371-8.
25. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45(7):838-47.
26. Potters L, Kavanagh B, Galvin JM, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(2):326-32.
27. Ambrosino G, Polistina F, Costantin G, et al. Image-guided robotic stereotactic radiosurgery for unresectable liver metastases: preliminary results. *Anticancer Res* 2009;29(8):3381-4.
28. Goodman KA, Wiegner EA, Maturen KE, et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. *Int J Radiat Oncol* 2010;78(2):486-93.
29. Stintzing S, Hoffmann RT, Heinemann V, et al. Frameless single-session robotic radiosurgery of liver metastases in colorectal cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2010;46(6):1026-32.
30. Vautravers-Dewas C, Dewas S, Bonodeau F, et al. Image-guided robotic stereotactic body radiation therapy for liver metastases: is there a dose response relationship? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e39-47.
31. Llacer Moscardo C. Imaged-guided liver SBRT using VMAT and real-time adaptive tumor gating. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):141-9.
32. Tanenbaum D, Hall WA, Mittal P, et al. Radiographic to pathologic correlation of gross tumor size of hepatic metastases from colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93(3):S205.
33. Ge J, Santanam L, Noel C, et al. Planning 4-dimensional computed tomography (4DCT) cannot adequately represent daily intrafractional motion of abdominal tumors. *Int J Radiat Oncol* 2013;85(4):999-1005.
34. Riou O, Serrano B, Azria D, et al. Integrating respiratory-gated PET-based target volume delineation in liver SBRT planning, a pilot study. *Radiat Oncol Lond Engl* 2014;9:127.
35. Riou O, Llacer Moscardo C, Fenoglietto P, et al. SBRT planning for liver metastases: A focus on immobilization, motion management and planning imaging techniques. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):103-10.
36. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol* 2012;82(3):1047-57.
37. Lochan R, White SA, Manas DM. Liver resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol* 2007;16(1):33-45.
38. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: results in 172 patients. *Ann Surg Oncol* 2003;10(9):1059-69.
39. Boutros C, Espat NJ. What, how, and when to offer nonresectional therapy for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2011;15(3):420-2.
40. Dawood O, Mahadevan A, Goodman KA. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2009;45(17):2947-59.
41. Comito T, Clerici E, Tozzi A, et al. Liver metastases and SBRT: a new paradigm? *Rep Pract Oncol Radiother* 2015;20(6):464-71.
42. Qian Y, Weiner, JP, Moding EJ, et al. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy (SBRT) Cap 15. Liver SBRT. DOI: 10.1891/9780826168573.0015.
43. Kress MS, Collins BT, Collins SP, et al. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer: analysis of safety, feasibility and early outcomes. *Front Oncol* 2012;2:8.
44. Fumagalli I, Bibault JE, Dewas S, et al. A single-institution study of stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable visceral pulmonary or hepatic oligometastases. *Radiat Oncol* 2012;7:164.
45. Yuan ZY, Meng MB, Liu CL, et al. Stereotactic body radiation therapy using Cyberknife system for patients with liver metastases. *Onco Targets Ther* 2014;7:915-23.
46. Choron RL, Kwiatt ME, LaCouture TA, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases: early experience with the Cyberknife robotic radiosurgery system. *Am J Clin Cancer Res* 2014;2:1-12.
47. Fraczek M, Sobocki J, Pe_dziwiatr K, et al. Robotic stereotactic body radiation therapy for liver-limited malignant tumors. *Videosurg Miniinv* 2014;9:511-6.
48. Lanciano R, Lamond J, Yang J, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012;2:23.
49. García R, Santa-Olalla I, Lopez Guerra JL, et al. Robotic radiosurgery for the treatment of liver metastases. *Rep Pract Oncol Radiother* 2017;22(2):111-7.
50. Blomgren H, Lax I, Naslund I, et al. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol* 1995;34:861-70.
51. Wada H, Takai Y, Nemoto K, et al. Univariate analysis of factors correlated with tumor control probability of three-dimensional hypofractionated high-dose radiotherapy for small pulmonary or hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1114-20.
52. Wulf J, Guckenberger M, Haedinger U, et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. *Acta Oncol* 2006;45:838-47.
53. Katz AW, Carey-Sampson M, Muhs AG, et al. Hypofractionated stereotactic body radiation therapy (SBRT) for limited hepatic metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:793-8.
54. Van der Pool AE, Mendez Romero A, Wunderink W, et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2010;97:377-382.
55. Chang D, Swaminath A, Kozak M, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases: a pooled analysis. *Cancer* 2011;117:4060-9.
56. Herfarth KK, Debus J, Wannenmacher M. Stereotactic radiation therapy of liver metastases: Update of the initial phase-I/II trial. *Front Radiat Ther Oncol* 2004;38:100-5.
57. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase I-II study. *Acta Oncol* 2006;45:831-7.
58. Hoyer M, Roed H, Traberg HA, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol* 2006;45:823-30.
59. Hong TS, Wo JY, Borger DR, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9).
60. Scorsetti M, Comito T, Tozzi A, et al. Final results of a phase II trial for stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable liver metastases from colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(3):543-53.
61. Feng M, Suresh K, Schipper MJ, et al. Individualized adaptive stereotactic body radiotherapy for liver tumors in patients at high risk for liver damage: A phase 2 clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;4:40-7.
62. Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:657-64.

Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear



Títulos FP

- Técnico en Emergencias Sanitarias
- Técnico en Farmacia y Parafarmacia
- Técnico en Cuidados Auxiliares de Enfermería
- Técnico Superior en Higiene Bucodental
- Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico
- Técnico Superior en Anatomía Patológica y Citodiagnóstico
- Técnico Superior en Prótesis Dentales
- Técnico Superior en Radioterapia y Dosimetría
- Técnico Superior en Imagen para el Diagnóstico y Medicina Nuclear
- Técnico Superior en Documentación y Administración Sanitarias
- Técnico en Atención a Personas en Situación de Dependencia
- Técnico Superior en Educación Infantil
- Técnico en Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Coordinación de Emergencias y Protección Civil
- Técnico Superior en Gestión Forestal y del Medio Natural
- Técnico Superior en Paisajismo y Medio Rural

*Son los únicos adaptados
a la última normativa
del Real Decreto
770/2014*

Entra en nuestra web:

formacion.grupoaran.com y descubre todas las posibilidades

91 782 00 30 - fp@aranformacion.es

MÁSTER UNIVERSITARIO EN VACUNAS

Programa de actualización y desarrollo profesional
en vacunaciones

1.500 HORAS – 60 ECTS

ARÁN formación

Inscripciones:



Acreditado por:



UCAM
UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE MURCIA