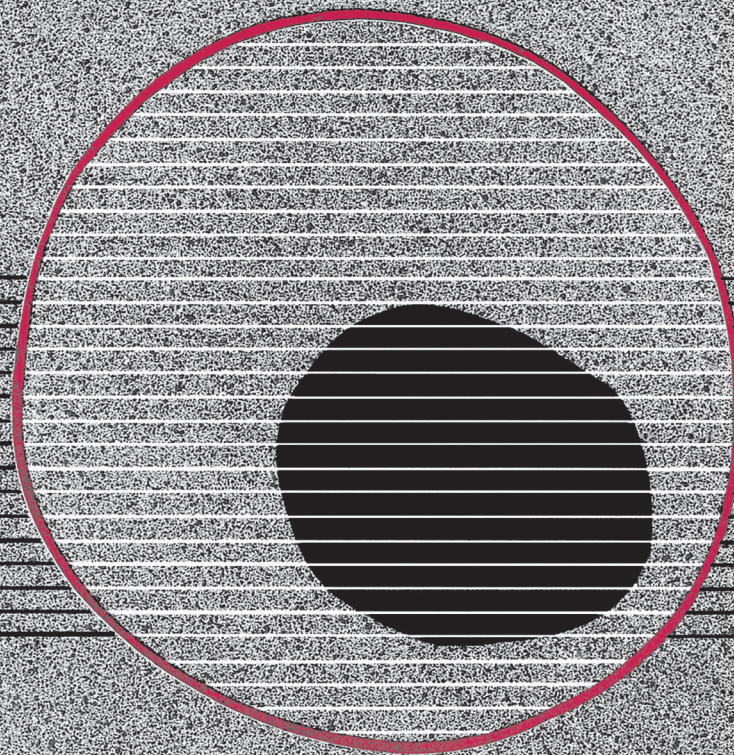


revisiones en

CANCER

METÁSTASIS HEPÁTICAS

VOL. 28, NÚM. 5, 2014



revisiones en

CANCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2014. 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 almacenamiento 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.

ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CANCER

SUMARIO

VOL. 28

NÚM. 5

Evaluación de la respuesta patológica al tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal M.L. Gómez Dorronsoro	185
Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas R. Jimeno Maté, C. Orbegoso Aguilar, C. López López, F. Rivera	190
Cirugía de las metástasis hepáticas de origen no colorrectal S. López-Ben, J. Figueras	205
Termocoagulación mediante radiofrecuencia de las metástasis hepáticas C. Pañella, F. Burdío, L. Grande	215

revisiones en

CANCER

SUMMARY

VOL. 28

No. 5

Assessment of pathology response to treatment in colorectal liver metastases M.L. Gómez Dorronsoro	185
Neoadjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer and liver metastases R. Jimeno Maté, C. Orbegoso Aguilar, C. López López, F. Rivera	190
Surgical treatment of liver metastases of no colorectal origin S. López-Ben, J. Figueras	205
Radiofrequency thermocoagulation of liver metastases C. Pañella, F. Burdío, L. Grande	215

Evaluación de la respuesta patológica al tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal

M.L. GÓMEZ DORRONSORO

Servicio de Anatomía Patológica "A". Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

RESUMEN

En pacientes con cáncer colorrectal estadio IV tratados con quimioterapia preoperatoria, el diagnóstico histológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal debe incluir –junto a datos como estado del borde quirúrgico, infiltración linfática, neural, vascular o biliar– el grado de respuesta patológica al tratamiento por su impacto en la supervivencia y control del paciente.

En este trabajo revisamos los diferentes métodos para evaluar la respuesta patológica, su valor pronóstico y los escasos estudios comparativos publicados.

Concluimos en la necesidad de realizar un estudio histológico estandarizado de estas piezas quirúrgicas y del empleo de uno o dos métodos de valoración del grado de regresión patológica que permita obtener unos resultados óptimos y reproducibles.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Cáncer colorrectal. Respuesta patológica. Métodos de valoración.

ABSTRACT

In patients with stage IV colorectal cancer treated with neoadjuvant chemotherapy, the histological diagnosis of liver metastases from colorectal cancer should include data as status of the surgical margin, presence of lymphatic, vascular, neural, bile duct invasion, and the pathological response grade because of its influence on survival and patient follow-up.

We review the different methods used, their prognostic value and the few published comparative studies.

In conclusion there is a need for a standardized histological study of these surgical biopsies and the assessment of the pathological regression grade with one or two methods to obtain optimum and reproducible results.

KEY WORDS: Liver metastases. Colorectal cancer. Pathologic response. Tumor regression grading system.

INTRODUCCIÓN

En pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) la resección quirúrgica es la base del tratamiento curativo (1,2).

Las biopsias resultantes de resecciones hepáticas constituyen en la actualidad una pieza quirúrgica frecuente en muchos servicios de anatomía patológica. A ello ha contribuido el aumento de la incidencia de cáncer colorrectal (CCR) (3), la ampliación de los criterios quirúrgicos de reseabilidad (4,5) y el tratamiento neoadyuvante (6-8) que ha permitido el acceso a la cirugía de un mayor número de pacientes considerados antes irreseables (9-11).

Este tratamiento con quimioterapia y agentes biológicos cada vez más efectivos produce alteraciones histopatológicas importantes tanto positivas (las esperadas sobre el tumor) como adversas, afectando al parénquima hepático no tumoral que deben ser valoradas (12), condicionando un cambio en el estudio histológico de estas piezas quirúrgicas.

El patólogo no sólo debe confirmar que la lesión corresponde a una metástasis de CCR y realizar una valoración de los bordes quirúrgicos (13,14), sino que debe aportar nuevos datos de importante valor pronóstico y predictivo que permitan una selección adecuada de los pacientes candidatos a tratamiento adyuvante (15,16) (Fig. 1).

La presencia o no de infiltración linfática, vascular, neural o biliar por el tumor, la existencia de nódulos satélites, así como las alteraciones en el parénquima hepático no tumoral como esteatohepatitis o síndrome de obstrucción sinusoidal, configuran unos datos imprescindibles en el estudio histológico (17-20). A ello debemos añadir la valoración del efecto del tratamiento sistémico sobre el tumor en forma de respuesta patológica.

La respuesta patológica o el grado de regresión patológica es una medida histológica basada en las células tumorales viables residuales tras quimioterapia y/o radioterapia que valora la respuesta del tumor al tratamiento.

La respuesta patológica tumoral a la quimioterapia y/o radioterapia preoperatoria se considera un factor pronóstico en carcinomas de esófago, mama, recto y páncreas (21-25). En estos tumores una respuesta patológica completa se asocia a un aumento en la supervivencia.

Los métodos de cuantificación empleados en estos tumores sólidos han servido de base para analizar la respuesta en las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR).

¿CÓMO SE PUEDE VALORAR LA RESPUESTA PATOLÓGICA?

El uso creciente de las terapias neoadyuvantes ha supuesto para el patólogo la necesidad de desarrollar diferentes estrategias para evaluar la respuesta tumoral patológica ya que esas terapias incluyen fármacos citotóxicos y también agentes biológicos citostáticos que producen respuestas histológicas variables.

Para estimar el efecto de ese tratamiento se han aplicado diversos sistemas, todos ellos basados en el hallazgo de células viables.

Existen diferentes métodos, pero el objetivo principal es realizar un extenso estudio histológico sistemático y detallado de todas las metástasis resecaadas para lograr una muestra representativa del volumen del tumor viable después del tratamiento (Fig. 2). Además, sólo un estudio patológico estandarizado puede informarnos sobre la respuesta del paciente al tratamiento (26,27).

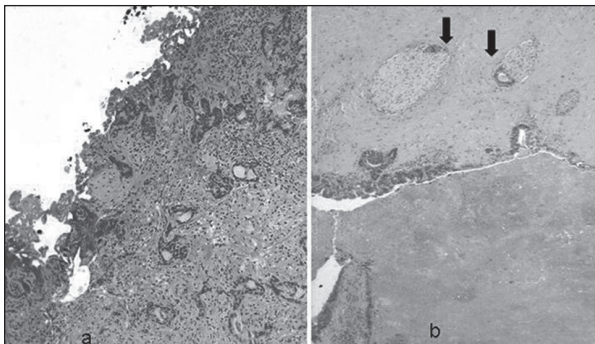


Fig. 1. A. Borde quirúrgico con tumor. HE X 40. B. Infiltración perineural. HE X 100 (flechas).

Esta necesidad ha propiciado que grupos de patólogos hayan centrado sus trabajos en analizar cuáles son los factores histológicos con mayor impacto pronóstico y establecer recomendaciones que incluyen tanto el estudio macroscópico de estas piezas quirúrgicas, como los datos que deben constar en el informe histológico final (15,28-30).

Tres son los métodos más utilizados para realizar el estudio de la respuesta patológica tumoral:

1. Modificación del grado de regresión de Mandard.
2. Porcentaje de tumor residual.
3. Espesor de la interfase tumoral.

Adaptando el esquema previamente descrito por Mandard en 1987 (21), Rubbia-Brandt publicó (31) el primer estudio de cuantificación de la respuesta patológica en MHCCR en pacientes tratados con quimioterapia antes de la resección. En su trabajo define cinco patrones de respuesta histológica del tumor o grados de regresión tumoral (TRG): TRG1, ausencia de cáncer residual y grandes cantidades de fibrosis; TRG2, escasas células tumorales residuales en una fibrosis abundante; TRG3, más células tumorales residuales pero con predominio de la fibrosis; TRG4, cuando las células tumorales residuales predominan sobre la fibrosis; y TRG5, si no hay signos de regresión.

Estos cinco patrones los agrupa en tres categorías: mayor respuesta tumoral histológica (MjHR; TRG1 y 2); respuesta tumoral histológica parcial (PHR; TRG3) y ausencia de respuesta tumoral histológica (NHR; TRG4 y 5). En este estudio realiza además una cuantificación de las áreas de necrosis y un control de MHCCR sin tratamiento preoperatorio.

En 1987 Ribero (32) y cols. evaluaron el grado de carcinoma residual de forma semi-cuantitativa estimando la proporción de células cancerosas residuales en relación con el área total del tumor. El área total incluye las zonas de lesión tisular como necrosis tumoral, fibrosis y otros cambios como degeneración mucinosa e inflamación. Los pacientes fueron separados en tres niveles diferentes: respuesta completa (sin células tumorales residuales), respuesta mayor (1 % a 49 % de células tumorales residuales) y respuesta menor (igual o más de 50 % de células tumorales residuales).

Otros grupos han centrado sus trabajos sobre la respuesta patológica, no sólo en la cantidad de tumor resi-

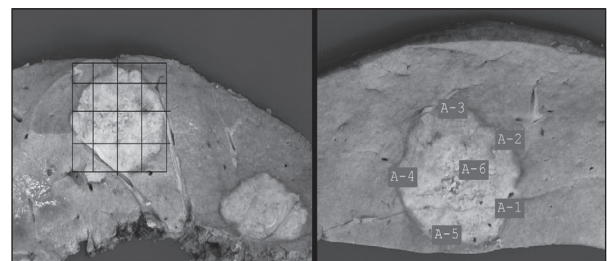


Fig. 2. Métodos de muestreo en el estudio macroscópico de la pieza quirúrgica.

dual, sino en los cambios producidos en el tejido, como fibrosis, necrosis y tipo de necrosis (tipo infarto o tumoral), analizando qué reacción tisular es la más específica de respuesta al tratamiento y mejor indicador pronóstico (27,33,34).

Poulsides y cols. (35) concluyen que una buena respuesta patológica con porcentajes elevados de fibrosis se asocia con incremento de la supervivencia. Sin embargo en estudios de pacientes tratados con quimioterapia asociada a bevacizumab es el aumento de la necrosis el que parece determina una mayor regresión (34,36,37).

Maru y cols. (38) proponen un tercer método para evaluar la respuesta tumoral patológica mediante la medida del espesor del tumor en la interfase tumor-tejido normal (ITN), basándose en la hipótesis de que la mayor parte del tumor viable se localiza en la periferia del nódulo tumoral. En su trabajo inicial establece una comparación entre esta medida y el porcentaje de tumor residual y encuentra una adecuada correlación. Un espesor de la interfaz menor de 0,5 mm es un indicador de buen pronóstico con supervivencia del 70 % a los cuatro años. Concluyen que a mayor espesor de la interfase tumoral, podemos predecir una menor supervivencia libre de recidiva.

Este mismo grupo en 2009 (39) establece unos criterios morfológicos de respuesta tumoral basados en los cambios morfológicos observados en la tomografía computada en los pacientes con MHCCR tratados con quimioterapia y bevacizumab que se correlacionan con el grado de respuesta patológica, la medida de la interfase tumoral y la supervivencia global en pacientes tratados con bevacizumab.

Ya que la respuesta patológica se obtiene una vez que la pieza ha sido resecada, y si como se espera tiene un valor pronóstico y puede ser útil para adecuar el tratamiento, hay que buscar una correlación con los métodos de imagen que permitan valorar la respuesta al tratamiento precirugía.

En pacientes con MHCCR, el radiólogo cuenta con técnicas de imagen para realizar una valoración de la respuesta al tratamiento. Esta se lleva a cabo con los criterios radiológicos de respuesta basados fundamentalmente en la disminución del tamaño tumoral (RECIST) (40).

Diferentes estudios han puesto de manifiesto que este parámetro no es del todo exacto para valorar las alteraciones morfológicas producidas por otros tratamientos no citotóxicos como son los agentes biológicos (41).

Klinger y cols. (36) demostraron que el empleo de criterios RECIST en pacientes tratados con bevacizumab no es de utilidad para predecir un beneficio clínico, debido a que su mecanismo de acción predominante es citostático más que citotóxico. De manera que la respuesta no necesariamente tiene que ir acompañada de disminución de tamaño.

Por consiguiente, la valoración según criterios morfológicos de respuesta en pacientes tratados con agentes

biológicos parece una opción viable por su correlación con la respuesta patológica post-cirugía (39).

Recientemente se han publicado trabajos que comparan los tres métodos principales de valoración histológica del grado de respuesta tumoral, su correlación y reproducibilidad (30,42,43).

Hay acuerdo en aceptar que ningún método es definitivo y que la reproductividad y correlación aumentan al emplear dos métodos de valoración (42,43), defendiendo unos el empleo del TNI asociado al porcentaje de tumor, mientras otros defienden el GRT de Rubbia-Brant asociado al ITN (30).

¿ES NECESARIA LA VALORACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA?

En el cáncer rectal localmente avanzado, la respuesta patológica completa al tratamiento neoadyuvante se traduce en una mejoría en la supervivencia global (22).

En el caso de pacientes con MHCC resecaadas, no sólo una respuesta patológica completa sin tumor residual es un buen factor pronóstico (44), sino que también una buena respuesta patológica a la quimioterapia preoperatoria se correlaciona con un incremento de la supervivencia en estos pacientes.

Adam y cols. (45) demostraron una supervivencia mayor en los pacientes con respuesta patológica completa, con una supervivencia global de 76 % a los cinco años y una supervivencia libre de enfermedad del 68 %.

Rubbia-Brandt y cols. (31) refirieron una mejoría en la supervivencia libre de enfermedad a los tres años en pacientes con una respuesta patológica mayor con respecto a los pacientes con respuesta parcial y sin respuesta patológica (49 % contra 37 % *versus* 18 %; $p = 0,0014$) en pacientes tratados con un régimen basado en oxaliplatino.

En concordancia con estos datos, Blazer y cols. (26), en una revisión retrospectiva de 305 pacientes, obtuvieron a los cinco años una tasa de supervivencia de 75 % para los pacientes con respuesta completa, 56 % para respuesta mayor y el 33 % con respuesta menor, siendo los factores asociados a una mayor respuesta patológica un valor de CEA < 5 ng/ml, metástasis con tamaño menor de 3 cm y como terapia neoadyuvante la combinación de oxaliplatino con bevacizumab.

En el trabajo de Klinger y cols. (36) se confirma una relación positiva entre la adición de bevacizumab al esquema neoadyuvante, el grado de respuesta tumoral y la supervivencia del paciente.

Chan y cols. (27) también demostraron el potencial pronóstico de la respuesta patológica utilizando dos grados de respuesta: gran respuesta y escasa respuesta. En este trabajo los autores insisten en la necesidad de graduar la respuesta y no considerar únicamente la respuesta completa (ausencia total de células viables) como factor de buen pronóstico en supervivencia o curación.

La medida del espesor de tumor en la interfase (ITN), como han demostrado Maru y cols. (38) se correlaciona con la respuesta radiológica medida con criterios morfológicos, no RECIST, con la respuesta patológica y con la supervivencia libre de recidiva.

Por último, Poulsides y cols. (35) establecen una correlación entre supervivencia libre de enfermedad y una respuesta patológica mayor del 75 % asociada a más de un 40 % de fibrosis.

Varias publicaciones (20,45,42,46-48) nos muestran evidencias razonables de que la respuesta patológica es un factor predictivo de supervivencia en pacientes sometidos a resección de metástasis hepáticas tras neoadyuvancia.

Sin embargo, en cada estudio han utilizado parámetros diferentes para valorar la respuesta patológica, lo que apoya la necesidad de unificar, en la medida de lo posible, los criterios patológicos de respuesta.

En la actualidad la respuesta patológica o grado de regresión tumoral, definida como la cuantificación de células tumorales residuales en el tejido resecado, se acepta como un factor predictivo en pacientes con MHCCR que reciben tratamiento antes de la resección y puede ayudar a la toma de decisiones para posteriores tratamientos (43,15,48).

CONCLUSIONES

No sólo la respuesta completa sino el grado de respuesta patológica, efectuado de forma sistemática es un nuevo valor predictivo de supervivencia.

Por ello, en las resecciones de MHCCR el estudio macroscópico, la inclusión y el estudio microscópico deben ser estandarizados ya que son necesarios amplios estudios prospectivos que incluyan una evaluación estándar macroscópica y microscópica de respuesta patológica en MHCCR para apoyar los datos actuales.

Hay diferentes sistemas para evaluar la respuesta patológica en pacientes con MHCCR todos ellos basados en la estimación del tumor residual y la indicación actual va encaminada a la utilización, siempre que sea posible, de dos de los métodos de valoración para implementar la correlación interobservador.

Debemos adaptar el informe patológico de las MHCCR incluyendo junto con el grado de respuesta patológico y la valoración del borde quirúrgico, otros datos histológicos de interés pronóstico como: infiltración linfática, vascular, neural o biliar, satelitosis y evaluación del hígado no tumoral.

CORRESPONDENCIA:

María Luisa Gómez Dorronsoro
Servicio de Anatomía Patológica "A"
Complejo Hospitalario de Navarra
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
e-mail: ml.gomez.dorronsoro@cfnavarra.es

BIBLIOGRAFÍA

- House MG, Ito H, Gönen 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;210:744-52.
- Dexiang Z, Li R, Ye W, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: Analysis of 1.613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2860-8.
- Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277-300.
- Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist* 2008;13:51-64.
- De Haas RJ, Wichers DA, Andreani P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg* 2011;253:1069-79.
- 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;371:1007-16.
- Nordlinger B, van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: Recommendations from an expert panel. *Ann Oncol* 2009;20:985-92.
- Wang CC, Li J. An update on chemotherapy of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2012;18:25-33.
- 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;27:1829-35.
- Lam VW, Spiro C, Laurence JM, et al. A systematic review of clinical response and survival outcomes of downsizing systemic chemotherapy and rescue liver surgery in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1292-301.
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary International consensus. *Oncologist* 2012;17:1225-39.
- Cleary JM, Tanabe KT, Lauwers GY, Zhu AX. Hepatic toxicities associated with the use of preoperative systemic therapy in patients with metastatic colorectal to the liver. *Oncologist* 2009;14:1095-105.
- Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AM, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1618-27.
- Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg* 2013;257:1079-88.
- Knijn N, de Ridder JA, Punt CJ, et al. Histopathological evaluation of resected colorectal cancer liver metastases: what should be done? *Histopathology* 2013;63:149-56.
- Gomez D, Abed MZ, de Rosa A, et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HBP* 2014;16:836-44.
- Kishi Y, Zorzi D, Contreras CM, et al. Extended preoperative chemotherapy does not improve pathologic response and increases postoperative liver insufficiency alter hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2010;17:2870-6.
- Tamald D, Klinger M, Eipeldauer S. Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:421-30.
- Rubbia-Brandt L, Lauwers GY, Wang H, et al. Sinusoidal obstruction syndrome and nodular regenerative hyperplasia are fre-

- quent oxaliplatin-associated liver lesions and partially prevented by bevacizumab in patients with hepatic colorectal metastases. *Histopathology* 2010;56:430-9.
20. Viganó L, Capussotti L, De Rosa G, et al. Liver resection for colorectal metastases after chemotherapy. Impact of chemotherapy-related liver injuries, pathological tumor response and micro-metastases on long-term survival. *Ann Surg* 2013;258: 731-42.
 21. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* 1994;73:2680-6.
 22. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: A pooled analysis of individual data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-44.
 23. Zorcolo L, Rosman AS, Restivo A, et al. Complete pathologic response after combined modality treatment for rectal cancer and long-term survival: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2822-32.
 24. Kong X, Moran MS, Zhang N, et al. Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2011;47:2084-90.
 25. Chun YS, Cooper HS, Cohen SJ, et al. Significance of pathologic response to preoperative therapy in pancreatic cancer. *Ann Surg* 2011;18:3601-7.
 26. 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;26:5344-51.
 27. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB (Oxford)* 2010;12:277-84.
 28. Bibeau F, Rivièrea B, Boissière F, et al. Prise en charge des métastases hépatiques d'origine colorectale après traitement d'induction. Place du pathologiste en 2011. *Annales de Pathologie* 2011;31:427-32.
 29. Gómez Dorransoro ML, Vera R, Ortega L, et al. Recommendations of a group of experts for the pathologic assessment of tumor regression liver metastases of colorectal cancer and damage of non-tumour liver tissue after neoadjuvant therapy. *Clin Transl Oncol* 2014;16:234-42.
 30. Gomez D, Abed MZ, de Rosa A, et al. Critical review of the prognostic significance of pathological variables in patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HBP* 2014;16:836-44.
 31. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, 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;18:299-304.
 32. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110:2761-7.
 33. Uemo H, Konishi T, Ishikawa Y, et al. Histologic categorization of fibrotic cancer stroma in the primary tumor is an independent prognostic index in resectable colorectal liver metastases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1380-6.
 34. Li Chang HH, Leeper R, Chan G, et al. Infarct-like necrosis: A distinct form of necrosis seen in colorectal carcinoma metastases treated with perioperative chemotherapy. *Am J Surg Pathol* 2012;36:570-6.
 35. Poulosides GA, Bao F, Servais EL, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: Fibrosis not necrosis predicts outcome. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2797-804.
 36. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, et al. Bevacizumab improves pathologic response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2059-65.
 37. Wichers DA, de Haas RJ, Scbgh M, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br J Surg* 2011;98:399-407.
 38. Maru D, Kopetz S, Boonsirikamchai P, 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;34:1287-94.
 39. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA* 2009;302:2338-44.
 40. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
 41. Boonsirikamchai P, Asran MA, Maru DM, et al. CT findings of response and recurrence, independent of change in tumor size, in colorectal liver metastasis treated with bevacizumab. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W1060-W1066.
 42. Dede K, Salamon F, Landherr L, et al. Pathologic assessment of response to chemotherapy in colorectal cancer liver metastases after hepatic resection: Which method to use? *Pathol Oncol Res* 2014 (on line June). Available at: <http://rd.springer.com/article/10.1007/s12253-014-9803-9/fulltext.html>
 43. Brouquet A, Zimmitti G, Kopetz S, et al. Multicenter validation study of pathologic response and tumor thickness at the tumor-normal liver interface as independent predictors of disease-free survival after preoperative chemotherapy and surgery for colorectal liver metastases. *Cancer* 2013;119:2778-8.
 44. Malavasi N, Ponti G, Depenni R, et al. Complete pathological response in a patient with multiple liver metastases from colon cancer treated with Folfox-6 chemotherapy plus bevacizumab: A case report. *J Hematol Oncol* 2009;2:35-9.
 45. Adam R, Wichers DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26:1635-41.
 46. 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;21:309-15.
 47. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, et al. Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: A comparison of histological response in liver, metastases, primary tumors, and regional lymph nodes. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2714-9.
 48. Loupakis F, Schirripa M, Capareello C, et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *B J Cancer* 2013;108:2549-56.

Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas

R. JIMENO MATÉ, C. ORBEGOSO AGUILAR, C. LÓPEZ LÓPEZ, F. RIVERA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Vadecilla. Santander

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) representa a nivel mundial el 8-9 % de los tumores malignos, ocupando así el tercer lugar en términos de incidencia. El 75 % de los enfermos diagnosticados en estadio IV tienen afectación hepática exclusiva y de estos, tan sólo entre el 20-25 % serán candidatos iniciales a una cirugía con intención radical (R0).

Uno de los principales avances en relación con el manejo de estos pacientes está sin duda relacionado con la constatación de la gran utilidad de una cirugía de rescate y su capacidad de lograr supervivientes libres de enfermedad a largo plazo, especialmente en aquellos casos con afectación restringida a nivel hepático.

En aquellos enfermos con metástasis hepáticas claramente resecables en el momento del diagnóstico (grupo 0) existen datos a favor del empleo de QT "perioperatoria" con el fin de intentar disminuir el número de recaídas a largo plazo. Las "terapias dirigidas" o "nuevas dianas" no han conseguido demostrar aún ningún beneficio en esta población.

En cuanto a los pacientes cuya afectación metastásica no permite plantear una cirugía radical de entrada, considerados como "potencialmente resecables" (grupo 1), destaca también la introducción de terapias sistémicas de "conversión" o neoadyuvantes que tienen como principal finalidad, entre otras, el intentar reducir el tamaño tumoral con vistas a poder lograr resecciones quirúrgicas completas de las localizaciones afectas y con ello obtener el consiguiente aumento en la supervivencia global (SG) de estos enfermos.

Sin embargo, aún a día de hoy no está bien establecida la combinación estándar de tratamiento con intención neoadyuvante o de "conversión" para estos casos con CCRm irresecable, existiendo actualmente varias alternativas razonables que deberán considerarse dentro de un comité multidisciplinar con el objetivo de poder llegar a alcanzar un manejo óptimo de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal. Metástasis hepáticas. Quimioterapia. Neoadyuvancia.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) represents 8-9 % of all malignancies worldwide, ranking third in terms of incidence. Seventy-five per cent of the patients diagnosed with stage IV disease, have exclusive liver involvement, but only between 20-25 % are considered for upfront surgery with radical intent (R0).

Salvage surgery is recognized as one of the main progresses in the management of these patients; this therapeutic approach has made possible the achievement of long-term disease-free survivors, especially in those cases with disease restricted to the liver. In those patients with clearly resectable liver metastases at diagnosis (group 0) data are in favor of using "perioperative" CT in order to reduce the number of long-term relapse rate. Targeted therapies have still failed to show any benefit in this population.

In patients whose liver involvement does not allow a radical surgery, also considered "potentially resectable" (group 1), the introduction of "conversion" or neoadjuvant treatments, with the objective of reducing tumor size to attain complete surgical resections of the affected locations, has demonstrated an improvement in the overall survival (OS).

Despite this, the standard neoadjuvant or "conversion" treatment for patients with unresectable mCRC is not well established. Currently there are several reasonable alternatives that must be considered within a multidisciplinary committee aimed to achieve optimal management of these patients.

KEY WORDS: *Colorectal cancer. Liver metastasis. Chemotherapy. Neoadjuvant therapy.*

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa a día de hoy el tercer lugar en incidencia a nivel mundial y representa el 8-9 % de todos los tumores malignos (1). En España constituye la neoplasia más frecuentemente diagnosticada en ambos sexos, siendo además la causante de 10 muertes por cada 100.000 habitantes y año, y situándose con ello como la segunda causa de muerte por cáncer en nuestro país (2).

El tratamiento del CCR avanzado y su abordaje multidisciplinar ha experimentado importantes cambios en las últimas décadas que han llevado a un mayor control de la enfermedad, un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP) y de la supervivencia global (SG) de estos enfermos (3,4). En este sentido, quizás el acontecimiento más relevante de los últimos años, ha sido el hecho de poder constatar la potencial utilidad en términos de curación o supervivencia a largo plazo de la cirugía radical en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica. Por este motivo, las decisiones relacionadas con el manejo de los enfermos encuadrados en dicho contexto clínico, han de tomarse sin duda dentro del seno de un comité multidisciplinar y teniendo siempre en cuenta tanto aquellas características clínicas del propio paciente y de la histología y biología molecular tumorales, así como las relativas a la carga tumoral y las localizaciones afectas. Sólo así seremos capaces de poder establecer la mejor secuencia terapéutica a seguir y con ello lograr optimizar el tratamiento en cada caso de forma individualizada.

Avanzando un poco más en relación con el tema que nos ocupa, sólo un cuarto de los pacientes con CCR presentan enfermedad avanzada al diagnóstico y aproximadamente un 75 % de ellos tendrá afectación hepática exclusiva. Además, un tercio de los enfermos que debutan con enfermedad localizada van a recaer a distancia en algún momento de su evolución, siendo el hígado la localización más frecuente para este evento (5). Lamentablemente es también relevante el hecho de que

tan sólo un 20-25 % de estos pacientes con metástasis hepáticas (MH) son candidatos adecuados inicialmente para plantear una resección quirúrgica de intención radical (6). Dentro de este punto, solamente un breve inciso para destacar la importante evolución que han sufrido recientemente los criterios clásicos para considerar como resecables las metástasis ocasionadas por un CCR. Actualmente estos podrían resumirse en la posibilidad de llevar a cabo una resección completa de la lesión (R0) preservando al menos 2 segmentos adyacentes con adecuada vascularización, de tal forma que se conserve la suficiente cantidad de parénquima hepático capaz de mantener una adecuada función del órgano (25-30 % en hígados sanos y 35-40 % en pacientes que han recibido QT previamente, diabéticos o con esteatosis moderada-severa) (7).

Las últimas versiones de las guías clínicas propuestas por ESMO para el manejo de enfermos con CCRm tratan de clasificar a estos en varios subgrupos en función del volumen tumoral y las localizaciones afectas, en un intento de orientar así hacia alguna de las diferentes estrategias terapéuticas disponibles para estos pacientes, cada una de las cuales con sus diferentes objetivos específicos (8) (Tabla I).

PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA RESECABLE (GRUPO 0)

Clásicamente los pacientes diagnosticados de CCR avanzado con afectación hepática inicialmente resecable, (grupo 0) de las guías ESMO, eran únicamente sometidos a cirugía. De esta forma, las series con mayor seguimiento, refieren hasta un 48 y 30 % de pacientes vivos y libres de enfermedad a 5 y 10 años respectivamente (9). En estos enfermos si acaso, y en un ejercicio de extrapolación basado en los beneficios aportados por la QT adyuvante en estadios III de CCR previamente intervenidos (10) y de algunas series retrospectivas no específicas

TABLA I
GRUPOS ESMO DE PACIENTES CON CCRm

<i>Grupo</i>	<i>Presentación clínica</i>	<i>Objetivo de tratamiento</i>	<i>Intensidad de tratamiento</i>
0	M1 hepáticas y/o pulmonares claramente resecables (R0)	Curación, disminución de riesgo de recaída	Nada o FOLFOX
1	M1 hepáticas y/o pulmonares "potencialmente resecables"	Máxima respuesta	Régimen más activo
2	M1 definitivamente irresecables, alta carga tumoral y/o paciente sintomático	Control rápido de la enfermedad	Régimen activo: al menos "doblete"
3	M1 definitivamente irresecables, baja carga tumoral y paciente asintomático	Cronificación de la enfermedad con mínima toxicidad	Terapia secuencial. Incluso monoterapia

para metástasis hepáticas, pudiese quizás considerarse razonable en pacientes seleccionados la administración de tratamiento postoperatorio con seis meses de FOLFOX (8).

Fue en el año 2008, y a raíz de los resultados obtenidos por el ensayo fase III 40983 llevado a cabo por la EORTC, cuando se planteó un cambio en dicho abordaje (11). En este protocolo, 364 pacientes reclutados entre los años 2000 y 2004 fueron randomizados a recibir quimioterapia con el esquema FOLFOX-4, 6 ciclos de forma preoperatoria y 6 después de la cirugía, o a tratamiento quirúrgico en exclusiva. La tasa de resección fue similar en ambos grupos (83-84 %) y aunque la tasa de complicaciones postoperatorias fue mayor en el grupo de terapia combinada, esto no se tradujo en un aumento de la mortalidad postoperatoria. Como ya se ha mencionado previamente, los resultados obtenidos reflejaron un beneficio significativo en SLP, de 11,7 a 18,7 meses. En una actualización posterior, y tras una mediana de seguimiento de 8,5 años, no se han encontrado diferencias en términos de SG, 61,3 meses frente a 54,3 (12). En realidad parece que la conclusión más lógica a la vista de estos datos, es la de considerar que la combinación de QT y cirugía obtiene mejores resultados que esta última sola para este tipo de enfermos.

El potencial beneficio de un tratamiento con agentes "antidiana" o "biológicos" asociados a la QT "perioperatoria" en pacientes con enfermedad hepática resecable ha sido estudiado por Primrose y cols. en el estudio NewEPOC (13). Este protocolo planteaba una terapia con FOLFOX cetuximab vs. FOLFOX en una cohorte de 257 pacientes KRAS exón 2 nativo con CCR con MH resecables (grupo 0). Tras un periodo de seguimiento medio de 21,1 meses se objetivó que la SLP fue menor en el grupo de cetuximab, 14,1 vs. 20,5 meses (HR 1,48 IC95 % 1,04-2,12; p = 0,030), concluyéndose por ello que la adición de dicho fármaco en estos pacientes no aporta ningún beneficio e incluso pudiese ser deletérea. Se apunta además, por parte de los autores, la necesidad de llevar a cabo estudios traslacionales en busca de mecanismos moleculares subyacentes que puedan explicar estos resultados.

Sea como fuere, por ahora, estos resultados han posicionado la quimioterapia perioperatoria con FOLFOX-4 como un estándar de tratamiento para esta población, no habiéndose demostrado aún a día de hoy que otras combinaciones o incluso la adición de "nuevas dianas" aporte beneficios en este contexto de enfermedad resecable de entrada.

PACIENTES CON ENFERMEDAD METASTÁSICA "POTENCIALMENTE RESECABLE" (GRUPO 1)

Volviendo a los pacientes con CCR y afectación hepática, además del porcentaje inicial previamente mencionado, entre un 5-15 % más podrán alcanzar, previo tra-

tamiento sistémico neoadyuvante o "de conversión", una respuesta que permita valorar dicha opción terapéutica (14-16), obteniéndose así incluso hasta en un 7 % de las ocasiones una respuesta completa patológica (17). En ambos casos, y según los datos de series con seguimiento a largo plazo, la SG a 5 años ronda el 40 % siendo este valor muy superior al esperado para aquellos pacientes tratados únicamente con quimioterapia, en los cuales estas cifras se sitúan escasamente en torno al 2-5 % (18).

Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, parece clara la importancia derivada de una adecuada elección de la primera línea de tratamiento sistémico para pacientes con CCR metastásico (CCRm), especialmente en aquellos casos con afectación hepática exclusiva. Así, en muchas ocasiones, la posibilidad de plantear un tratamiento quirúrgico de intención curativa para estos enfermos, vendrá fundamentalmente condicionada por la respuesta alcanzada con la quimioterapia empleada en este contexto.

QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia (QT) preoperatoria o neoadyuvante o de "conversión" en el caso concreto del CCR avanzado o metastásico (CCRm) tiene como objetivos fundamentales, además de poder testar *in vivo* la "quimiosensibilidad" del tumor, el de realizar un intento de lograr controlar precozmente la potencial existencia de una "enfermedad micrometastásica" y además, cómo no, el de tratar de facilitar en algunos casos una eventual cirugía radical mediante la obtención previa de una citorreducción tumoral suficiente que pueda dar lugar a una afectación tumoral residual técnicamente resecable. Dicho abordaje terapéutico será de especial interés por tanto en aquellos casos en los que exista una afectación hepática considerada como "potencialmente resecable", correspondientes por tanto al denominado grupo 1 de las guías clínicas de consenso elaboradas por la ESMO para enfermos con CCR (8). Este hecho, con los esquemas de tratamiento actualmente disponibles, como ya hemos mencionado, podrá suceder aproximadamente en hasta un 32 % de los casos considerados irresecables de inicio (15).

Es bien conocido el hecho de que las tasas de respuesta (TR) alcanzadas con los tratamientos neoadyuvantes o de "conversión" se correlacionan de forma directa con las posibilidades de alcanzar una resección radical (19) y que, además, el grado de respuesta patológica observado en la pieza quirúrgica influye claramente en la supervivencia a largo plazo de estos enfermos. De este modo nuestro objetivo principal en estos pacientes deberá ser el de intentar escoger, de entre los actualmente disponibles, el esquema de quimioterapia teóricamente más activo y eficaz para cada caso. Sin embargo en este sentido, aún a día de hoy, queda por establecer cuál es la mejor combinación de fármacos a emplear y esto es, sin duda,

debido a que la mayoría de los datos disponibles al respecto proceden de estudios heterogéneos, retrospectivos y sin una adecuada selección de pacientes.

A lo largo de las siguientes páginas trataremos de revisar y analizar los resultados más relevantes en relación con las principales experiencias y ensayos clínicos llevados a cabo hasta la fecha en este contexto clínico.

ESQUEMAS BASADOS EN "DOBLETES" DE QT

FOLFOX

En aquellos casos con presencia de afectación tumoral metastásica irreseccable inicialmente, objeto principal a partir de ahora de los protocolos referidos en nuestra revisión, existen publicadas desde finales de los años 90 varias series retrospectivas que recogen la evolución de pacientes con CCRm irreseccable, en su mayoría por afectación hepática, sometidos a quimioterapia neoadyuvante basada en 5-FU/LV y oxaliplatino, mostrando todas ellas tasas de reseccabilidad menores al 15 % (9). Además, disponemos de los resultados de dos estudios fase III que incluyen enfermos con CCRm en hígado y además con afectación extrahepática, que nos demuestran que el doblete de 5-FU/LV con oxaliplatino (FOLFOX) es superior al primer fármaco en monoterapia en este contexto. El primero de ellos, que fue publicado en el año 2000 (20), consiguió una TR de alrededor del 53 % en los pacientes que recibieron la combinación frente al 20 % en los que recibieron 5-FU/LV en monoterapia; además la tasa de resección fue de 32 vs. 21 % respectivamente. En el otro estudio publicado en el mismo año (21) las TR fueron similares, 51 % vs. 22 % a favor de la combinación, al igual que las tasas de resección, 6,7 % vs. 3,3 %. Ambos protocolos, por tanto, establecieron la superioridad de FOLFOX como terapia neoadyuvante en comparación con 5-FU/LV, consiguiéndose además con la combinación un beneficio significativo en SLP, 8,7 meses para la combinación frente a 6,1 meses en el primero y 9 meses frente a 6,2 en el segundo, que no logró en ningún caso traducirse en aumento de la SG, 19,9 frente a 19,4 meses en el primer estudio y 16,2 frente a 14,7 meses en el segundo.

En el caso concreto de pacientes con CCRm y afectación hepática exclusiva, en 2005 Alberts y cols. (22) analizaron, en un fase II prospectivo, la tasa de resecciones hepáticas completas en 42 pacientes con enfermedad hepática exclusiva e irreseccable (múltiples lesiones distribuidas de forma difusa, seis o más lesiones bilobares o con imposibilidad para obtener márgenes adecuados por proximidad a estructuras vasculares) sometidos a quimioterapia basada en FOLFOX-4. La TR que se obtuvo fue del 60 % consiguiendo así que 17 pacientes se sometieran a cirugía, alcanzándose una resección macroscópica completa en 14 de ellos (33,3 %).

En base a los datos de las experiencias anteriormente expuestas, el esquema FOLFOX pasó a ser un referente de la terapia neoadyuvante o de "conversión" para pacientes con CCR y metástasis hepáticas irreseccables de entrada.

FOLFIRI

Otro de los principales fármacos utilizados dentro del tratamiento de enfermos con CCR es el irinotecán o CPT-11, que ya demostró ser beneficioso en combinación con 5-FU/LV en diversos ensayos clínicos en la década de los 90. En 2004 se realizó un fase II con 40 pacientes con enfermedad hepática no reseccable que recibieron FOLFIRI como terapia de primera línea, obteniéndose así una TR de 47,5 % y una resección completa (R0) en el 32,5 % de ellos (23).

Fue un año más tarde, en 2005, cuando salieron publicados los resultados del ensayo fase III 40987 de la EORTC (24) que incluyó a 430 pacientes con CCRm en el que se comparaba la administración de 5-FU/LV solo o con irinotecán. La TR resultó ser mayor en los que recibieron la combinación (62,2 %) frente a los que fueron tratados con un solo fármaco (34,4 %), además de verse incrementada también la SLP, 6,4 meses a 8,5 con la terapia combinada. Así la combinación de QT tipo FOLFIRI pasó a constituir una alternativa razonable de tratamiento para estos enfermos.

Si tratásemos de decidirnos por uno de estos "dobletes" como primera opción de tratamiento, existen estudios no comparativos que sugieren quizás una teórica superioridad en este contexto (24,25) para los esquemas de combinación basados en oxaliplatino (FOLFOX). Sin embargo, pensamos que a día de hoy no es posible afirmar con total seguridad que así sea pues estos resultados, como ya se ha dicho previamente, han sido obtenidos a partir de análisis de subgrupos retrospectivos no planificados, en poblaciones heterogéneas y sin criterios de irreseccabilidad hepática bien definidos.

ESQUEMAS BASADOS EN "TRIPLETES" DE QT

FOLFIRINOX

Basándose en el fundamento de que la TR se correlaciona directamente con la posibilidad de alcanzar resecciones completas y con ello una mejor supervivencia de estos pacientes, varios grupos europeos han explorado dentro de ensayo clínico la posibilidad de emplear en combinación los tres fármacos más activos dentro del tratamiento del CCR: 5-FU/LV, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX).

Al día de hoy existen al menos dos protocolos fase II publicados por un grupo de investigadores italianos que

demuestran que el triplete de quimioterapia FOLFIRINOX es seguro y además, aunque inicialmente no estuvieran diseñados con la intención de conseguir un rescate quirúrgico posterior, logra una TR del 70 % con un 25 % de resecciones completas (26,27). A la vista de estos resultados, este mismo grupo de investigadores diseñó un ensayo fase III con este objetivo específico (28). En dicho protocolo se comparó la administración de FOLFIRINOX frente a FOLFIRI en un total de 244 pacientes con el objetivo primario de evaluar la TR, estando recogida además entre los objetivos secundarios la tasa de resecciones completas (R0) obtenidas tras la respuesta a la QT. La mediana de ciclos administrados fue de 11 para la rama de FOLFIRINOX y de 10 para la de FOLFIRI alcanzándose una TR significativamente superior en el brazo de la triple combinación (66 % vs. 41 %; $p = 0,0002$). Esto mismo ocurrió con la tasa de resecciones completas (15 % vs. 6 %; $p = 0,033$), siendo también significativamente superior en los que sólo tenían afectación metastásica hepática (36 % vs. 12 %; $p = 0,017$). Los resultados en SLP y SG también fueron mejores para el brazo de FOLFIRINOX, 9,8 meses frente a 6,9 y 22,6 frente a 16,7 meses respectivamente. En contrapartida, como es lógico, hubo también diferencias significativas en cuanto a la neurotoxicidad y neutropenia grados 3-4 observadas, siendo más frecuentes estos efectos secundarios con el triplete, pero sin haberse producido por ello ninguna muerte tóxica ni un mayor número de episodios de neutropenia febril entre los enfermos tratados con dicha combinación.

Unos años más tarde se ha publicado un análisis combinado de estos tres estudios con el objeto de evaluar la supervivencia de los pacientes que alcanzaron resecciones completas y la morbimortalidad perioperatoria con el triplete de quimioterapia (FOLFIRINOX) (29). En aquellos pacientes con afectación hepática exclusiva, se determinó que el 34 % alcanzaron una resección completa, siendo además la mediana de SG en estos casos de 61 meses y alcanzando una supervivencia estimada a 5 años del 43 %. No existió mortalidad "intra" ni postoperatoria y la tasa de complicaciones perioperatorias fue del 27 %.

Sin embargo, hay que tener en cuenta el hecho de que todos estos estudios se han llevado a cabo en población afecta de CCRm con afectación "extrahepática", y que únicamente disponemos de pequeños ensayos fase II en pacientes con CCRm y afectación hepática exclusiva. Por ello, aún en la actualidad es difícil poder extrapolar estos resultados a todos los enfermos con CCRm y enfermedad en hígado; y por tanto asumir esta opción de tratamiento como un estándar. Quizás, teniendo en cuenta la importante actividad antitumoral de esta combinación y también como no su perfil de toxicidad, en pequeños subgrupos de pacientes muy seleccionados con buen estado general y escasas comorbilidades, esta alternativa pudiese ser de especial interés.

La tabla II hace un resumen de los principales resultados disponibles en relación con el empleo de QT en pacientes con CCRm y afectación hepática, entre otras.

TABLA II
RESUMEN DE ESTUDIOS CON QT EN PACIENTES CON CCRm

	<i>Estudio</i>	<i>n</i>	<i>QT</i>	<i>TR (%)</i>	<i>Tasa R0 (%) hígado</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>
Fase II	*Alberts et al. (2005)	42	FOLFOX	60	33,3	-	-
	*Pozzo et al. (2004)	40	FOLFIRI	47,5	32,5	-	-
	Falcone et al. (2002)	42	FOLFIRINOX	71,4	26	-	-
	Masi et al. (2004)	32	FOLFIRINOX	72	25	-	-
Fase III	Giacchetti et al. (2000)	200	FOLFOX vs. 5-FU/LV	53 vs. 20	21/17	8,7/6,1	19,9/19,4 (ns)
	De Gramont et al. (2000)	420	FOLFOX vs. 5-FU/LV	51 vs. 22	NP	9/6,2	26,2/14,7 (ns)
	Köhne et al. (2005)	430	FOLFIRI vs. 5-FU/LV	62,2 vs. 34,4	NP	8,5/6,4	20,1/16,9 (ns)
	Falcone et al. (2007)	244	FOLFIRINOX vs. FOLFIRI	66 vs. 41	36/12	9,8/6,9	22,6/16,7

*Población seleccionada.

NUEVAS DIANAS

Los anticuerpos monoclonales frente a dianas moleculares específicas como EGFR (cetuximab y panitumumab) y VEGF (bevacizumab) han supuesto un gran avance en el tratamiento del CCR avanzado aportando, en combinación con la QT, mejores resultados que los esquemas terapéuticos convencionales (30,31). Sin embargo, en el caso de la QT preoperatoria combinada con nuevas dianas en CCRm con afectación exclusivamente hepática, la experiencia es menor aunque actualmente se puede afirmar que ya existen algunos datos, fundamentalmente en relación con su eficacia, en poblaciones seleccionadas.

BEVACIZUMAB

El beneficio clínico derivado de añadir bevacizumab a la quimioterapia preoperatoria con una intención “neoadyuvante” o previa a un potencial abordaje quirúrgico, no está aún del todo definido. Sin embargo, la eficacia y seguridad de su uso en el contexto de enfermos con CCRm han sido ampliamente valorados en el análisis *post hoc* de los resultados de grandes ensayos fase III (NO16966) o registros “post-comercialización” en fase IV como el First BEAT.

El estudio First BEAT (32), publicado en el 2009, fue un estudio internacional de acceso expandido para evaluar la seguridad del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas en primera línea de CCRm irresecable. Se reclutaron 1.914 pacientes, la duración media del tratamiento fue de 148 días con una media de 64 días entre la última dosis de bevacizumab y la cirugía. La tasa de resecciones hepáticas R0 en población no seleccionada fue del 78,6 %, 114 de 145 pacientes. Las complicaciones postoperatorias grado 3-4 como sangrado y problemas en la cicatrización fueron reportadas en un 0,4 % y 1,8 % respectivamente, concluyéndose así que en esta población, las complicaciones postoperatorias eran comparables con los controles históricos. De forma más específica, en el grupo concreto de pacientes con enfermedad hepática exclusiva (n = 704), el 15 % fue sometido a una cirugía con intención curativa (R0), lográndose finalmente este objetivo en 85 de los 107 pacientes operados, o lo que es lo mismo, alcanzándose una tasa de resección R0 del 79,4 %. Se observó una diferencia no significativa en las tasa de resección de MH para las combinaciones con oxaliplatino vs. irinotecán (20,3 % vs. 14,5 % p = 0,07); esta diferencia fue significativa cuando se tiene en cuenta la totalidad de la cohorte. La SG en el grupo con enfermedad hepática exclusiva en general fue de 25,2 meses y la SG para aquellos pacientes sometidos a cirugías con intención curativa no ha sido aún alcanzada, y por tanto es significativamente mayor en comparación a los pacientes no sometidos a cirugía (p log Rank < 0,001). La

tasa de SG a los dos años es del 54 % en pacientes con enfermedad limitada al hígado, alcanzándose el 89 % en pacientes sometidos a resecciones con intención curativa y hasta el 94 % en aquellos casos en que finalmente se lograron resecciones R0 (33).

El estudio fase III NO16966 fue un estudio diseñado para demostrar la no inferioridad de XELOX vs. FOLFOX de nuevo en enfermos con CCRm irresecable; posteriormente previa enmienda se añadió el bevacizumab tras conocerse datos acerca de su beneficio en supervivencia asociado con su utilización junto a QT en primera línea (34). Los resultados finales de este protocolo demuestran la no inferioridad en SLP para XELOX vs. FOLFOX, 8,0 meses vs. 8,5 meses (HR 1,04 IC 97,5 % 0,93-1,16) (35,36). Pero lo que es más relevante dentro este ensayo para el tema que tratamos en nuestra revisión, refleja también la superioridad en SLP para la combinación con bevacizumab vs. placebo, 9,4 meses vs. 8 meses (HR, 0,83; IC 97,5 % 0,72-0,95; p = 0,0023), sin aumentar significativamente a pesar de ello la SG, 21,3 vs. 19,9 meses (37). De los 1.400 pacientes que fueron reclutados, 418 tenían enfermedad limitada al hígado; 26 (12,3 %) pacientes de la rama con bevacizumab (n = 211) se sometieron a cirugía R0 vs. 24 (11,6 %) de la rama placebo (n = 207) (p 0,81). La tasa de resección R0 para toda la cohorte de pacientes con MH y cirugía fue del 74,6 % vs. 79,1 % respectivamente.

De nuevo, ya concretamente en casos con CCRm y afectación limitada al hígado, Bertolini y cols. (38) exploran en un fase II el uso de FOLFOX6 + bevacizumab neoadyuvante en 21 pacientes con MH no resecables (nódulo único > 5 cm, varios nódulos > 4 cm y/o lesiones en ambos lóbulos). Las respuestas objetivas fueron alcanzadas en 12 casos (57,1 %) y 13 de 14 pacientes logran una resección R0. La SLP media fue de 12,9 meses con una tasa de recaídas del 50 % y una mediana de supervivencia libre de recaída de 8 meses. Finalmente, la SG media fue de 22,5 meses con una diferencia significativa para aquellos pacientes sometidos a cirugía 35,6 vs. 15,3 meses (p < 0,009).

El esquema basado en XELOX con bevacizumab ha sido estudiado como estrategia neoadyuvante en pacientes con MH potencialmente resecables en otro estudio fase II donde la TR fue del 73 % y 52 de los 56 pacientes incluidos (93 %), consiguieron ir a una cirugía sin que esto conllevara un aumento de la morbilidad postoperatoria y tampoco una merma en la regeneración hepática postquirúrgica (39).

En el año 2011 Wong y cols. (40) publicaron los resultados de un estudio multicéntrico que analizó, en una sola rama, 46 pacientes con CCR y afectación hepática exclusiva de “alto riesgo” (más de 4 metástasis, mayor de 5 cm, sincrónica con el tumor primario o de difícil localización) tratados con XELOX-bevacizumab. La TR fue del 78 % y esto permitió que 12 de 30 pacientes (40 %) con MH irresecables de entrada pasaran a ser resecables,

siendo aún más llamativos estos resultados en el subgrupo de pacientes con MH sincrónicas con el diagnóstico del tumor primario, en el que esta circunstancia aconteció en 10 de los 15 casos (67 %). Destacan además los resultados de 4 de estos enfermos en los que se alcanzó una respuesta completa (RC) radiológica que no requirió cirugía. De estos últimos, sólo en uno se documentó recaída hepática exclusiva después de 23 meses; el resto permanecían en RC radiológica después de 20, 18 y 18 meses de seguimiento respectivamente. Por último observaron que el hecho de administrar la quimioterapia de forma neoadyuvante no se tradujo en un aumento de complicaciones post-quirúrgicas, al menos clínicamente relevantes.

El estudio TRIBE (41) compara el uso de FOLFOXIRI y bevacizumab frente a FOLFIRI con el fármaco antiangiogénico en 508 pacientes con CCRm no reseccable. En este protocolo se objetivó que el uso del "triple" con bevacizumab aumentaba la SLP (12,1 vs. 9,7 meses HR 0,75 IC95 % 0,62-0,9; $p = 0,03$), la TR de 65 % vs. 53 % ($p = 0,006$) y la SG (31 vs. 25,8 meses HR 0,79 IC95 % CI 0,63-1,00; $p = 0,054$) sin aumentar la tasa de resecciones R0 (15 % vs. 12 %), eso sí a costa de un incremento significativo de la toxicidad.

Por otro lado, Loupakis y cols. (42) estudiaron las muestras de tejidos de pacientes que participaron en estudios fase II/III con FOLFIRI/XELOXIRI, con o sin bevacizumab y muestras de pacientes que no recibieron tratamiento neoadyuvante. Analizándolas estos investigadores observaron que el uso del antiangiogénico aumentaba la tasa de respuestas patológicas y de necrosis sin objetivarse un incremento de la toxicidad hepática asociada al empleo de dicho compuesto. Esto quizás pudiese también verse traducido, como en el caso de la QT clásica, en un mayor beneficio a largo plazo para los enfermos que alcanzasen dicha respuesta patológica.

TERAPIAS "ANTI EGFR"

Es conocido el papel que juega el estado mutacional del gen RAS como factor predictivo de respuesta y eficacia al tratamiento con cetuximab o panitumumab, ambos anticuerpos monoclonales que bloquean el dominio extracelular del EGFR. Es por ello que la indicación para el uso de estos compuestos está actualmente restringida a pacientes con CCRm y RAS "nativo", sin mutaciones a dicho nivel.

Cetuximab

En el caso de la terapia de neoadyuvante en MH por CCR no reseccables de entrada, el tratamiento con cetuximab ha mostrado ser eficaz en diversos ensayos clínicos como iremos viendo a continuación.

En el estudio fase III CRYSTAL que exploraba la actividad de FOLFIRI cetuximab vs. FOLFIRI en el tratamiento de primera línea para enfermos con CCRm, el análisis publicado en el 2008, objetiva un aumento estadísticamente significativo de la TR 59,3 % vs. 43,2 % ($p = 0,03$) que, sin embargo, no alcanzó la significación en términos de SLP 9,9 vs. 8,7 meses (HR 0,68 IC95 % 0,64-1,11 $p = 0,07$) ni en SG 24,9 vs. 21 meses (HR 0,84 IC95 % 0,64-1,11; $p = 0,44$) a favor del brazo de la combinación con cetuximab, en los pacientes KRAS nativo. En población KRAS mutado, como ya se ha expuesto, no se objetivó beneficio con la adición del cetuximab a la quimioterapia (43). La tasa de cirugía fue 7,9 % vs. 4,6 % (OR 1,823 IC95 % 0,957-3,472; $p = 0,0633$) y de resecciones R0 5,1 % vs. 2 % (OR 2,650 IC95 % 1,083-6,490 $p = 0,0265$), siendo por tanto estas últimas más frecuentes en el grupo de la combinación con cetuximab. En pacientes con afectación hepática exclusiva, la TR fue del 77 % con tasas de resección completa (R0) de 9,8 % frente a 4,5 % en la rama control.

El estudio OPUS es un protocolo fase II randomizado que demostró como en población con CCRm KRAS nativo, en este caso con la combinación de FOLFOX4 y cetuximab, se conseguía nuevamente una mejor TR frente a la QT sola, 61 % vs. 37 % (OR: 2,54, $p = 0,011$) y una disminución del riesgo de progresión (HR 0,57 $p = 0,0163$). La tasa de resecciones R0 fue también mayor en pacientes KRAS nativo que recibieron FOLFOX4 cetuximab, 9,8 % vs. 4,1 % (44,45).

Considerando de nuevo sólo pacientes con CCRm y afectación limitada a hígado, dos son los estudios, ambos en población asiática, que apuntan hacia un potencial beneficio de añadir cetuximab a la quimioterapia de primera línea, FOLFOX-6 o FOLFIRI, en pacientes KRAS nativo. En el primero de ellos el objetivo primario fue el de determinar la tasa de conversión. Los resultados obtenidos arrojaron una mejoría significativa a favor del grupo de la combinación, alcanzándose en el brazo de tratamiento con el anticuerpo monoclonal una tasa de conversión del 28,6 % frente a sólo un 13,2 % de la rama control ($p = 0,027$). Así mismo, la tasa de resección R0 en esta serie fue de un 25,7 % frente a sólo un 7,4 % de la QT ($p = 0,004$), obteniéndose también una mayor TR (57 % vs. 29,4 %; $p = 0,001$). Estos incrementos en la actividad antineoplásica de la combinación de QT y cetuximab se tradujeron en un beneficio significativo en términos de supervivencia, con una SLP 10,2 vs. 5,8 meses (HR 0,60; $p = 0,004$) y SG 30,9 vs. 21,0 meses (HR 0,54; $p = 0,013$); además los pacientes que fueron sometidos a resección de MH R0 lograron mejores SG medias en comparación con los que no se sometieron a cirugía, 46,4 vs. 25,7 meses ($p < 0,01$) (46). En el segundo protocolo, con 73 pacientes, el objetivo primario fue el de determinar la tasa de resección R0. Se intentó cirugía con intención curativa en 36 pacientes (49 %) con una tasa de resección R0 en la ITT del 27 % (20/73), el tiempo medio a la progresión fue de 9,8 meses (47).

Sin embargo, el estudio más destacado dirigido de forma específica a valorar la eficacia del cetuximab en combinación con quimioterapia como tratamiento de conversión en MH exclusivas e irresecables es el CELIM (48). En este protocolo fase II se aleatorizaron un total de 111 pacientes a recibir cetuximab con FOLFOX-6 o FOLFIRI siendo la TR objetiva el principal endpoint. En la rama de quimioterapia basada en oxaliplatino la TR fue de 68 %, mientras que en la basada en irinotecan fue del 57 % ($p: 0,23$), no alcanzándose por tanto diferencias significativas entre ambos regímenes de tratamiento. El porcentaje resecciones R0 fue similar para ambos brazos (38 % vs. 30 %) con una tasa de resección tras el tratamiento de quimioterapia del 60 % ($p < 0,001$). En un análisis retrospectivo se corroboró *a posteriori* una ausencia de beneficio derivado del empleo de cetuximab asociado con la QT de primera línea para la población con KRAS mutado, quedando la actividad del anticuerpo restringida, como ya había sucedido en experiencias previas a aquellos enfermos con ausencia de mutaciones a dicho nivel, 70 % en KRAS nativo frente al 41 % en la población mutada. La actualización de los datos de supervivencia, publicados en febrero de 2014, señalan un aumento no significativo en la SG para el brazo de FOLFOX cetuximab de 35,7 vs. 29 meses para el brazo FOLFIRI cetuximab (HR 1,03 IC95 % 0,66-1,61, $p = 0,9$), la SLP media fue de 10,8 vs. 10,5 meses respectivamente. Además existe una diferencia significativa en SG en los pacientes que logran resecciones R0 (53,9 vs. 219 meses; $p < 0,001$) con una SLP de 9,9 meses y una tasa de SG a los 5 años del 46 % (49).

Por último, el estudio multicéntrico EREBUS, presentado en ESMO 2014, incluye 389 pacientes con CCR metastásico KRAS nativo tratados en primera línea con quimioterapia, a criterio del investigador, y cetuximab. El 37,5 % presentaban enfermedad exclusivamente hepática; 106 (27,2 %) pacientes fueron sometidos a cirugía de las metástasis, 41,1 % de los que presentaban afectación hepática exclusiva, 22,1 % de los que tenían afectación hepática no exclusiva y 13,8 % con afectación de otras localizaciones, el tiempo medio entre el inicio del tratamiento y la cirugía fue de 5,3 meses, el 62,3 % logró una cirugía R0/R1/radiofrecuencia y 49,1 % presentaron complicaciones post-quirúrgicas. El 67 % de los pacientes sometidos a cirugía están vivos a los tres años de seguimiento y el tiempo medio de recurrencia tras la cirugía fue de 5,7 meses (50).

Panitumumab

Como en algunos de los casos anteriores, son aún pocos los datos disponibles en relación a la potencial actividad de este anticuerpo monoclonal asociado a QT dentro del tratamiento de intención neoadyuvante en pacientes con CCRm y afectación hepática exclusiva.

El estudio fase III (PRIME) (51) analiza la eficacia de panitumumab en combinación con FOLFOX-4 frente al mismo esquema sin la “nueva diana” en 1.183 pacientes con CCRm, no necesariamente con afectación hepática, no tratados previamente. Los datos actualizados (52) señalan en el grupo de los pacientes con KRAS exón 2 nativo un aumento de SLP cuando recibían el antiEGFR, 10 meses para la triple terapia frente a 8,6, asociado además con un aumento de la SG, 23,9 vs. 19,7 meses y una mejor TR, 57 % frente a 48 %, que a su vez posibilitaron una resección completa en el 10 % y el 8 % de los casos respectivamente. En aquellos enfermos con enfermedad hepática exclusiva la diferencia fue mayor, 28 % de resecciones completas vs. 18 % en el brazo de FOLFOX-4.

El estudio fase II PLANET, actualmente aún en periodo de seguimiento, tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la adición de panitumumab a la quimioterapia de primera línea, FOLFOX4 o FOLFIRI en enfermos con afectación hepática irresecable, una de las siguientes: ≥ 4 lesiones, al menos 1 lesión mayor de 10 cm de diámetro o técnicamente no resecable, al menos inicialmente KRAS exón 2 nativo y en un posterior análisis sin ninguna mutación en RAS (K-NRAS wt). Finalmente no existieron diferencias significativas en términos de TR, SLP o SG, a favor de ninguna de las dos combinaciones (53). En el 51,9 % de los pacientes, se procedió a cirugía de las MH con una tasa de resección (R0 + R1) del 77,5 % (76,5 % P-FOLFOX4 y 78,3 % P-FOLFIRI). Se encontraron diferencias en toxicidad g. 3/4 para neutropenia y neuropatía, ambos superiores en el grupo P-FOLFOX4 ($p = 0,0029$ y $0,0025$). La conclusión final fue que ambos esquemas permiten una reducción significativa del tamaño tumoral y como consecuencia cirugías R0/R1 de las MH (54).

El grupo GONO, en un intento de aumentar la actividad ya conocida de su clásico “triple” de QT (GONO-FOLFOXIRI) como tratamiento de primera línea en pacientes con CCR metastásico irresecable, ha llevado a cabo un ensayo fase II (Protocolo TRIP) en población seleccionada: KRAS, HRAS, NRAS (codón 12, 13, 61) y *BRAF wild type*. Se reclutaron 37 pacientes observándose una tasa de respuestas del 89 % (IC95 % 75 % - 96 %), 16 (43 %) pacientes fueron sometidos a cirugía de las metástasis y R0 se logró en 13 casos, alcanzándose entre los pacientes con enfermedad hepática exclusiva una espectacular tasa de resección R0 del 75 %. Tras una media de seguimiento de 17,7 meses, la SLP fue de 11,3 meses y de 14,2 meses en pacientes con enfermedad hepática exclusiva, eso sí todo ello a costa de una toxicidad cutáneo-mucosa g. 3-4 no desdeñable (55).

TERAPIAS ANTIVEGF VS. TERAPIAS ANTIEGFR

Son varios los estudios que recientemente han explorado combinaciones de quimioterapia con cetuximab

frente las mismas con bevacizumab en pacientes con CCRm. Destacaremos brevemente tres de estos protocolos por disponer estos en la actualidad de datos referentes a su gran actividad antitumoral y en el caso concreto del protocolo del CALGB incluso de resultados de supervivencia a largo plazo, correspondientes a los enfermos que alcanzaron cirugías (R0) inicialmente no factibles.

El ensayo fase II PEAK (56,57) evaluó el uso de mFOLFOX6 en combinación con panitumumab o bevacizumab en pacientes con CCRm irreseccable. En los 160 enfermos con RAS nativo (KRAS y NRAS exones 2, 3, 4) se objetivó un beneficio significativo en PFS y SG medias en favor de la rama con panitumumab. El segundo de estos protocolos, el ensayo fase III FIRE-3 (58) compara, por primera vez, la respuesta obtenida con QT de primera línea basada en FOLFIRI con cetuximab frente FOLFIRI bevacizumab en pacientes con CCR diseminado. El estudio no observa diferencias a favor de ninguna de las ramas de tratamiento en relación a su objetivo primario, la tasa objetiva de respuestas en la población general (62 vs. 58 % p 0,183). Tampoco hay aumento de la SLP (10 vs. 10,3 meses 0 0,547). Sin embargo y a pesar de lo anterior, sí se objetiva un beneficio estadísticamente significativo en SG, 28,7 vs. 25 meses (HR 0,77 p 0,017) a favor de la combinación con QT y cetuximab. Los datos actualizados en ESMO 2014, en su análisis de la subpoblación RAS nativa, KRAS y NRAS exones 2, 3 y 4 *wild type*, reflejan aún un mayor beneficio para dicha combinación en comparación con terapia antiangiogénica, SG 33,1 vs. 25 meses (HR 0,697; p 0,0059).

En ambos protocolos son de destacar las sorprendentes TR alcanzadas, que en el caso de pacientes con tumores sin mutaciones en RAS y especialmente utilizando combinaciones de tratamiento con anticuerpos “antiEGFR” llegan a situarse en torno al 70-80 % de los casos. Esto sin duda debe conllevar un aumento en el número de potenciales candidatos para considerar cirugías de intención radical dentro de esta población, considerada inicialmente como “irreseccable”. Lamentablemente no disponemos aún de los datos en este sentido referentes a estos protocolos (56-58).

El estudio CALGB/SWOG 80405 incluyó originalmente una cohorte no seleccionada de pacientes con CCRm no reseccable para recibir tratamiento con FOLFIRI o mFOLFOX6, a elección del investigador, a los que se randomizaba a recibir además cetuximab, bevacizumab o ambos. Tras una enmienda posterior se cierra el tercer brazo y se incluyen únicamente pacientes KRAS nativos (codón 12 y 13). Se reclutaron 1.137 pacientes, con el objetivo primario de evaluar SG. Datos actualizados con resultados de SG en relación al estado de las mutaciones de RAS fueron presentados en ESMO 2014 (59). En términos globales, por ahora no se han observado diferencias significativas en la SLP o SG a favor de ninguna de las ramas de tratamiento, siendo

únicamente la TR mayor para la combinación de QT con cetuximab, 68,6 % vs. 53,6 % (p < 0,01) en los casos con tumores RAS no mutado (60). En el análisis detallado de los pacientes sometidos a cirugía con intención curativa dentro de este ensayo, 180 pacientes de los 1.137 reclutados, 132 alcanzaron finalmente una cirugía (R0), presentando además una SG media de 64,7 meses (IC95 % 59,8-78,9) de nuevo sin existir diferencias significativas entre aquellos que recibieron terapia “antiEGFR” o “antiangiogénica”, ni siquiera en los enfermos con neoplasias sin mutaciones en RAS (61).

Los resultados actualizados del FIRE-3 y del CALGB/SWOG 80405 confirman una gran actividad en términos de TR de las combinaciones de “dobletes” de QT y su asociación con las denominadas “nuevas dianas” o quizás mejor “terapias dirigidas” que en la actualidad y en pacientes seleccionados, concretamente en la población sin mutaciones en RAS, alcanza casi el 65-70 % de los casos. Esta actividad sin duda puede dar lugar a respuestas tumorales que incrementen de forma contundente y clara la cantidad de enfermos con CCRm que, aunque inicialmente fueron considerados como irreseccables, pueden llegar a beneficiarse de una potencial cirugía radical (R0) y su consiguiente aumento en términos de SG a largo plazo, incluso superior a los 5 años en muchos de los casos.

La tabla III resume los resultados de los principales ensayos con combinaciones de QT y “nuevas dianas” o “terapias dirigidas” en pacientes con CCRm (Tabla III). Además en la figura 1, se sugieren varias alternativas razonables de tratamiento de primera línea en este contexto clínico en función del perfil mutacional de RAS de cada paciente, junto con los ensayos que las sustentan.

TOXICIDAD, DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y EVALUACIÓN DE RESPUESTA

El beneficio fundamental de la quimioterapia neoadyuvante se produce principalmente en aquellos casos de pacientes con enfermedad potencialmente reseccable o irreseccable de entrada (grupo 1). En esa población, ocasionalmente y siempre previa respuesta tumoral al tratamiento administrado, se podrán lograr cirugías curativas que, *a priori*, no eran factibles. Por otra parte, parece lógico pensar que el tratamiento preoperatorio conlleva un incremento en términos de toxicidad que hemos de tener en cuenta a la hora de plantearnos un tratamiento multimodal en pacientes con CCR avanzado con afectación hepática no reseccable de inicio (62).

En el año 2012 se llevó a cabo una revisión sistemática de los datos publicados dando lugar a un metaanálisis en este sentido (63) con el objetivo de determinar el efecto sobre el parénquima hepático de los diferentes fármacos antineoplásicos utilizados en este escenario, así como en la morbimortalidad postoperatoria asociada

TABLA III
RESUMEN DE RESULTADOS DE ESTUDIOS CON “NUEVAS DIANAS” EN CCRm

<i>Estudio</i>	<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>QT</i>	<i>TR (%)</i>	<i>Tasa RO (%) hígado</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>SG (meses)</i>	
Bevacizumab	First BEAT	Van Cutsem (2009)	1914	Qt/bevacizumab	-	78,6	10,8	22,7
		Bertolini (2011)	21	FOLFOX6/Bev	57,1	92	12,9	22,5
	Fase II	Gruenberger (2008)	56	XELOX/Bev	73	-	-	-
		Wong (2011)	46	XELOX/Bev	78	40-67	-	-
	NO 16966	Saltz (2008)	1.400	XELOX/FOLFOX4/Bev	49	74,1	9,4	21,3
				XELOX/FOLFOX4/Plac	47	79,1	8	19,9
TRIBE	Loupakis (2014)	508	FOLFOXIRI/BEV FOLFIRI/BEV	65 53	60 (RAS wt) -	12,1 9,7	31 25,8	
Cetuximab	OPUS	Bokemeyer (2009)	337	FOLFOX4/Cetuximab FOLFOX4	61 37	9,8 4,7	7,7 7,2	18,3 18
	CRYSTAL	Van Cutsem (2009)	1.198	FOLFIRI/Cetuximab	59,3	5,1	9,9	24,9
				FOLFIRI	43,2	2	8,7	21
	Fase II	Le-Chi Ye (2013)	138	FOLFOX6 o FOLFIRI/ Cetuximab	57 29,4	25,7 7,4	10,2 5,8	30,9 21
				FOLFIRI				
	Ji (2013)	73	FOLFOX6/Cetuximab	73	27	-	-	
CELIM	Folprecht (2010)	111	FOLFOX6/Cetuximab FOLFIRI/Cetuximab	68 57	60	10,8 10,5	35,7 29	
Panitumumab	PRIME	Douillard (2014)	1.183	FOLFOX-4/Panitumumab FOLFOX-4	57 48	28 18	10 8,6	23,9 19,7
	PLANET	Abad (2014)	77	FOLFOX4/Panitumumab	77,8	76	12,8	39
				FOLFIRI/Panitumumab	73,1	78,3	14,8	45,9
	Fase II	Karthaus (2014)	153	FOLFIRI/Panitumumab	68 vs. 36	15 vs. 8	13,2 vs. 6,9	-
RAS/BRAF wt vs. RAS/ BRAF mt								
	Fornaro (2013)	37	GONO-FOLFOXIRI/ Panitumumab	89	75	11,3	-	
AntiVEGF vs. AntiEGFR	PEAK	Schwartzberg (2014)	278	FOLFOX6/Panitumumab FOLFOX6/Bevacizumab	-	-	13,1 9,5	41,3 28,9
	FIRE-3	Heinemann (2014)	592	FOLFIRI/Cetuximab	72	-	10	33
				FOLFIRI/Bevacizumab	56,1	-	10,3	25
CALGB/ SWOG 80405	Lenz (2014)	1.137	FOLFIRI o mFOLFOX6/ Cetuximab FOLFIRI o mFOLFOX6/ Bevacizumab	68,6 53,6	73	11,4 11,3	32 31,2	

Qt: quimioterapia. Bev: bevacizumab. Plac: placebo.

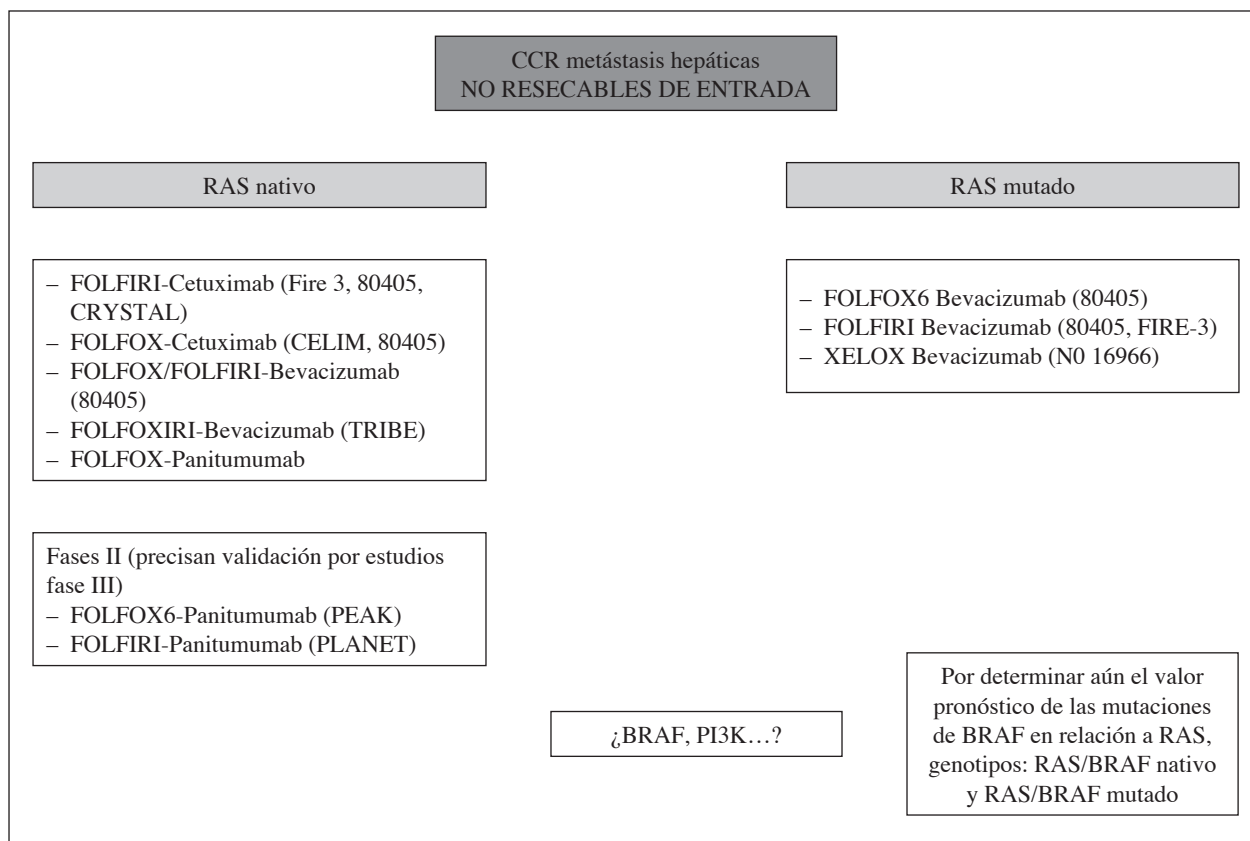


Fig. 1. Alternativas de tratamiento de primera para enfermos con CCRm y afectación inicialmente irresecable en función de RAS.

con el empleo de los mismos y su potencial repercusión en términos de supervivencia a largo plazo de los enfermos. Las lesiones hepáticas observadas en esta revisión consistieron fundamentalmente en esteatosis, esteatohepatitis, hiperplasia nodular regenerativa y síndrome de obstrucción sinusoidal. Su trascendencia radica en el hecho de que todas ellas podrían teóricamente afectar a la funcionalidad del remanente hepático tras una resección quirúrgica.

Cada una de estas alteraciones se ha demostrado específica o dependiente de un régimen terapéutico o fármaco concreto y por lo tanto no hay por qué atribuir las a un efecto global del tratamiento. Así los esquemas basados en irinotecán se relacionan en mayor medida con el desarrollo de esteatosis y esteatohepatitis, pudiendo esta última alteración incrementar significativamente la morbimortalidad postoperatoria a los 90 días (64). Mientras las combinaciones con oxaliplatino se asocian en algún caso al desarrollo de una hiperplasia nodular regenerativa, pero fundamentalmente lo hacen con la aparición de daño sinusoidal (65,66). En principio, ninguna de estas últimas alteraciones del tejido hepático, que generalmente acontecen de forma progresiva a partir del sexto ciclo de QT, afectan a la mortalidad de los enfermos. Hay ciertos datos indirectos de que este último fenómeno podría verse atenuado por la adición de bevacizumab al esquema de QT con oxaliplatino, aun-

que aún a día de hoy estos hallazgos no se han validado de forma prospectiva (67).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, lo recomendable a lo largo del manejo de estos enfermos, es limitar la duración de la quimioterapia preoperatoria ya que identificar pacientes con un particular riesgo de desarrollar toxicidad hepática tras la quimioterapia resulta más complicado. En este sentido los datos de un registro prospectivo de 219 pacientes con CCR y MH publicado en 2010 por Kishi y cols., mostraron un incremento en la toxicidad hepática tras la administración de QT preoperatoria excesivamente larga, 9 o más ciclos, sin que con ello se objetivara un aumento en la tasa de respuestas patológicas obtenidas. Además estos mismos autores insistían en que existía un mayor impacto en el incremento de dicha TR derivado del tipo de QT utilizado, por ejemplo FOLFOX con bevacizumab, no siendo tan relevante sin embargo la duración de la misma (38).

A día de hoy no está claro el número de ciclos que hemos de administrar de forma preoperatoria pero las series recomiendan realizar una primera reevaluación a las 8-12 semanas y planificar la cirugía si la afectación hepática ha pasado a ser claramente resecable. Más aún, el objetivo principal inicial de estos tratamientos preoperatorios nunca debe ser la obtención de una "respuesta completa radiológica" que únicamente dificultará la labor del cirujano a la hora de localizar las lesiones a extirpar,

umentando así las posibilidades de que pueda existir enfermedad residual tras dicha cirugía y consecuentemente una posterior recidiva tumoral. Esta circunstancia y planteamiento se ven reforzados por el hecho corroborado a día de hoy de que hasta un 83 % de las lesiones que desaparecen tras un tratamiento con QT en estos enfermos, presentan finalmente tras el análisis histológico de la pieza quirúrgica residuos tumorales viables (68).

El momento óptimo de la cirugía, tras suspender la terapia sistémica, va a depender del régimen terapéutico que se haya empleado. Por lo general, se recomienda un periodo de lavado de al menos 4 semanas tras finalizar la quimioterapia y entre 6 y 8 semanas si el paciente ha recibido bevacizumab. Esto último viene principalmente condicionado por el teórico aumento del riesgo de perforación intestinal, sangrado o evento trombótico asociados con el empleo de este agente antiangiogénico (69).

La última cuestión, con gran trascendencia, dentro de este contexto relacionado con el uso de terapia sistémica preoperatoria en pacientes con MH de CCR de la cual trataremos, es la de cómo evaluar de forma adecuada la respuesta tumoral alcanzada tras administrar dicha terapia y consecuentemente, poder decidir el momento óptimo para llevar a cabo un rescate quirúrgico. Los criterios que nos han servido para valorar, de forma tradicional, la respuesta tumoral a un tratamiento con quimioterapia son los conocidos como criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (70,71). Estos definen inicialmente una serie de lesiones medibles y no medibles seleccionando, de este modo, unas lesiones diana que se irán evaluando a medida que los pacientes avancen con el tratamiento preoperatorio. Estos criterios, utilizados como estándar en la valoración de la respuesta en tumores sólidos tratados con QT, han ido modificándose paulatinamente a lo largo de los últimos años en gran parte como consecuencia de los avances terapéuticos y sus diferentes mecanismos de actuación contra el tejido tumoral asociados acontecidos durante este periodo.

Concretamente, la introducción dentro del arsenal terapéutico de los conocidos como “agentes biológicos”, “terapias dirigidas” o “nuevas dianas”, ha creado la necesidad de buscar nuevos criterios de respuesta basados en cambios morfológicos o funcionales observados mediante tomografía computerizada (TC) que tratan de reflejar la pérdida de actividad tumoral dentro de las lesiones evaluadas mediante la determinación, por ejemplo, de su densidad en unidades Hounsfield en lugar de centrarse, de forma exclusiva, en su tamaño. Los resultados de algunas de estas experiencias apuntan la posibilidad de que, en pacientes con afectación hepática por CCR tratados por ejemplo, con quimioterapia y bevacizumab los criterios morfológicos tienen una alta correlación, estadísticamente significativa, con la respuesta patológica analizada en la pieza quirúrgica y consecuentemente con la SG de estos pacientes, en comparación con los criterios RECIST estándar clásicos (70,71).

CONCLUSIONES

El tratamiento del CCR avanzado ha experimentado sin duda grandes cambios en las últimas décadas que han conllevado un mayor control de la enfermedad y un aumento de la SLP y la SG de estos enfermos. A fecha de hoy, la única opción curativa en este contexto pasa por lograr en algún momento de la evolución de estos pacientes un rescate quirúrgico con resección radical (R0) de todas las localizaciones afectas.

En aquellos enfermos con metástasis hepáticas claramente resecables en el momento del diagnóstico (grupo 0) existen datos a favor del empleo de QT “perioperatoria” o quizás adyuvante, concretamente según esquema FOLFOX, con el fin de intentar disminuir el número de recaídas a largo plazo. Las “terapias dirigidas” o “nuevas dianas” no han conseguido demostrar aún ningún beneficio en esta población.

En cuanto a los pacientes cuya afectación metastásica no permite plantear una cirugía radical de entrada, considerados como “potencialmente resecables” (grupo 1), este objetivo únicamente es en ocasiones factible mediante el empleo previo de terapias sistémicas cuya optimización depende, sin duda, de un correcto y precoz abordaje multidisciplinar de estos pacientes. Por lo tanto, la quimioterapia neoadyuvante o de “conversión” en las MH secundarias a un CCR intenta reducir el volumen o afectación tumoral y de este modo facilitar o posibilitar una eventual cirugía radical con márgenes libres (R0). En este sentido cobra un papel principal y de gran relevancia la elección de forma individualizada, de entre los múltiples disponibles en la actualidad, del esquema terapéutico más activo o con la mayor TR posible.

Como se ha detallado a lo largo de esta revisión, muchos de los estudios desarrollados en este escenario clínico se han llevado a cabo en poblaciones de pacientes muy heterogéneas y generalmente con enfermedad metastásica extrahepática. Esto, lógicamente, dificulta la extrapolación de los datos de eficacia obtenidos por los diferentes esquemas terapéuticos. Aunque inicialmente parece que podría existir una mayor experiencia con combinaciones basadas en oxaliplatino con las que se pueden alcanzar TR de en torno al 60 %, los tratamientos basados en irinotecán también pueden representar una alternativa interesante para algunos de estos enfermos. Los tripletes de quimioterapia quizás pudiesen quedar restringidos a una población muy seleccionada, de pacientes jóvenes con buen estado general y alta carga tumoral, etc., teniendo en cuenta tanto las altas TR observadas con estas combinaciones como su perfil de efectos adversos, algo mayores que los de otras alternativas disponibles.

En los últimos años se han ido incorporando terapias biológicas o “nuevas dianas” que, en combinación fundamentalmente con dobles de quimioterapia, se han hecho un hueco muy importante dentro del tratamiento del CCR

avanzado y son, por tanto, una opción a tener en cuenta en situaciones en las que nuestro objetivo sea alcanzar el rescate quirúrgico de la enfermedad hepática. En este sentido, tanto los fármacos “antiangiogénicos” como los compuestos con actividad “antiEGFR”, estos últimos de forma exclusiva en el caso de pacientes con tumores sin mutaciones a nivel del gen RAS, representan alternativas que en combinación con la QT clásica logran incrementar las TR y con ello las cirugías de intención radical. Además, en muchas ocasiones, tienen repercusión en la SLP y SG de los enfermos. Concretamente en aquellos casos en los que finalmente se consigue una cirugía R0 se llegan a alcanzar SG medianas superiores a los 5 años.

En conclusión, a la vista de los datos publicados a día de hoy, la decisión acerca de cuál es la mejor línea o estándar de tratamiento para pacientes con CCRm con afectación hepática irreseccable (grupo 1) es todavía en la actualidad relativamente difícil de tomar ya que, según lo referido a lo largo de esta revisión, podrían existir varias alternativas razonables en dicho contexto clínico. Así esta elección dependerá fundamentalmente, en ausencia de comparaciones directas entre las diferentes combinaciones disponibles, de cuestiones relacionadas, por ejemplo, con el perfil de toxicidad esperable asociado a cada tratamiento y, como no, de las peculiaridades clínicas, analíticas e histológicas presentes en cada individuo y tumor concretos.

Por otra parte parece que un tratamiento preoperatorio prolongado, superior a 9 ciclos, no impacta de forma significativa sobre la respuesta obtenida y sí añade sin duda toxicidad hepática que potencialmente pudiese ser causa de un incremento en las complicaciones postquirúrgicas de los enfermos. Por ese motivo parece más importante en este sentido el tipo de QT que elijamos que la duración del mismo.

Por último, la llegada de los llamados “agentes biológicos” o “nuevas dianas” ha creado la necesidad de buscar nuevos criterios de respuesta basados en cambios morfológicos que se correlacionan con la pérdida de actividad tumoral dentro de las lesiones evaluadas teniendo en cuenta parámetros diferentes de los clásicamente utilizados.

Por todo ello, una vez más en medicina, la actitud terapéutica más adecuada a seguir en cada caso ha de discutirse siempre en el seno de un comité multidisciplinar, ya que sin duda esta decisión impactará de forma muy significativa en la evolución a largo plazo de estos pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Rivera
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Marqués de Vadecilla
Avenida Valdecilla, s/n
39008 Santander
e-mail: oncrhf@humv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
2. SEOM. Las Cifras del Cáncer en España. 2014.
3. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, 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.
4. Goldberg RM, Rothenberg ML, Van Cutsem E, et al. The continuum of care: A paradigm for the management of metastatic colorectal cancer. *Oncol* 2007;12(1):38-50.
5. García-Carbonero R, Gómez España MA, Casado Sáenz E, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced colorectal cancer. *Clin & Transl Oncol* 2010;12(11):729-34.
6. Poultides GA, Paty PB. Reassessing the need for primary tumor surgery in unresectable metastatic colorectal cancer: Overview and perspective. *Ther Adv Med Oncol* 2011;3(1):35-42.
7. Pawlik TM, Olin K, Gleisner AL, et al. Preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Impact on hepatic histology and postoperative outcome. *J Gastrointest Surg* 2007;11(7):860-8.
8. Schomoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer: A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012;23:2479-516.
9. 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.
10. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3109-16. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771. Epub 2009 May 18.
11. 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.
12. 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.
13. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15(6):601-11.
14. 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.
15. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2004;15(6):933-9.
16. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: Correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol* 2005;16(8):1311-9.
17. 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.
18. Adam R, Avisar E, Ariche A, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):347-53.
19. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224(4):509-20.

20. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(1):136-47.
21. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18(16):2938-47.
22. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: A North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9243-9.
23. Köhne C-H, van Cutsem E, Wils J, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4856-65.
24. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(1):23-30.
25. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4866-75.
26. Falcone A, Masi G, Allegrini G, et al. Biweekly chemotherapy with oxaliplatin, irinotecan, infusional fluorouracil, and leucovorin: A pilot study in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4006-14.
27. Masi G, Allegrini G, Cupini S, et al. First-line treatment of metastatic colorectal cancer with irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOXIRI): Results of a phase II study with a simplified biweekly schedule. *Ann Oncol* 2004;15(12):1766-72.
28. 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.
29. Masi G, Loupakis F, Pollina L, et al. Long-term outcome of initially unresectable metastatic colorectal cancer patients treated with 5-fluorouracil/leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg* 2009;249(3):420-5.
30. Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncol* 2012;17(4):513-24.
31. Feng Q-Y, Wei Y, Chen J-W, et al. Anti-EGFR and anti-VEGF agents: Important targeted therapies of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014;20(15):4263-75.
32. Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: The BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20(11):1842-7.
33. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer first BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009;101(7):1033-8.
34. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2004;350(23):2335-42.
35. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2006-12.
36. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer* 2011;105(1):58-64.
37. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26(12):2013-9.
38. Bertolini F, Malavasi N, Scarabelli L, et al. FOLFOX6 and bevacizumab in non-optimally resectable liver metastases from colorectal cancer. *Br J Cancer* 2011;104(7):1079-84.
39. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1830-5.
40. Wong R, Cunningham D, Barbachano Y, et al. A multicentre study of capecitabine, oxaliplatin plus bevacizumab as perioperative treatment of patients with poor-risk colorectal liver-only metastases not selected for upfront resection. *Ann Oncol* 2011;22(9):2042-8.
41. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2014;371(17):1609-18.
42. Loupakis F, Schirripa M, Caparello C, et al. Histopathologic evaluation of liver metastases from colorectal cancer in patients treated with FOLFOXIRI plus bevacizumab. *Br J Cancer* 2013;108(12):2549-56.
43. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2009;360(14):1408-17.
44. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(5):663-71.
45. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol* 2011;22(7):1535-46.
46. Ye L-C, Liu T-S, 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.
47. Ji JH, Park SH, Lee J, et al. Prospective phase II study of neoadjuvant FOLFOX6 plus cetuximab in patients with colorectal cancer and unresectable liver-only metastasis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(1):223-30.
48. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: The CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
49. 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. *Ann Oncol* first published online February 27, 2014 doi:10.1093/annonc/mdl088.
50. Smith D, Sa-cunha A, Rouyer M, et al. Real-life use of cetuximab in 1st-line treatment of unresectable metastatic colorectal cancer (mcr) and outcomes after surgical resection of metastases: Updated data from the erebus cohort. *Ann Oncol* 2014;25(Supl. 2).
51. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
52. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014;25(7):1346-55.
53. Abad A, Sureda BM, Grávalos C, et al. Ras analysis of the planet study: Phase II trial of panitumumab (P) plus FOLFOX4 or FOL-

- FIRI in subjects with wild-type (wt) kras colorectal cancer (CRC) and liver-limited disease (LLD). *Ann Oncol* 2014;25(Supl. 4).
54. Abad A, Massuti B, Grávalos C, et al. Phase II trial of panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in subjects with KRAS wild-type colorectal cancer and liver-limited disease: The PLANET study. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (Supl.; abstr 3560).
 55. Fornaro L, Lonardi S, Masi G, et al. FOLFOXIRI in combination with panitumumab as first-line treatment in quadruple wild-type (KRAS, NRAS, HRAS, BRAF) metastatic colorectal cancer patients: a phase II trial by the Gruppo Oncologico Nord Ovest (GONO). *Ann Oncol* 2013;24(8):2062-7.
 56. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A Randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab Plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240-7.
 57. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in PEAK: A randomized phase II study of FOLFOX6 plus panitumumab (pmab) or bevacizumab (bev) as first-line treatment (tx) for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.):abstr-3631.
 58. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
 59. Lenz H, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (bv) or cetuximab (cet) for patients (pts) with expanded ras analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mcr). *Ann Oncol* 2014;25(Supl. 4).
 60. Venook A, Niedzwiecki D, Lenz H, et al. CALGB/SWOG 80405: Analysis of patients undergoing surgery as part of treatment strategy. *Ann Oncol* 2014;25(Supl. 4).
 61. Parikh AA, Gentner B, Wu T-T, Curley SA, Ellis LM, Vauthey J-N. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* 2003;7(8):1082-8.
 62. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4287-99.
 63. Fernandez FG, Ritter J, Goodwin JW, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg* 2005;200(6):845-53.
 64. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(3):460-6.
 65. Ribero D, Wang H, Donadon M, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110(12):2761-7.
 66. Walter H, Thomas AL. Liver resection following FOLFOXIRI plus bevacizumab: A detailed pathological review. *Br J Cancer* 2013;108(12):2417-8.
 67. 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.
 68. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: Myth or reality? *J Clin Oncol* 2008;26(10):1635-41. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7471.
 69. Cervera Deval J. RECIST and the radiologist. *Radiología* 2014;56(3):193-205.
 70. Chun YS, Vauthey J-N, Boonsirikamchai P, et al. 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.
 71. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, et al. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: An alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2012;30(36):4566-72.

Cirugía de las metástasis hepáticas de origen no colorrectal

S. LÓPEZ-BEN, J. FIGUERAS

Unidad de Oncología Quirúrgica Hepatobiliar y Pancreática. Hospital Universitari "Dr. Josep Trueta". Girona

RESUMEN

En las metástasis hepáticas (MH) de origen no colorrectal (CCR) no tumor neuroendocrino (TNE) el tratamiento habitual es la quimioterapia o la radioterapia, mientras que la cirugía está considerada un tratamiento sin evidencia científica.

Existen 2 series multicéntricas que evalúan los resultados en el tratamiento quirúrgico de las MH de origen no CCR y no TNE: la de 41 centros franceses, con 1.452 pacientes y la de 4 instituciones estadounidenses con 420 pacientes. El origen más frecuente es el carcinoma de mama, gastrointestinal, urológico y el melanoma. La mayoría de los pacientes presentaban MH solitarias, unilaterales, metacrónicas, sin enfermedad extrahepática y con quimioterapia previa. La supervivencia global en este grupo heterogéneo era del 30-23 % a 5 años, la mejor supervivencia en las MH de neoplasia de mama y la peor en tumores de estirpe escamosa (pulmón, esófago...).

La conclusión es que podemos considerar que son tributarios de cirugía aquellos pacientes que presenten MH técnicamente resecables, preferiblemente con intervalo libre de enfermedad prolongado (p. ej. superior al año), sin enfermedad extrahepática o muy limitada resecable, y con respuesta evidenciada a quimioterapia neoadyuvante.

PALABRAS CLAVE: Metástasis hepáticas. Tumores no colorrectales. Tumores no neuroendocrinos.

GENERALIDADES

Hoy en día ya nadie duda de que el tratamiento de las metástasis hepáticas (MH) de origen colorrectal (CCR), si estas son resecables e independientemente del número tamaño o localización, es la cirugía.

La supervivencia global de este grupo de pacientes ha ido incrementándose a lo largo de los años, desde

ABSTRACT

In liver metastases (LM) of no colo-rectal (CCR) no neuroendocrine tumor (NET) origin, standard treatment is chemotherapy or radiotherapy, while surgery is considered a treatment without scientific evidence.

There are two multicenter series evaluating the results in the surgical treatment of LM of no CCR no NET source: The French experience of 41 centres, with 1,452 patients and the experience from four US institutions and 420 patients. The most common cause was breast carcinoma, gastrointestinal, urological and melanoma. Most patients had solitary LM, unilateral, metachronous, without extrahepatic disease and often after prior chemotherapy. Overall survival in this heterogeneous group was 23-30 % at 3 and 5 years, respectively, yielding better survival in breast neoplasia LM and worst for tumors of squamous origin (lung, esophagus). The conclusion is that we can consider that LM of non CCR non NET source are tributaries of surgery patients if technically resectable, preferably with prolonged disease-free interval (i.e. more than one year) with no or very limited extrahepatic resectable disease, and evidence of response to neoadjuvant chemotherapy.

KEY WORDS: Liver metastases. No colorectal tumors. No neuroendocrine tumors.

prácticamente la ausencia de supervivencia a largo plazo, hasta situarse en algunos grupos con amplia experiencia en tasas cercanas al 50 % a 5 años.

La responsabilidad de este éxito es multifactorial y obviamente la biología particular del CCR tiene un papel fundamental. No obstante otros factores como el desarrollo de un arsenal quimioterápico efectivo y la consiguiente posibilidad de tratamientos coadyuvantes preoperatorio-

rios, la instauración de refinamientos quirúrgicos como la laparoscopia o las técnicas de cirugía extrema y la discusión de los pacientes en reuniones multidisciplinarias, han participado de manera muy clara en este progreso terapéutico.

La experiencia acumulada en el tratamiento de MH de CCR ha permitido que las indicaciones se hayan ido expandiendo a MH de otros tumores primarios, en muchas ocasiones aplicando criterios o estrategias quirúrgicas similares.

Las series que existen actualmente sobre el tratamiento de estos pacientes son escasas y tienden a agrupar pacientes con MH de múltiples orígenes, siendo complicado extraer conclusiones firmes.

Un caso aparte son las metástasis de tumores de estirpe neuroendocrina (TNE), ya que la historia natural de esta clase de tumores es totalmente diferente a otros tipos histopatológicos, por lo que habitualmente son analizados aparte.

En general podríamos decir que en las MH de CCR o TNE las alternativas a la cirugía (quimioterapia, quimioembolización, radioterapia...) son adyuvantes a la cirugía, mientras que en las otras estirpes tumorales, la cirugía sería en estos casos un tratamiento adyuvante a la quimio o radioterapia.

Existen 2 series multicéntricas que evalúan los resultados en el tratamiento quirúrgico de las MH de origen no CCR y no TNE.

La primera (1) es un estudio que reúne la experiencia de 41 centros franceses, entre 1983 y 2004, sobre un total de 1.452 pacientes. En esta serie el origen más frecuente es el carcinoma de mama, seguido por el origen gastrointestinal, urológico y el melanoma. Atendiendo a la estirpe un 60 % eran adenocarcinomas, un 14 % sarcomas, un 13 % melanomas y otro 13 % de origen desconocido. La mayoría de los pacientes presentaban MH solitarias (56 %), unilaterales (71 %), metacrónicas (76 %), sin enfermedad extrahepática (22 %) y con frecuencia tras quimioterapia previa (42 %). La supervivencia global en este grupo heterogéneo era del 36 % y 23 % a 3 y 5 años, respectivamente, obteniéndose la mejor supervivencia en las MH de neoplasia de mama y las peores en caso de tumores de estirpe escamosa (pulmón, esófago...). Basándose en su experiencia establecen 3 grupos pronósticos:

- Un primer grupo de pronóstico favorable, con una supervivencia global a 5 años superior a 30 %, que incluirían los tumores de origen adrenal, genital, de intestino delgado, ampular, mama y renal.
- Un segundo grupo de pronóstico intermedio, con una supervivencia global a 5 años entre 15 y 30 %, que incluiría los carcinomas gástricos, el páncreas exocrino, los melanomas y los carcinomas duodenales.
- Finalmente, un grupo de pronóstico pobre, con una supervivencia global a 5 años inferior al 15 %, que incluiría los tumores de cardias, esofágico y de cabeza y cuello.

La segunda serie reúne la experiencia de 4 instituciones estadounidenses y analiza los resultados de 420 pacientes (2). El origen más frecuente, al igual que en la serie francesa, eran los tumores de mama, seguido por los de origen genitourinario y los melanomas. De forma paralela la mayoría de los pacientes presentaban MH unilaterales (70 %), metacrónicas (74 %), sin enfermedad extrahepática (21 %) y dos de cada tres pacientes se intervinieron tras quimioterapia previa (66 %).

La supervivencia fue similar en los diferentes grupos situándose alrededor del 30 % a los 5 años. En este estudio se observó que un tamaño tumoral superior a 5 cm y la presencia de invasión linfovascular estaban directamente relacionados con peor supervivencia.

La experiencia en nuestro país viene desde el hospital de Bellvitge (3) donde entre 1992 y 2002 se intervinieron 20 pacientes, con MH fundamentalmente de tumores germinales, genitourinarios y sarcomas. La supervivencia global a 1 y 2 años fue de 86 % y 48 %, respectivamente. La conclusión es que en pacientes seleccionados la hepatectomía puede beneficiar en términos de supervivencia global.

En general podemos considerar que son tributarios de cirugía aquellos pacientes que presenten MH técnicamente resecables, preferiblemente con intervalo libre de enfermedad prolongado (i.e. superior al año), sin enfermedad extrahepática o muy limitada y resecable, y con respuesta evidenciada a quimioterapia neoadyuvante.

GIST

Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) son una neoplasia poco frecuente del tracto gastrointestinal (GI), representando sólo el 0,2 % de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. Sin embargo, son el sarcoma abdominal más frecuente. Los GIST primarios se pueden desarrollar a lo largo de todo el tracto GI, emergiendo más comúnmente en el estómago (40 % a 70 %), seguido de intestino delgado (20 % a 40 %), colon y recto (5 % a 15 %), y el esófago (5 %); pero también pueden surgir en localizaciones extraintestinales, tales como el mesenterio y epiplón.

Entre el 15 % y el 50 % de los GIST tienen metástasis en el momento del diagnóstico e incluso después de la resección completa del tumor primario, el 40 % de los pacientes recurrirá dentro en un promedio de 18 a 24 meses. Las localizaciones más frecuentes, al igual que otras estirpes tumorales, serán el hígado y el peritoneo.

Históricamente, la evolución de los pacientes con GIST avanzado (enfermedad primaria irreseccable o enfermedad metastásica) ha sido pobre, con una supervivencia media de aproximadamente 1,5 años. Tradicionalmente la cirugía ha desempeñado un papel paliativo en los pacientes con GIST metastásico o localmente avanzado. En algunos pacientes la citorreducción de grandes

lesiones que producían dolor o síntomas significativos fue beneficiosa y en los pacientes con un buen estado funcional también se beneficiaron de la cirugía para controlar el sangrado, perforación intestinal o formación de fístulas asociados al mismo tumor (4).

El mesilato de imatinib (Gleevec[®], Novartis Pharmaceuticals, Basilea, Suiza) inhibe las tirosin-quinazas (TK) asociadas a KIT y PDGFR y se aplicó por primera vez en el tratamiento del GIST en 2000. El imatinib logra una respuesta parcial o estabilización en cerca del 80 % de los pacientes, lo que conlleva que la supervivencia a los 2 años en GIST avanzado es en la actualidad del 75 % al 80 %. Más recientemente, sunitinib (Sutent[®], Pfizer, Nueva York, NY), que inhibe VEGFR además de KIT y PDGFR, ha demostrado ser eficaz en pacientes que son intolerantes o refractarios a imatinib.

Sin embargo, la respuesta a los inhibidores de la TK no se mantiene indefinidamente y la mayoría de los pacientes que reciben esta terapia desarrolla progresión

de la enfermedad debido a la evolución molecular de clones resistentes, siendo la mediana del tiempo hasta la progresión en el mesilato de imatinib de 2 años. El mecanismo predominante de la resistencia adquirida a imatinib es a través de mutaciones adicionales en KIT (Fig. 1). Adicionalmente, sólo alrededor de una cuarta parte de los pacientes que se cambian a sunitinib tendrá enfermedad sensible al año después. Si bien se ha demostrado que la carga tumoral puede seguir disminuyendo incluso después de un año de terapia con imatinib, el tiempo medio para mejor respuesta es de aproximadamente 3,5 meses, y hay poca reducción del tumor después de 9 meses (5,6). En la actualidad la técnica de imagen más utilizada para la estadificación y para la monitorización de la respuesta es el ¹⁸F-DG-PET. Este puede ser utilizado para detectar respuesta tumoral tanto a corto como a largo plazo, que tal vez no sean evidentes con el TC. Las respuestas de ¹⁸F-DG-PET se pueden observar tan pronto como 24 horas después de una dosis única de imatinib. Un cambio sig-

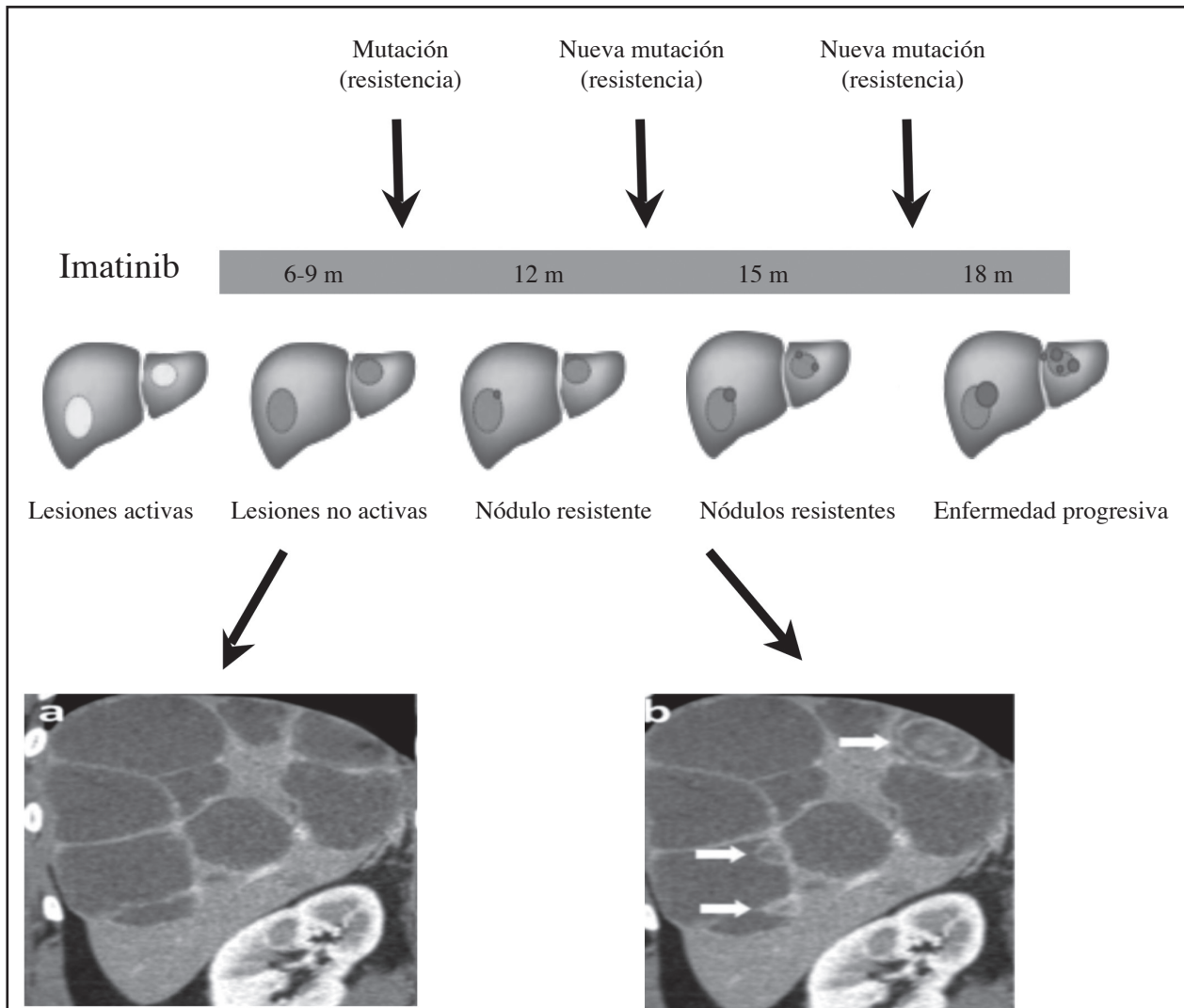


Fig. 1.

nificativo en SUV_{max} a $< 2,5$ y / o más de un 25 % de disminución en el SUV_{max} respecto al valor basal, se puede ver al mes de comenzar la terapia con imatinib en todos los pacientes con GIST que responden al fármaco (7). Teniendo en cuenta estos datos se ha propuesto el tratamiento quirúrgico del GIST metastásico con 2 estrategias claramente diferenciadas. La primera defendida por el grupo de Göttingen (8) que abogaría por la resección de los implantes metastásicos un vez conseguida la máxima respuesta de los inhibidores de la TK. De esta forma el objetivo sería extirpar aquellos depósitos que o bien presentan signos claros de resistencia al inhibidor como la aparición de nódulos en lesiones con previa respuesta, o bien presentan un estancamiento en la respuesta.

Por otra parte el grupo del Memorial de Nueva York (9) defiende la realización de la cirugía de las metástasis 6 meses después de iniciado tratamiento con inhibidores de la TK. La base lógica para este razonamiento sería la asunción de que la reducción de las células tumorales haría que descendiesen las posibilidades de desarrollar resistencia al tratamiento por aquellas. Esta teoría explicaría el porqué la supervivencia postoperatoria obtenida en los pacientes que no habían recibido inhibidores de la TK, es superior a la de aquellos que habían recibido tratamientos prolongados con inhibidores de la TK, observado en un reciente estudio multicéntrico americano que reúne la experiencia del Liver Cancer Center de la Universidad de Pittsburgh Medical, el Johns Hopkins Hospital y la Duke University Medical Center (10).

En este sentido también apunta la experiencia proveniente de Boston (11), donde después de analizar la supervivencia global y libre de progresión después de cirugía citorrreductora en 69 pacientes tratados con inhibidores de TK, fundamentalmente imatinib y sunitinib, objetivaron que estaba en clara relación con la respuesta que habían obtenido al tratamiento. Así la supervivencia libre de progresión en los pacientes con enfermedad estable y progresión limitada a los 12 meses fue del 80 % y 33 %, respectivamente. Sin embargo todos los pacientes con progresión generalizada antes de la cirugía presentaron nuevos depósitos en los 12 meses siguientes. La supervivencia global al año de los pacientes con enfermedad estable y progresión de la enfermedad limitada fue de 95 % y 86 %, respectivamente. Todos los pacientes que se presentan con la progresión generalizada de la enfermedad a la cirugía murieron en los 12 meses siguientes a la cirugía.

Otro aspecto importante es la necesidad de mantener o no los inhibidores de TK después de la realización de cirugía radical. Existen al menos tres estudios prospectivos y aleatorizados, uno llevado a cabo por el Grupo de Oncología del American College of Surgeons (12), y otros dos promovidos por el Grupo Frances de Sarcomas (13,14) que objetivan mayor recidiva y secundariamente menor supervivencia en los pacientes a los que se les suspende el inhibidor de TK al año o tres años de la cirugía radical.

En resumen, la cirugía en el GIST metastásico está indicada sobre todo en aquellos pacientes que presentan respuesta a inhibidores de TK, preferentemente antes de la aparición de resistencia, en aquellos enfermos que han obtenido respuesta o se mantienen estables, debiendo reintroducir el mismo agente en el postoperatorio para evitar recaídas precoces.

TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son una neoplasia poco frecuente con una incidencia anual estimada de 5,25 pacientes por 100.000 habitantes.

Las metástasis de TNE constituyen, junto con las metástasis de carcinoma colorrectal, la indicación más robusta de resección hepática con intención curativa.

Los TNE, especialmente aquellos de origen gastrointestinal y pancreático, con una alta frecuencia presentan ya en el momento del diagnóstico diseminación hepática. Además la presencia de MH impacta claramente en el pronóstico de los pacientes con TNE. Si nos basamos en los datos de registro norteamericano SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), hasta un 27 % de los pacientes con TNE presentan enfermedad a distancia al diagnóstico, un 24 % muestran metástasis locoregionales y tan sólo un 49 % de los pacientes tienen enfermedad localizada. Un 5-10 % de estos pacientes se presentan como metástasis de origen desconocido (15).

La localización del tumor primario también parece influir en el desarrollo de enfermedad diseminada. Así en los TNE de origen pancreático hasta dos tercios de los pacientes presenta enfermedad metastásica mientras que en el origen cecal, colónico o intestinal estos porcentajes se sitúan en 44 %, 23 % y 30 %, respectivamente. Los tumores con origen en recto o apéndice rara vez metastatizan. Igualmente la extensión tumoral, la diferenciación histológica y la actividad proliferativa impactan de forma decisiva en la diseminación de los TNE.

En la última clasificación conjunta de la OMS y de la Sociedad Europea del Tumor Neuroendocrino (ENETS) en 2010 se diferencia entre neoplasia neuroendocrina (grados 1 y 2), que corresponderían a tumores bien diferenciados histológicamente, y carcinoma neuroendocrino (grado 3) que serían tumores pobremente diferenciados. Así se definen los grados en función de la actividad mitótica y de la expresión de Ki67 en las muestras histológicas. De esta forma el grado 1 se definiría por un $Ki67 \leq 2$ % o un índice mitótico (IM) de < 2 mitosis por 10 campos de gran aumento, el grado 2 por un $Ki67$ entre 3 y 20 o un IM entre 2 y 20, y finalmente el grado 3 por un $Ki67$ mayor del 20 % o más de 20 mitosis por 10 campos. Los TNE grado 3 presentan en el registro SEER enfermedad diseminada en la mitad de los casos, mientras que sólo el 30 % y el 21 % de los tumores grados 2 y 1, respectivamente, presentan afectación a distancia (16).

El papel de la cirugía en el paciente con metástasis hepáticas de TNE se debe restringir a los tumores grados 1 y 2, ya que el carcinoma endocrino según la definición actual es de muy mal pronóstico y los resultados a corto plazo son nefastos.

A la hora de plantear el tratamiento quirúrgico es recomendable dividir la afectación hepática en 3 grupos (17) (Fig. 2):

- Un *patrón simple*, donde las lesiones afectan sólo a un hemihígado y que pueden ser extirpadas mediante una hepatectomía convencional. Esta situación se encuentra en alrededor del 20-25 % de los casos.
- Un *patrón complejo*, con afectación masiva de un hemihígado y afectación limitada del contralateral, observado en un 10-15 % de las situaciones, y
- Un *patrón difuso*, con afectación de todos los segmentos hepáticos por incontables lesiones. Esta es la situación más frecuente, correspondiendo al 60-70 % de las situaciones.

En el patrón simple la tendencia actual es ofrecer cirugía con intención R0 ya que actualmente este procedimiento comportará una baja morbimortalidad.

En el patrón complejo será necesario aplicar, al igual a lo sucedido en el tratamiento de las MH de cáncer colorrectal, técnicas complementarias a la cirugía como métodos de destrucción parenquimatosa como radiofrecuencia o microondas, oclusión portal preoperatoria, realización de cirugía en 2 tiempos o incluso recursos como la exclusión vascular total con perfusión hipotérmica hepática que permita hacer resecciones masivas con reconstrucción vascular.

En los casos de afectación difusa, en muchas ocasiones en el contexto de TNE grado 3, no existe papel para la cirugía de resección.

El objetivo de la hepatectomía depende de si el paciente tiene síntomas en relación a la producción hormonal o no. En los tumores no funcionantes el propósito es conseguir una resección R0/R1 ya que la supervivencia en estos casos la supervivencia a cinco años es superior al 60 % según la revisión sistemática realizada por Saxena y cols. sobre 29 series que incluían más de 10 pacientes. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes recidivarán y tan sólo alrededor de uno de cada cinco pacientes estará libre de enfermedad (18).

En los pacientes sintomáticos el objetivo, aparte de conseguir resección completa, a veces, es el control de los síntomas cuando estos son refractarios al tratamiento sistémico. En estos casos nos podemos plantear una cirugía de “reducción de masa tumoral” combinando cirugía con técnicas de “destrucción térmica”, con el objetivo de eliminar más del 90 % de la enfermedad (19).

Por tanto podemos concluir que los criterios de resección de las MH de TNE serían los tumores grado 1 o 2, sin enfermedad extrahepática o si esta es limitada y reseccable, en ausencia de cardiopatía carcinoide relevante y siempre que podamos conservar suficiente hígado remanente.

En cuanto a la combinación de cirugía con otros tratamientos adyuvantes como la embolización o las tratamientos sistémicos como quimioterapia o terapias dirigidas (inhibidores de tirosin-kinasa o de mTOR) existe muy poca experiencia en la literatura.

Existen últimamente experiencia creciente en el uso de Terapia de Radionúclidos ligados a Receptores Peptídicos (PRRT en inglés) de forma que utilizando diversas moléculas (¹¹¹In-DTPA-Octreotide, ⁹⁰Y-DOTA-Tyr³-Octreotide, ⁷⁷Lu-DOTA-Tyr³-Octreotate) se consigue concentrar la radioterapia selectivamente sobre los depósitos tumorales. Las primeras experiencias han sido en el contexto de enfermedad irreseccable pero en casos de MH bilaterales o tumores primarios localmente avanzados obteniendo respuestas en algunos casos tan importantes que han permitido rescatar quirúrgicamente algunos pacientes (20,21).

La indicación de trasplante hepático (THO) es un tema altamente controvertido. En los registros americanos entre los años 1998 y 2008 sólo el 0,17 % de los pacientes trasplantados lo eran por MH de TNE, aunque en estos casos la supervivencia era similar a la obtenida en los casos de hepatocarcinoma (22). En 2007 Mazafarro (23) llevó a cabo un intento de establecer unos segundos criterios de Milán para el uso de THO en TNE, estando indicada en casos de pacientes de 55 años o menos, con tumores grado 1 o 2, irreseccables, con el tumor primario originado en el área esplácnica y convenientemente reseccado. La afectación hepática debería ser inferior al 50 % del parénquima y mantenerse estable durante 6 meses.

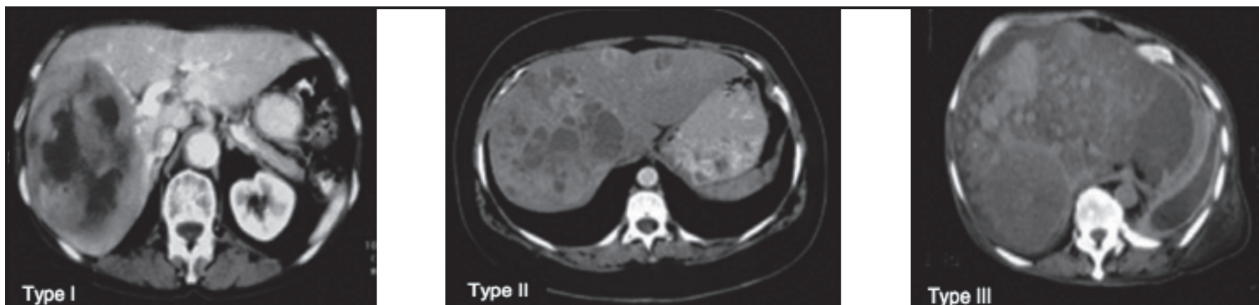


Fig. 2.

MAMA

En España se diagnostican unos 26.000 casos al año de cáncer de mama, lo que representa casi el 30 % de todos los tumores del sexo femenino en nuestro país. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65.

El hígado es el tercer lugar metastásico en frecuencia después de hueso y pulmón entre el 12 % a 15 % de los pacientes. No obstante solamente un 5 % de los casos las metástasis hepáticas aparecen de forma aislada. La mayoría de los autores citan una supervivencia media de entre 1 y 14 meses (24), aunque con la quimioterapia moderna la supervivencia media se sitúa entre 24 y 33 meses.

A principios de siglo Perou i Sørlie establecieron un patrón molecular en los tumores de mama con implicación en el pronóstico evolutivo (25,26).

Así podemos distinguir los siguientes subgrupos:

- *Luminal A*, de bajo grado, con expresión marcada de receptores hormonales, de buen pronóstico.
- *Luminal B*, con expresión de receptores hormonales menos diferenciado y más proliferativo (Ki67 > 14 %) que luminal A, el que confiere un discreto peor pronóstico.
- *Sobreexpresión de Her2/neu*, receptores hormonales, positividad para Her2, más agresivo pero respondedor a inhibidores selectivos de HER2, como trastuzumab.
- *Basal o triple negativo*, receptores hormonales negativos y Her2 negativo (triple negativo).

Posteriormente se han definido otros subgrupos como el luminal/HER2, donde al contrario que el luminal A y B, expresan el receptor Her2 y dentro del basal se distingue entre si expresan EGFR y CK5/6 o no, reservando el término triple negativo para estos últimos (27).

El patrón molecular determina no sólo la agresividad de estos tumores sino también el momento de aparición y la distribución de la lesiones a distancia. Así en un estudio realizado en Canadá sobre más de 3.000 pacientes con cáncer de mama metastásico, existieron diferencias

claras en el momento de la recaída, siendo prácticamente todas las recaídas dentro de los primeros 5 años entre los tumores de tipo basal, triple negativo no basal y grupos HER2, mientras que los subtipos luminales, incluyendo luminal/HER2, experimentan recaídas entre los 5 y 15 años. Los tumores luminal B alcanzan una tasa de recaída a distancia equivalente a la de los tumores basales a los 15 años (27).

Existen numerosas publicaciones sobre la experiencia de la extirpación hepática de metástasis de tumores de mama tanto internacionales (28-30) como nacionales (31-33), con resultados superponibles en términos de supervivencia a largo plazo, a los obtenidos con resección de metástasis de cáncer colorrectal.

En estas publicaciones se ha intentado describir factores pronósticos con la intención de delimitar las indicaciones de la cirugía hepática en el cáncer de mama metastásico (Tabla I). Desgraciadamente las pacientes no habían sido categorizadas en función del patrón molecular y parte de los factores pronósticos, como la expresión de receptores hormonales, están ya incluidos en esta clasificación.

Por otro lado no está del todo claro si el patrón molecular influye en el pronóstico una vez que la paciente presenta MH, puesto que en la experiencia de Ge y cols. sobre 104 pacientes con MH sin enfermedad extrahepática, sometidas a cirugía de resección, el subtipo molecular no tuvo impacto en la supervivencia (34). Otro grupo proveniente de China (35), sobre 123 pacientes de características similares, encontró diferencias entre grupos, experimentando el grupo triple negativo peor supervivencia que el resto, lo que fue estadísticamente significativo en el estudio multivariante.

No existe tampoco evidencia en la literatura sobre el valor de la neoadyuvancia pre-hepatectomía en cáncer de mama.

Podemos resumir, siguiendo las premisas establecidas por Figueras y cols. (36), que la resección quirúrgica de las MH de cáncer de mama debería valorarse cuando se cumplen las siguientes premisas:

TABLA I

	<i>Pacientes</i>	<i>Supervivencia global mediana</i>	<i>Factores pronósticos (univariado)</i>	<i>Factores pronóstico (multivariado)</i>
Paul Brousse (1)	108	46 m	Respuesta a quimioterapia Margen quirúrgico Enfermedad extrahepática Rehepatectomía	Respuesta a quimioterapia Margen quirúrgico Rehepatectomía
Dutch liver surgeons (3)	32	55 m	Receptores hormonales + MH solitaria Enfermedad extrahepática	Receptores hormonales + MH solitaria
MD Anderson (4)	86	57 m	Respuesta a quimioterapia Receptores hormonales + Intervalo > 2 años	Respuesta a quimioterapia Receptores hormonales +

- Bajo riesgo quirúrgico.
- Extirpación hepática macroscópica completa.
- Ausencia de enfermedad extrahepática demostrada por tomografía por emisión de positrones y/o tomografía computarizada.
- Respuesta objetiva al tratamiento quimioterápico previo a la cirugía (hormonoterapia, anticuerpos frente Her2...).
- Intervalo libre de enfermedad largo.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Los tumores de células germinales (TCG) son tumores propios de jóvenes. Más de la mitad de los casos se diagnostican entre los 20 y los 35 años: los seminomas alrededor de los 30-35 años, y los no seminomas, una década antes. Entre los 15 y los 35 años es, junto con los linfomas, el tumor más frecuente en los hombres. Sólo

un 10 % se diagnostican por encima de los 50 años y son en su mayoría seminomas.

El cáncer de testículo sólo representa alrededor del 0,5 %-1 % de los tumores del sexo masculino, con aproximadamente 49.000 nuevos casos al año en todo el mundo, pero su número va en aumento desde los años 50, sobre todo en países desarrollados.

Los TCG comprenden el 95 % de los tumores malignos que surgen en los testículos. Estos tumores también se producen ocasionalmente en sitios primarios extra-gonadales, pero todavía se clasifican igual que las TCG.

En 1997 el Grupo Colaborativo Internacional de Cáncer Germinal (37) estableció la clasificación de tumores germinales que está aún vigente en la actualidad (Tabla II).

Aproximadamente un 6 % de los pacientes con TCG no seminomatosos presenta MH, frecuentemente asociada a otras localizaciones extrahepáticas (pulmón, adenopatías...). La presencia de MH en un paciente con un

TABLA II

<i>Buen pronóstico</i>	
<i>No seminoma</i>	<i>Seminoma</i>
Primario en teste/retroperitoneal y	Cualquier primario y
No metástasis viscerales no pulmonares y	No metástasis viscerales no pulmonares y
AFP < 1.000 ng/ml y	AFP normal (cualquier hCG y LDH)
hCG < 5.000 UI/l (1.000 ng/ml) y	
LDH < 1,5 x límite normal	
56 % de los no seminomas	90 % de los seminomas
Sup. libre enf. 5 años 89 %	Sup. libre enf. 5 años 82 %
Sup. global 5 años 92 %	Sup. global 5 años 86 %
<i>Pronóstico intermedio</i>	
<i>No seminoma</i>	<i>Seminoma</i>
Primario en teste/retroperitoneal y	Cualquier primario y
No metástasis viscerales no pulmonares y	Metástasis viscerales no pulmonares y
AFP ≥ 1.000 y ≤ 10.000 ng/ml o	AFP normal (cualquier hCG y LDH)
hCG ≥ 5.000UI/l y ≤ 50.000 UI/l o	
LDH ≥ 1,5 y ≤ 10 x límite normal	
28 % de los no seminomas	10 % de los seminomas
Sup. libre enf. 5 años 75 %	Sup. libre enf. 5 años 67 %
Sup. global 5 años 80 %	Sup. global 5 años 72 %
<i>Mal pronóstico</i>	
<i>No seminoma</i>	<i>Seminoma</i>
Primario en mediastino o	
Metástasis viscerales no pulmonares y	
AFP > 10.000 ng/ml o	Ningún paciente se clasifica de mal pronóstico
hCG > 50.000 UI/l o	
LDH > 10 x límite normal	
16 % de los no seminomas	
Sup. libre enf. 5 años 41 %	
Sup. global 5 años 48 %	

TCG no seminomatoso confiere mal pronóstico según la clasificación mencionada.

El tratamiento de los TCG seminomatosos es fundamentalmente radio o quimioterápico, incluso en enfermedad metastásica e incluso tras recidiva post-tratamiento.

En el caso de TCG no seminomatosos el papel de la cirugía en el caso de MH se limita a la resección de los depósitos residuales. Después de la quimioterapia el 45-50 % de las lesiones presentarán necrosis o fibrosis, el 30-40 % teratoma maduro y el 15-20 % presentarán células viables. Además esta relación será diferente entre los diferentes depósitos entre un 25 % a un 47 % de los pacientes, lo que hace que nos tengamos que plantear la resección de los nódulos residuales (38).

El 2001 se publica la experiencia conjunta del Centre Léon Bérard de Lyon y el Gustave Roussy de París sobre 37 pacientes sometidos a cirugía hepática, asociada o no a linfadenectomía retroperitoneal, estableciendo una serie de criterios basados en el sexo y el tamaño tumoral, de forma que en varones en lesiones menores de 10 mm o mayores de 30 mm estaría indicado el seguimiento cercano, en el primer caso porque probablemente no se beneficien de la cirugía ya que la posibilidad de encontrar células viables es muy baja; y en el segundo caso porque el pronóstico es malo y posiblemente la cirugía no altere la cronopatología de la enfermedad. En mujeres con lesiones de < 10 mm estaría igualmente indicado el seguimiento y en tumores por encima del centímetro estaría indicada la resección ya que los resultados en supervivencia son buenos incluso en casos donde se encontraron células viables, independientemente del tamaño del depósito residual (39).

Otros autores (40,41) recomiendan la cirugía sólo en los casos en que después de quimioterapia se normalicen los marcadores tumorales, ya que si estos permanecen alterados son predictivos de enfermedad diseminada oculta y no se beneficiarán de una terapia local.

El papel del ¹⁸FDG-PET parece claro en la valoración de las lesiones residuales posquimioterapia en el seminoma pero no parece tener valor en los TCG no seminomatosos (41).

La cirugía de resección hepática en los TCG constituye el paradigma de la "cirugía adyuvante" a la quimioterapia.

MELANOMA

En España se diagnostican unos 3.600 casos anuales de melanoma. Como en el resto de Europa, es un tumor más frecuente entre las mujeres (2,7 % de los cánceres femeninos) que entre los hombres (1,5 %). La incidencia en nuestro país se puede considerar alta (tasa ajustada mundial en 2002: 5,3 nuevos casos/100.000 habitantes/año en hombres y 5,5 en mujeres), con un ascenso muy importante, especialmente desde los años 90.

El hígado es el sitio más común de metástasis en pacientes con melanoma ocular. Del cuarenta al ochenta por ciento de estos pacientes tienen MH en el momento del diagnóstico inicial. Por otro lado, el melanoma cutáneo metastatiza en el hígado en sólo el 15 %-20 % de los pacientes y con mayor frecuencia presenta enfermedad extrahepática.

Históricamente, la supervivencia media de los pacientes con MH de melanoma ha oscilado de 2 a 7 meses. La quimioterapia es de eficacia limitada contra el melanoma, con tasas de respuesta de tratamiento de 10 % a 30 %.

En general, la cirugía en pacientes con enfermedad hepática exclusiva ofrece buenos resultados, con supervivencias de hasta el 60 % a tres años (43).

En un estudio multicéntrico americano, francés e italiano (44), que reunía 16 pacientes con melanoma ocular y 24 con melanoma cutáneo, aunque una supervivencia libre de recidiva en el ocular fue más larga, no observaron diferencias estadísticamente significativas a largo plazo en supervivencia global entre ambos orígenes. Ningún paciente con MH de melanoma cutáneo sobrevivió 5 años. Así como la recidiva ha sido la norma en los dos grupos (75 %), la mayoría de los pacientes con origen uveal recidivan de nuevo en el hígado (50 % de forma exclusiva), mientras que los de origen cutáneo lo hacen en forma de enfermedad extrahepática.

La serie más larga de pacientes tratados de MH de melanoma uveal procede del Instituto Curie de París (45) en donde entre los años 1991 y 2007 se intervinieron 255 pacientes con MH de melanoma uveal. Establecieron 4 factores pronósticos: intervalo libre de recaída superior a 2 años desde el primario, menos de 4 MH, resección R0 y ausencia de enfermedad miliar.

En general se recomienda el tratamiento adyuvante post-cirugía, sobre todo en el de origen cutáneo ya que parece prolongar la supervivencia post-resección (44).

CORRESPONDENCIA:

Joan Figueras
Cirugía Hepato-bilio-pancreática
Servicio de Cirugía
Hospital "Dr. Josep Trueta". IdIBGi
17007 Girona
e-mail: jfigueras.net@icloud.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Rivoire M, Jaeck D, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrinal liver metastases. Analysis of 1452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg* 2006;244:524-35.
2. Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, Reddy SK, Glazer ES, de Jong MC, et al. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: A multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg* 2012;214:769-77.

3. Torras J, Ramos E, Figueras J. Surgical treatment of hepatic metastases from non-colorectal non-neuroendocrine tumours. *Rev Oncol* 2004;6:86-9.
4. Nilsson B, Bümbling P, Meis-Kindblom JM, Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: The incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era - a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005;103:821-9.
5. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
6. Roberts PJ, Eisenberg B. Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer* 2002;38:S37-8.
7. Van den Abbeele AD. The lessons of GIST--PET and PET/CT: A new paradigm for imaging. *Oncologist* 2008;13(Supl. 2):8-13.
8. Haller F, Detken S, Schulten H-J, Happel N, Gunawan B, Kuhl-gatz J, et al. Surgical management after neoadjuvant imatinib therapy in gastrointestinal stromal tumours (GISTs) with respect to imatinib resistance caused by secondary KIT mutations. *Ann Surg Oncol* 2007;14:526-32.
9. DeMatteo RP, Maki RG, Singer S, Gonen M, Brennan MF, Antonescu CR. Results of tyrosine kinase inhibitor therapy followed by surgical resection for metastatic gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg* 2007;245:347-52.
10. Turley RS, Peng PD, Reddy SK, Barbas AS, Geller DA, Marsh JW, et al. Hepatic resection for metastatic gastrointestinal stromal tumors in the tyrosine kinase inhibitor era. *Cancer* 2011;3571-8.
11. Raut CP, Posner M, Desai J, Morgan JA, George S, Zahrieh D, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24:1:8-10.
12. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al.; American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Intergroup Adjuvant GIST Study Team. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
13. Blay J-Y, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Del-baldo C, et al. Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year: The French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2007;25:1107-13.
14. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: An open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:942-9.
15. Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, et al. One hundred years after "carcinoid": Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-72.
16. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, Krenning E, Öberg K, Steinmüller T, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012; 95:157-76.
17. Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwkkeboom DJ, et al. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2008;87:47-62.
18. Saxena A, Chua TC, Perera M, Chu F, Morris DL. Surgical resection of hepatic metastases from neuroendocrine neoplasms: A systematic review. *Surg Oncol* 2012;61.
19. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134:1057-63.
20. Stoeltzing O, Loss M, Huber E, Gross V, Eilles C, Mueller-Brand J, et al. Staged surgery with neoadjuvant 90Y-DOTATOC therapy for down-sizing synchronous bilobular hepatic metastases from a neuroendocrine pancreatic tumor. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:185-92.
21. Kaemmerer D, Prasad V, Daffner W, Hörsch D, Klöppel G, Hommann M, et al. Neoadjuvant peptide receptor radionuclide therapy for an inoperable neuroendocrine pancreatic tumor. *World J Gastroenterol* 2009;15:5867-70.
22. Gedaly R, Daily MF, Davenport D, McHugh PP, Koch A, Angulo P, et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumors: An analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2011;146(8):953-8.
23. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: How to select patients for liver transplantation? *J Hepatol* 2007;47:460-6.
24. Wyld L, Gutteridge E, Pinder SE, James JJ, Chan SY, Cheung KL, et al. Prognostic factors for patients with hepatic metastases from breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89:284-90.
25. Perou CM, Sürlie T, Eisen MB, Rijn M Van De, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;533:747-52.
26. Sørlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:10869-74.
27. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J Clin Oncol* 2010;28:3271-7.
28. Adam R, Aloia T, Krissat J, Bralet M, Paule B, Giacchetti S, et al. Is Liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? *Ann Surg* 2006;244:897-908.
29. van Walsum GM, de Ridder JM, Verhoef C, Bosscha K, van Gulik TM, Hesselink EJ, et al. Resection of liver metastases in patients with breast cancer: Survival and prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:910-7.
30. Abbott DE, Brouquet A, Mittendorf E, Andreou A, Meric-Bernstam F, Valero V, et al. Resection of liver metastases from breast cancer: Estrogen receptor status and response to chemotherapy before metastasectomy define outcome. *Surgery* 2012;151:710-6.
31. Caralt M, Bilbao I, Cortes J, Escartín A, Láazaro JL, Dopazo C, et al. Hepatic resection for liver metastases as part of the "oncosurgical" treatment of metastatic breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2804-10.
32. Ramia JM, Villar J, Villegas T, Muffak K, Garrote D, Ferrón A. Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer de mama. *Cir Española* 2005;78:60-4.
33. Belda T, Montalvá EM, López-Andújar R, Rosell E, Moya A, Gómez I, et al. Role of resection surgery in breast cancer liver metastases. Experience over the last 10 years in a reference hospital. *Cirugía Española* 2010;88:167-73.
34. Ge Q, Lv N, Kong Y, Xie X, He N, Xie X, et al. Clinical characteristics and survival analysis of breast cancer molecular subtypes with hepatic metastases. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012;13:5081-6.
35. Duan XF, Dong NN, Zhang T, Li Q. The prognostic analysis of clinical breast cancer subtypes among patients with liver metastases from breast cancer. *Int J Clin Oncol* 2013;18:26-32.
36. Figueras J, Gonzalez HD. Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer de mama. La gran asignatura pendiente de la cirugía hepática española. *Cir Esp* 2008;84:239-40.
37. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
38. Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, Bolger GB, Carducci MA, Choueiri TK, et al. Testicular cancer. *J Natl Compr Cancer Network* 2009;7:672-93.

39. Rivoire M, Elias D, De Cian F, Kaemmerlen P, Théodore C, Droz JP. Multimodality treatment of patients with liver metastases from germ cell tumors: The role of surgery. *Cancer* 2001;92:578-87.
40. Hahn TL, Jacobson L, Einhorn LH, Foster R, Goulet RJ. Hepatic resection of metastatic testicular carcinoma: A further update. *Ann Surg Oncol* 1999;6:640-4.
41. Maluccio M, Einhorn LH, Goulet RJ. Surgical therapy for testicular cancer metastatic to the liver. *HPB (Oxford)* 2007;9:199-200.
42. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al. European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG): Part II. *Eur Urol* 2008;53:497-513.
43. Caralt M, Martí J, Cortés J, Fondevila C, Bilbao I, Fuster J, et al. Outcome of patients following hepatic resection for metastatic cutaneous and ocular melanoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2011;18:268-75.
44. Pawlik TM, Zorzi D, Abdalla EK, Clary BM, Gershenwald JE, Ross MI, et al. Hepatic resection for metastatic melanoma: Distinct patterns of recurrence and prognosis for ocular versus cutaneous disease. *Ann Surg Oncol* 2006;13:712-20.
45. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:1192-7.

Termocoagulación mediante radiofrecuencia de las metástasis hepáticas

C. PAÑELLA, F. BURDÍO, L. GRANDE

Departamento de Cirugía Hepatobiliopancreática. Hospital del Mar. Barcelona

RESUMEN

El objetivo de este artículo es realizar una puesta al día del estado actual de la ablación por radiofrecuencia en las metástasis hepáticas, así como de sus últimos resultados en recurrencia local y efectos en la supervivencia global, que generan tanta controversia.

El uso de técnicas ablativas ha crecido exponencialmente en los últimos años. La ablación guiada por imagen se ha establecido como una opción terapéutica local óptima con tasas de recurrencia local cada vez menores. La radiofrecuencia es uno de los tratamientos no quirúrgicos que permite tratar a las pacientes con seguridad y morbimortalidad baja. El amplio abanico de posibilidades terapéuticas así como indicaciones hace necesaria la estandarización de unos criterios de selección de pacientes con metástasis hepáticas. Por este motivo será indispensable realizar estudios randomizados prospectivos para obtener mayor evidencia científica sobre todas las posibilidades terapéuticas.

PALABRAS CLAVE: Cáncer hepático. Metástasis hepáticas. Ablación por radiofrecuencia. Necrosis coagulativa.

ABSTRACT

The aim of this article is to update the status of radiofrequency ablation of liver metastases and their latest results and the effects on local recurrence and overall survival, which generate so much controversy.

The use of ablative techniques has grown exponentially in recent years. Image-guided tumor ablation has become an established hallmark of optimal local cancer therapy with lower recurrence rates. Radiofrequency is a non-surgical treatment that can treat patients with security and low morbidity and mortality. The wide range of therapeutic options and indications increases the need for standardization of criteria to select patients with liver metastases. For this reason, it is essential to conduct prospective randomized studies for further scientific evidence on all therapeutic possibilities.

KEY WORDS: Liver cancer. Hepatic metastases. Radiofrequency ablation. Coagulative necrosis.

INTRODUCCIÓN

La resección quirúrgica de tumores hepáticos primarios, así como de las metástasis hepáticas sigue siendo el tratamiento oncológico *gold standard* (1-4). El cáncer colorectal (CCR) es la tercera causa de muerte por cáncer en EE. UU. Aproximadamente el 15 % de los pacientes debutan con estadio IV de la enfermedad en el momento del diagnóstico y hasta el 50 % desarrollará metástasis en el hígado en el transcurso de la enfermedad (5). La supervivencia media en pacientes no tratados está alrededor de 12 meses, pero en pacientes seleccionados a los que

se les practica la resección hepática implica un aumento de la supervivencia a los 5 años desde 0 % a 25-40 % (6,7). Desafortunadamente, la mayoría de tumores hepáticos no son aptos para una resección quirúrgica curativa en el momento del diagnóstico. De hecho, solamente un 10-20 % de los pacientes con metástasis hepáticas son candidatos para cirugía resectiva con intención curativa (8-11). No obstante, existe un grupo de pacientes que persisten siendo irreseccables a pesar de la quimioterapia por varios motivos; entre ellos están: tamaño, posición, número de tumores, afectación vascular o extrahepática, afectación múltiple o bilobar, así como estado general

deteriorado y grave alteración de la función hepática, que los hace inoperables. De ahí que en las últimas décadas se hayan desarrollado diferentes técnicas mínimamente invasivas en las que cabe destacar la inyección de etanol, criocirugía o ablación térmica con radiofrecuencia, láser, microondas o electroporación. La ablación por radiofrecuencia (ARF) ha demostrado ser un método seguro y eficaz para la necrosis coagulativa del tejido ya sea mediante abordaje percutáneo como por laparotomía o laparoscopia. Mayormente, los pacientes sometidos a las técnicas ablativas no son candidatos a cirugía a menudo por enfermedad diseminada, pero sobre todo porque no se ha demostrado aún su eficacia como tratamiento curativo de primera línea en pacientes potencialmente quirúrgicos en estudios prospectivos randomizados. Por ese motivo, la mayoría de estudios se ha focalizado en pacientes con enfermedad no resecable, además de ser una subpoblación tradicionalmente con peor pronóstico. Los estudios de la ARF a largo plazo aún son escasos, pero los resultados iniciales muestran tasas de supervivencia a los 5 años de 17-55 % y una supervivencia media de 24-52 meses (12,13). Es de esperar que estos resultados mejoren a medida que mejoran las técnicas ablativas para establecerse así como técnica para tumores potencialmente quirúrgicos, como ya proponen algunos autores (14).

PRINCIPIOS Y TÉCNICA DE LA ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

PRINCIPIOS BÁSICOS

Las técnicas de ablación de origen térmico son un procedimiento relativamente reciente, sin necesidad de resección y mínimamente invasivas, por lo que se pueden aplicar de modo alternativo o de forma complementaria a la cirugía. La ablación química ha obtenido buenos resultados con el hepatocarcinoma. No obstante, la inyección directa de alcohol para tratar las metástasis hepáticas es mucho menos efectiva, porque el alcohol tiende a difundir fuera del tejido tumoral debido a una densidad tumoral mayor que el tejido sano (15,16). La ARF se ha convertido en la piedra angular, creando una zona de ablación bastante grande y predecible (15).

Existen tres fenómenos que caracterizan a la ablación por radiofrecuencia: a) la producción de calor, que es proporcional a la energía suministrada en el tejido y la interacción de esta energía con el mismo; b) la conducción de calor, que favorece que la energía se disipe en los tejidos vecinos; y c) la convección de calor, lo que a menudo causa la disminución del calentamiento del tejido mediante el transporte de calor a través del fluido (vaso) próximo al tejido tumoral, conocido como "heat sink effect", llamado así por la dificultad en la ablación de tejido cerca de los grandes vasos (16-18). Una ventaja de la ARF intraoperatoria (ARFI) (vía laparotómica o

laparoscópica) es la posibilidad de usar la maniobra de Pringle que disminuye el flujo sanguíneo local y consigue una ablación más completa y menos distorsionada. Así, esta maniobra quirúrgica, contrarresta el efecto *heat sink*, y se pueden evitar recurrencias tumorales de áreas tumorales próximas a vasos sanguíneos, comparado con las ablaciones obtenidas sin manipulación del flujo hepático (19). Estos tres efectos son los responsables del equilibrio térmico, que depende de la distancia del electrodo, el tipo y la cantidad de energía aplicada, de la duración, así como del tipo de tejido.

Durante su aplicación, los ciclos generados por una corriente alterna de alta frecuencia en el tejido diana generan una notable agitación iónica alrededor de la aguja (15-17,20). Dicha agitación, produce un calentamiento tisular por fricción que, a su vez, genera elevadas temperaturas locales que provocan necrosis coagulativa tisular. La lesión térmica celular es directamente proporcional a la temperatura alcanzada y la duración de su aplicación (21,22). A temperaturas entre 60-100 °C se produce una necrosis coagulativa casi instantánea con daño irreversible a nivel de las mitocondrias y desnaturalización prácticamente inmediata de las proteínas citosólicas, así como de las histonas y, por tanto, la muerte celular. El objetivo es que la energía térmica producida por fricción iónica destruya la lesión tumoral por completo de forma mínimamente invasiva sin lesionar las estructuras vitales adyacentes. Esto implica la realización de 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 y que no son objetivados con las pruebas de imagen radiológicas convencionales (17,23,24).

SISTEMAS DE APLICACIÓN

En los primeros estudios de ARF con electrodos monopares sus resultados quedaban limitados por la dispersión del calor con un área de tejido coagulado de 1,6 cm de diámetro máximo. Esto es debido a que no se genera un depósito de calor uniforme alrededor del tejido, por carbonización del tejido perielectrodo. Los avances tecnológicos han desarrollado nuevos dispositivos para obtener ablaciones más óptimas (Fig. 1).

Sistema de enfriamiento de la punta del electrodo (Cool-tip devices™ RF Ablation, Covidien, Mansfield, MA, EE. UU.)

Estos dispositivos permiten reducir entre 20-25 °C la temperatura de la aguja mediante infusión de suero fisiológico frío. El electrodo monopolar dispone de dos luces que permiten el continuo enfriamiento con perfusión de suero frío y, por lo tanto, evita la carbonización del tejido perielectrodo, facilita la dispersión de calor en el tejido

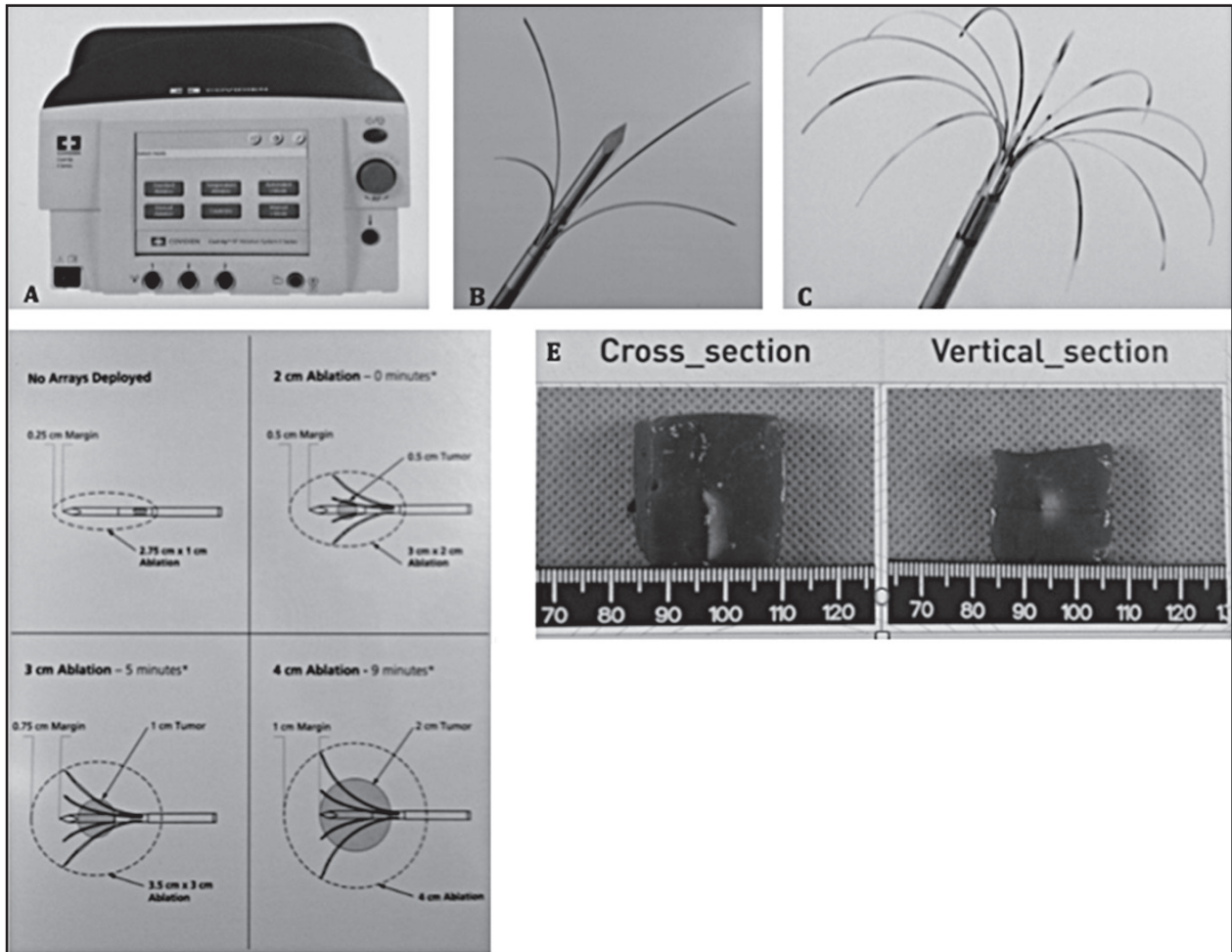


Fig. 1. Imagen representativa de algunos de los sistemas de ablación más comunes disponibles para RF. A. Muestra representativa de los generadores para el sistema de ablación Cool-tip. B. Electrodo con infusión de suero salino que permite ablaciones de mayor tamaño, secundario a una disminución de la impedancia, StarBurst (RITA/Angio Dynamics, CA). C. Electrodo con terminales múltiples expandibles, LeVeen (Boston Scientific, MA). D. Diagrama que muestra la variación del diámetro ablacionado según el tiempo de RF. E. Muestra de tejido hepático ex vivo que muestra el área circunscrita ablacionada.

e incrementa el área final de ablación y consigue tratar lesiones entre 1,8-3,6 cm de diámetro (25). La variedad *cluster*, que incorpora tres electrodos *cool-tip*, obtiene un volumen mayor de necrosis coagulativa y diámetros todavía mayores (4,2-7 cm). Este fenómeno se atribuye a la creación de un campo de RF único (representa un aumento del 83 % en diámetro y un aumento de 608 % en volumen).

Dispositivos con terminales múltiples (26,27)

- Sistema RITA 1500™ (RITA® Medical systems, Inc., Mountain View, CA, EE. UU.). El electrodo StarBurst™ XL, conjuntamente con el sistema RITA, dispone de 9 terminales incluidos en

una cánula de 2,2 mm confeccionando un electrodo expandible. Una vez desplegado dentro del tumor, su diámetro máximo es de 5 cm. El electrodo está diseñado para tratar lesiones de 3-5 cm de diámetro máximo, por lo que precisa de despliegamientos consecutivos sin reposicionar el electrodo. Actualmente se ha incorporado un canal que posibilita la inyección de suero salino en el interior del tejido durante la ablación con el objetivo de conseguir ablaciones de hasta 7 cm de diámetro.

- Sistema Radiotherapeutics 3000™ (Radiotherapeutics Boston Scientific, Natick, MA, EE. UU.). Se basa en la medición de la impedancia y no de la temperatura. Evita el aumento excesivo de la impedancia tisular y facilita una distribución de la energía correctamente. Se usa un electrodo mono-

polar LeVein™ con 12 terminales expandibles, alcanzando un diámetro máximo de 4 cm.

- *Dispositivos bipolares (Sistema ProSurge, Celon, Teltow, Alemania).*

Dispone de un sistema de refrigeración interno con electrodos bipolares, es decir, en la misma aguja incorporan los dos polos de la corriente emitida. Se obtiene un área activa elíptica de 4 cm de diámetro máximo. Se puede usar con un único electrodo o con múltiples terminales. La forma inducida de necrosis no se ajusta a la forma de la mayoría de tumores, por lo que puede requerir de reposicionamientos de los electrodos para crear un área de necrosis confluyente y eso puede ser limitado por los cambios de conductividad tras la ablación. Por esa razón, los sistemas bipolares se usan con infusión de suero salino, ocasionalmente (28).

GUÍA RADIOLÓGICA PARA LA APLICACIÓN DE LA ARF

Se suele usar la TC o RM para determinar el número de lesiones, su tamaño, su localización y su disposición en relación a estructuras vasculares o viscerales importantes, como los vasos portales, las vías biliares o el intestino (17,23). La ablación puede realizarse con ecografía, TC o RM en función de la visibilidad del tumor, las preferencias del radiólogo o cirujano o la disponibilidad del equipamiento de cada centro.

La ARF induce un área central blanquecina, que se considera el área coagulada, rodeada por una zona eritematosa variable, que corresponde a la hiperemia o inflamación periférica (29). Esta debería ser diferenciada de la zona de transición que describe el espacio entre el tejido desvascularizado y el tejido normal, y que es conocido como halo hiperémico (17,29,30). Aunque la ecografía es la mejor guía para realizar la ablación no es tan útil para identificar el área de necrosis coagulativa (22,23,29). Se consideran la TC o RM como las técnicas más adecuadas para la valoración de la eficacia del tratamiento así como el seguimiento. Los resultados a las 4-6 semanas después del tratamiento con un área de ablación sin realce de contraste representan un tratamiento con éxito, con o sin halo hiperémico. Este efecto temporal representa la respuesta fisiológica benigna a la lesión térmica (inicialmente la hiperemia reactiva y posteriormente formación de tejido de granulación seguido del tejido fibrótico) (23,31) (Fig. 2).

Enfermedad residual

El halo hiperémico inflamatorio puede observarse a partir de la primera semana de tratamiento y puede ser asimétrico, siendo a veces imposible de distinguir del halo de vascularización correspondiente a tumor residual (22,32) (Fig. 3), aunque dicha respuesta benigna, que se

refleja en los controles iniciales, no debería ser evidente en las imágenes de TC realizadas ≥ 6 meses después de la ARF (23,33). La RM ofrece una mayor sensibilidad (89 %) que la TC (44 %) para detectar enfermedad residual, principalmente por las imágenes en T2; el tumor residual es hiperintenso en T2, mientras que la zona ablacionada es hipointensa a consecuencia del tejido coagulado (34). El edema postablación con neovascularización (halo hiperémico) también pueden aparecer hiperintenso en T2, por lo que esta característica no es específica de enfermedad residual. La TC/PET puede ser de gran utilidad en aquellos casos que la TC y RM no orientan claramente la presencia de tumor residual. El incremento uniforme de FDG en la periferia de la inflamación periaablación puede enmascarar focus irregulares de captación de FDG correspondientes a tumor residual. No obstante, los cambios inflamatorios y su captación de FDG cambian en 24-48 h tras ablación, por lo que la PET realizada en 1-2 días después puede usarse para detectar enfermedad residual (35).

Recurrencia local

La recurrencia local en la periferia del área necrótica de la ARF suele detectarse como un crecimiento progresivo del tejido vascular en la zona central. La fase arterial de la RM dinámica o la TC helicoidal son más capaces de detectar las áreas de recurrencia local porque el lavado de contraste durante la fase venosa portal objetiva el tejido tumoral residual como zonas isodensas con el parénquima hepático circundante (23,30,31). La tomografía por emisión de positrones (PET) también tiene un futuro prometedor en el seguimiento de las lesiones para discriminar la recurrencia en las primeras 24 h post-radiofrecuencia (36-38).

ABORDAJE TÉCNICO

La ARF puede realizarse intraoperatoriamente, laparoscópicamente o percutáneamente, pero el abordaje percutáneo presenta ciertas ventajas, pues presenta menores tasas de complicaciones, conlleva menor riesgo y puede realizarse bajo anestesia local con sedación (lo que puede ser interesante en pacientes de alto riesgo anestésico). No obstante, una clara ventaja del uso de la ARF intraoperatoria es la posibilidad de usar la maniobra de Pringle que consigue áreas de coagulación completas y menos distorsionadas, comparadas con las áreas de necrosis obtenidas con flujo hepático normal o exclusión arterial (39). Aun así, si no se usa la maniobra de Pringle, la simple presión intraabdominal ejercida por el neumoperitoneo a 12 mmHg (en el caso de realizarla por laparoscopia), disminuye un 40 % el flujo portal y esto aumenta el tamaño de la zona ablacionada (19).

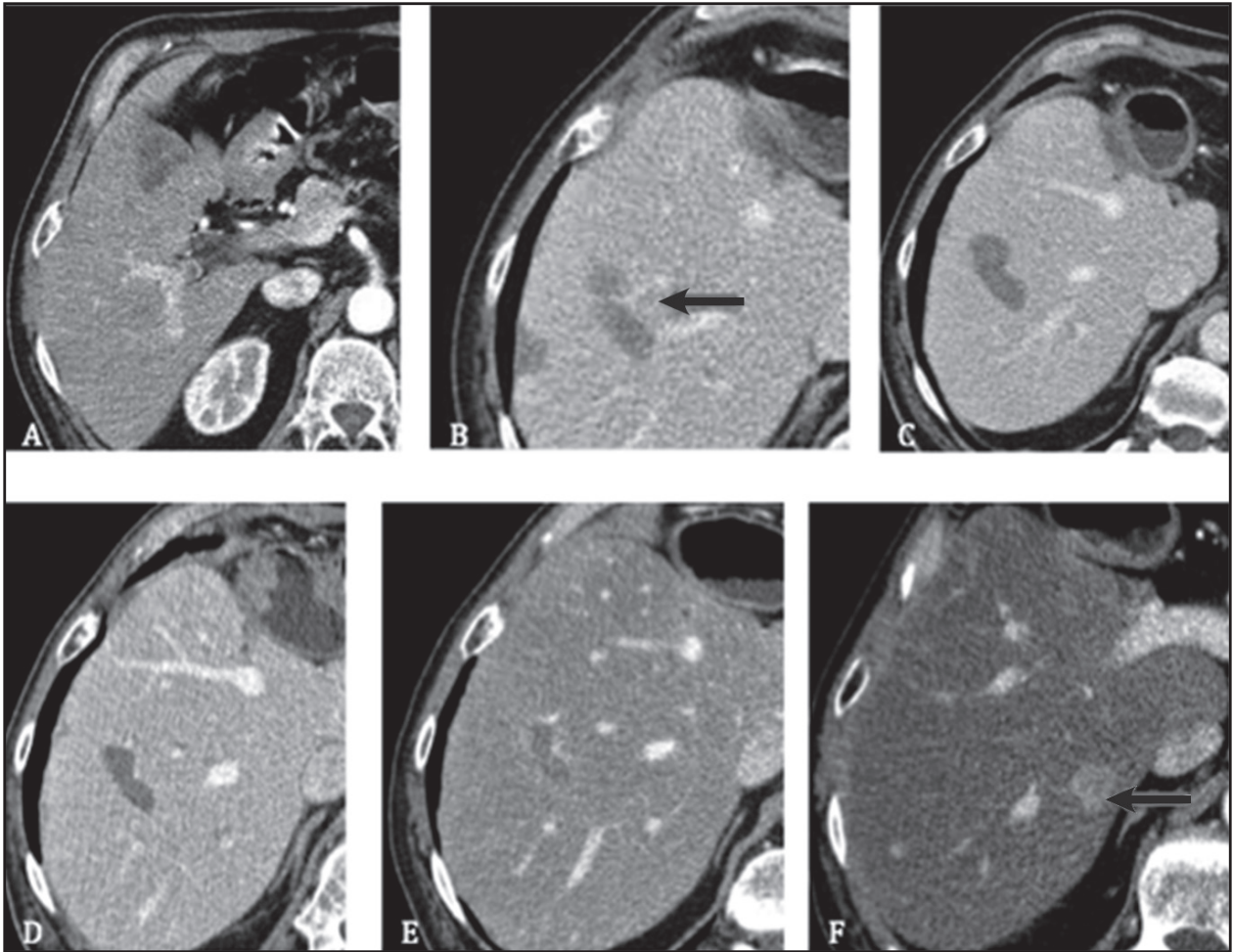


Fig. 2. Paciente varón de 80 años que debutó con un tumor neuroendocrino intestinal en el año 2000, con una oclusión intestinal. Posteriormente presentó metástasis hepáticas diagnosticadas en 2007, en el segmento IVb y VII. Se propuso tratamiento combinado, resección quirúrgica y radiofrecuencia. A. Imagen de la metástasis hepática en segmento IVb que fue resecada con una hepatectomía izquierda. B. Imagen de la metástasis en segmento VII postablación por RF, donde se puede observar el efecto heat sink (flecha) por la proximidad de un vaso. C. Imagen de la misma lesión en segmento VII postablación a los dos años, confirmando el control local y reducción del tamaño. D. TC abdominal control a los 5 años, con disminución progresiva de la lesión, de baja densidad. E. Imagen postablación del segmento IV con clara reducción del tamaño, a los 7 años. F. TC abdominal en fase arterial tardía que se evidencia recidiva de la enfermedad con una nueva lesión en segmento VII a los 14 años del diagnóstico inicial (flecha), actualmente pendiente de nueva ablación.

COMPLICACIONES POSTABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

El índice de complicaciones tras ARF oscila entre 2-10 % con un índice de morbilidad y mortalidad bajos, 2-18 % y 0,5-4,5 %, respectivamente (22,40-42).

Complicaciones menores

- *Síndrome postablacional*: constituido básicamente por dolor y fiebre y que afecta entre 20-30 % de los pacientes (22,29). Este síndrome es transitorio, autolimitado y su duración depende del volumen de la necrosis. Estos síntomas

suelen durar 2-7 días y se solventan con analgesia convencional.

- *Complicaciones pulmonares*: representan el 0,8 % (42). Suelen tratarse más de efectos colaterales que complicaciones en sí, pues raras veces van asociados a síntomas. Corresponde al derrame pleural asintomático o dolor pleurítico que en muchas ocasiones no ocasiona dificultad respiratoria o necesidad de drenaje pleural (42,43). El riesgo de hemotórax está relacionado con la punción intercostal para lesiones en la cúpula diafragmática (44).
- *Quemadura de la piel*: representan el 0,6 % (42) y suelen tener relación con la colocación del electrodo de retorno. Pueden minimizarse con el uso de una superficie mayor de 400 cm².

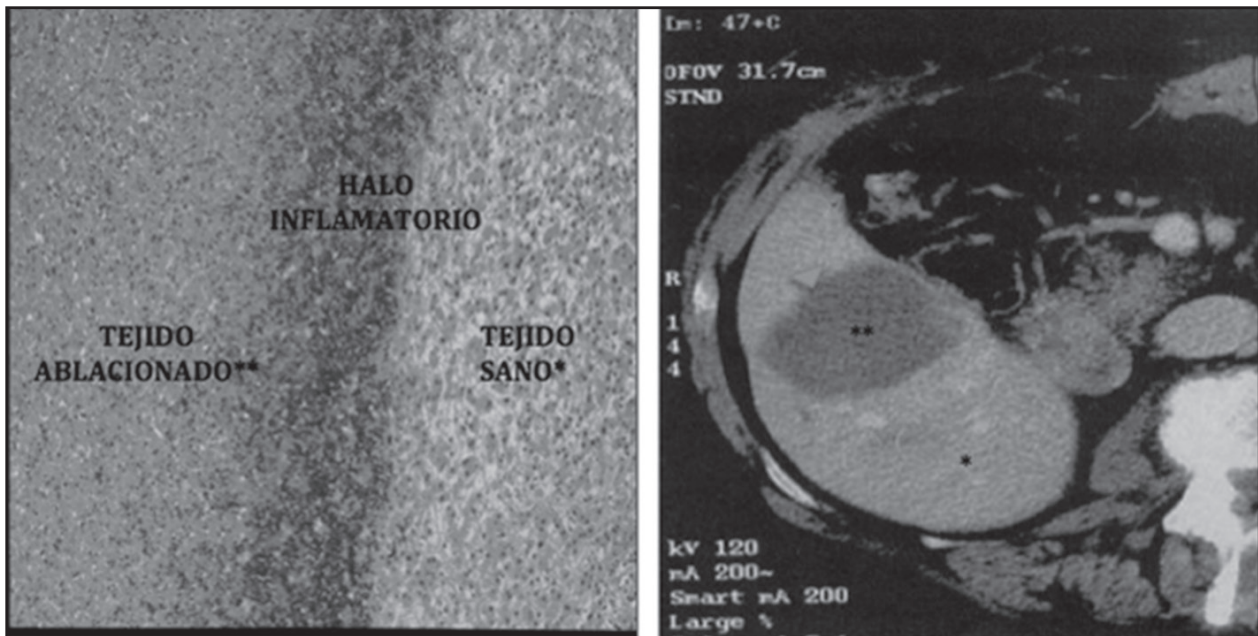


Fig. 3. Corte histológico representativo de la lesión postablación por RF remarcando el área de necrosis tras ARF y delimitada por halo inflamatorio que, en la imagen por TC abdominal, se representan con (**) y (*), respectivamente. El halo inflamatorio representa el edema postablación (punta de flecha).

Complicaciones mayores

- *Infección/absceso hepático*: son reportados en pacientes con cirrosis avanzada, diabetes mellitus, cirugías concomitantes, antecedentes de anastomosis bilioentérica (riesgo de hasta un 50 %), pacientes portadores de *stent* biliar o esfinterotomía (40, 45). Se debe a la sobreinfección del tejido necrótico y globalmente se representan en el 1,1% de pacientes tratados con ARF. La mayoría se pueden tratar de forma conservadora con antibioticoterapia y colocación de drenaje percutáneo (41,43). No hay evidencia científica que el uso de antibióticos profilácticos disminuya el riesgo de absceso en este tipo de pacientes (22).
- *Hemorragia intraabdominal*: son más difíciles de prevenir y representan el 1,6 % (40,42). Probablemente es secundario a la punción de pequeños vasos inadvertidos por la ecografía en el momento del procedimiento y está claramente relacionado con los hígados cirróticos.
- *Lesión de la vía biliar*: son poco frecuentes con un incidencia aproximada del 1 %, aunque existen controversias con resultados dispares entre series (40,42). Las complicaciones biliares, tanto las precoces (< 30 días) como las tardías (> 4 meses), son relevantes por sus posibles consecuencias. Suelen ser asintomáticas a menos que produzcan una estenosis significativa: a) *fuga biliar* tras colecistectomía profiláctica, estenosis biliar o por resección combinada a la ARFI; b) *bilioma* la mayoría de

los casos drenados de forma percutánea o esfinterotomía (los secundarios a litiasis); c) *ictericia* con dilatación de la vía biliar; y d) *colangitis* que puede requerir drenaje biliar y tratamiento médico (22,45,46).

- *Deterioro de la función hepática*: algunas series describen una alteración súbita asociado a hepatectomías ampliadas en tumores bilobares y ablaciones de gran volumen, y en algunas ocasiones ha sido la causa de muerte del paciente, pero es poco frecuente (22,42,45).
- *Lesión intestinal*: complicación térmica que está directamente relacionada con la técnica y que puede conllevar la perforación intestinal. Su incidencia está entorno el 0,3-0,5 % (40,42,47). La forma más grave es la perforación de colon y es más frecuente si hay antecedentes quirúrgicos y la lesión está a menos de 15 mm de la cápsula hepática (especialmente lesiones subcapsulares). Se ha postulado por varios autores que la ARFI permite disminuir este riesgo porque el mismo cirujano puede apartar las vísceras con la mano (2,48,49). Si el tumor es subcapsular o está localizado en la cúpula diafragmática, la ARF percutánea es un reto técnico debido a la visibilidad parcial del tumor o dificultad en la colocación del electrodo por la sobreposición de parénquima pulmonar y costillas, además del riesgo de daño colateral en vísceras o el propio diafragma (50,51). En este sentido, la inducción de ascitis artificial percutáneamente ha demostrado ser técnicamente factible y efectiva en la mejora de la visibilidad mermada

por los movimientos respiratorios (aumento de la ventana ecográfica), así como del trayecto del electrodo. Esta técnica también permite evitar abordajes más invasivos y minimizar las lesiones térmicas de las vísceras adyacentes, aunque la principal limitación son las adherencias peritoneales secundarias a tratamientos previos (resección quirúrgica, TACE o ablaciones térmicas) y la localización de la lesión en el borde libre hepático (51).

- *Diseminación tumoral*: la siembra tumoral en el trayecto de punción es una complicación grave, pero muy poco frecuente (0,2 %) (42). La imagen radiológica es parecida a la del tumor primario y se identifica como un realce de contraste irregular en el trayecto de la ablación (30). Puede estar asociado en el tratamiento de tumores superficiales o subcapsulares (40). Se puede prevenir realizando una coagulación meticulosa del trayecto en el momento de retirada de la aguja; uso de electrodos con múltiples terminales; evitar múltiples recolocaciones del electrodo; e intentar pasar por parénquima sano (16,30), así como tomar biopsias previamente.
- *Lesiones vasculares*: en general son poco frecuentes porque los vasos están protegidos por el efecto *heat sink* (30). Se deben sospechar en caso de hemoperitoneo perihepático, hematoma (en caso de tumores superficiales), fístulas arteriovenosas (opacificación precoz de las venas portales en fase arterial), pseudoaneurisma de una arteria hepática (requerirá de una angiografía) o trombosis portal. Esta última podría incrementarse en los casos de oclusión vascular, sobre todo cuando la distancia es < 5 mm. La trombosis de venas < 3 mm es frecuente y asintomática. La repercusión clínica iría asociada a la trombosis portal, que es mucho más frecuente en pacientes cirróticos (45).

INDICACIONES DE LA ARF

Las indicaciones para la ARF no son absolutas y tampoco existen unos criterios de inclusión específicos. A medida que aumentan los resultados a largo plazo de la ARF, se confirma la seguridad y efectividad de la técnica, aunque son necesarios más estudios randomizados prospectivos que permitan desarrollar unas indicaciones preestablecidas. Las indicaciones más comúnmente aceptadas para las metástasis hepáticas son:

- *Criterios de irresecabilidad*: número limitado de lesiones irresecables (generalmente menos de 5); metástasis de tumores no tratados tradicionalmente mediante resección hepática; localización central en el parénquima hepático que implicaría gran resección de parénquima sano.

- *Criterios de inoperabilidad*: condición médica del paciente que no permita la anestesia general o cirugía intraabdominal en relación a sus comorbilidades; *status performance* pobre; riesgo de remanente hepático insuficiente que preserve una adecuada función hepática, por ejemplo, en lesiones bilobares y de gran volumen.

Tras el desarrollo de nuevos dispositivos y conocimiento de la técnica, la ARF también debería ser considerada un método alternativo en pacientes resecables con lesiones tumorales inferiores a 3 cm de diámetro y en combinación con la resección quirúrgica cuando presentan múltiples metástasis hepáticas con intención curativa o también con intención paliativa (citorreducción) (41,52-54).

No obstante, es imprescindible realizar una buena selección de los pacientes candidatos para reducir las complicaciones y obtener buenos resultados, por lo que es necesario considerar ciertas situaciones que, aunque no son contraindicaciones absolutas, deben tenerse en cuenta para una correcta planificación de la técnica: tumores cerca del hilio hepático; adyacentes al conducto hepático ya que una lesión térmica puede producir una estenosis tardía (40); lesiones contiguas al intestino por el riesgo de perforación por lesión térmica; lesiones subcapsulares en la cúpula diafragmática; y cercanas a estructuras vasculares por el efecto *heat sink*.

RESULTADOS CLÍNICOS

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CARCINOMA COLORRECTAL

La media de supervivencia de los pacientes no tratados es de 6 meses, la mayoría secundariamente a insuficiencia hepática. Por eso, se han desarrollado distintas estrategias ablativas para pacientes no resecables e inoperables y/o como complemento de una resección quirúrgica.

Los resultados del estudio CLOCC 40004 de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) presentó recientemente sus resultados en la Sociedad Americana de Oncología Clínica (55). Cabe destacar que es el único estudio randomizado no retrospectivo hasta el momento. Es un estudio en fase II elaborado con 119 pacientes (con enfermedad exclusivamente hepática no resecable) randomizados en dos grupos: el primero que sólo recibió FOLFOX (n = 59); y el segundo que recibió quimioterapia más ARF (n = 60) (abierta, laparoscópica o percutánea). Se realizó un seguimiento medio de 52,8 meses y, a la mitad del análisis, el 41,2 % de los pacientes seguían vivos. La supervivencia global a los 30 meses fue del 61,7 % para el grupo combinado y el 57,6 % para el grupo de tratamiento sistémico. La tasa de supervivencia libre de progresión a los 3 años para el grupo combinado fue del 27,6 % (con un 16,1 % de

recurrencia local), comparado con el 10,6 % del grupo con tratamiento sistémico.

En la serie de Nielsen y cols. (53) se describieron los resultados de 132 pacientes irresecables, de los cuales 64 recibieron tratamiento combinado con ARF más resección hepática. Se ablacionó un total de 290 lesiones con una media de 2,19 lesiones por paciente y un tamaño medio de 2,2 cm. La supervivencia global a los 5 años de 30,8 %, con un seguimiento medio de 36,3 meses. Durante el seguimiento, 39 pacientes desarrollaron recurrencia local (RL) (30,4 %), y estaba claramente relacionada con el tamaño de la lesión: a) las lesiones de 0-3 cm presentaban el 9 % de RL; b) entre 3-5 cm presentaban el 26,5 % de RL; y c) las lesiones > 5 cm tenían el 45 % de RL. De estos pacientes, un 67 % fueron candidatos para re-ARF. Estos resultados confirman la relación con menor tasa de RL en tumores < 3 cm (con un control local de hasta el 93 %), así como que la RL solitaria no es una contraindicación para retratar y abre un nuevo campo terapéutico en pacientes seleccionados.

El grupo coreano de Ko y cols. (52), en un estudio retrospectivo, analizó 29 pacientes con metástasis de CCR resecables (17 tratados con ARF y 12 con resección hepática). El tamaño tumoral fue significativamente mayor en el grupo de resección (3,59 cm vs. 2,02 cm). No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia global a los 5 años entre los dos grupos (37,8 % vs. 66,7 %) ni con la tasa de supervivencia libre de enfermedad (17,6 % vs. 22,2 %). Aunque el análisis univariante reveló que: el sexo masculino, el estadio < IV, la ausencia de metástasis ganglionares y el tumor > 3 cm eran factores que determinaban significativamente tasas de supervivencia libre de enfermedad inferiores en el grupo de ARF.

El grupo japonés de Nishiwada y cols. (54) realizó un estudio con 92 pacientes: 32 se trataron con ARF y 60 se sometieron a cirugía. El 28 % de los pacientes tenían lesiones < 2 cm y el 72 % > 2 cm, para ambos grupos. La supervivencia global a los 3 años fue de 47,2 % y de 70,1 %, respectivamente, con un seguimiento medio de 24,8 meses. La RL se observó en el 13,3 % de los pacientes con resección hepática y en el 46,9 % tras ARF. El análisis multivariante en los pacientes con ARF reveló que la invasión venosa, metástasis hepáticas múltiples, ausencia de quimioterapia adyuvante, tumores bien diferenciados y el tumor > 2 cm eran factores de riesgo para la RL. En cambio no hubo diferencias significativas en la RL entre ambos grupos cuando la lesión tumoral era menor de 2 cm.

En el grupo de Valls y cols. (41) se analizaron 59 pacientes con metástasis CCR recurrentes irresecables. El tamaño medio de las lesiones fue de 2,3 cm de diámetro, con 1,5 lesiones por paciente. La RL fue del 25 % (18 % por lesión), aunque para lesiones menores de 3 cm fue de 6 % por lesión. Este grupo demuestra de nuevo cómo el tamaño de la lesión es un factor de ries-

go independiente para la RL. La supervivencia global a los 5 años fue del 21,7 % con un seguimiento medio de 25,3 meses. Con sus resultados concluyeron que la ARF percutánea es segura y eficaz para metástasis recurrentes de CCR que no son candidatas para la cirugía, sobre todo en aquellas inferiores a 3 cm con intención curativa (Tabla I).

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE TUMOR NEUROENDOCRINO

Los tumores neuroendocrinos son un grupo heterogéneo de neoplasias compuestas por los tumores carcinoides y los tumores neuroendocrinos pancreáticos (TNEP). La clínica es muy variada y la mayoría se caracteriza por presentar una tasa de crecimiento lento y propensión a secretar una gran variedad de hormonas y sustancias vasoactivas que conllevará a un síndrome clínico muy variado. Aunque hay múltiples opciones terapéuticas para las metástasis de los TNEP pocas son claramente eficaces. Los análogos de la somatostatina (octeotride y lanreotride) han sido usados para el manejo de los síntomas (*flushing* y diarrea) y recientemente también se ha descrito su uso como inhibidores del crecimiento tumoral (56). Hay varias terapias dirigidas a tratar las metástasis hepáticas: resección hepática, ARF, embolización arterial hepática y trasplante hepático. La ARF se reserva generalmente para metástasis irresecables inferiores a 5-7 cm de diámetro. También se puede usar con una función citorreductora tanto para reducir la secreción hormonal como el volumen tumoral, con una intención paliativa de los síntomas y prolongación de la supervivencia en pacientes sometidos a cirugía con intención curativa.

CONCLUSIONES

La ARF es una herramienta terapéutica segura, eficaz y muy versátil tanto en la variedad de pacientes que podrían ser tratados con RF como la técnica en sí, pues puede realizarse por laparotomía, laparoscopia o percutáneamente.

La evidencia entorno ARF es probablemente el resultado de su madurez como tecnología más que una confirmación implícita de su superioridad sobre otras técnicas. Es improbable que se realice un estudio randomizado comparando resección quirúrgica vs. ablación como tratamiento primario en las metástasis de CCR, por lo que muy probablemente no se deba concebir la ARF como un reemplazo a la cirugía, sino como un tratamiento específico para unos pacientes seleccionados. El papel preciso de la ablación en un algoritmo terapéutico es difícil de definir, pero sí que hay un consenso entre varios autores en el uso de la ARF para: a) lesiones irresecables en pacientes con enfermedad exclusivamente hepática; b) lesiones resecables en pacientes no candidatos para la cirugía; c) como terapia combinada con la resección

TABLA I

Referencia	Año	Tipo de artículo	N.º pacientes	Tipo de paciente	N.º de metástasis (media)	Vía de acceso	Diámetro medio (cm)	Complicaciones (%)		Recurrencia local (%)	Seguimiento (meses)	Superv. global al 5.º año (%)
								Mayores	Menores			
Berber et al. (57)	2008	Prospectivo	68 ARF 90 RH	IR/IO/ RQx	1	LPS	3,7	2,9	16	23	30	
Lee et al. (58)	2008	Retrospectivo	37 ARF 116 RH	IO/RQx	1	LPM, P	3,8 < 3 (73 %) < 3 (55 %)	31,1	2	33	40	
Reuter et al. (59)	2009	Retrospectivo	66 ARF 126 RH	IR	2,8 2,1	LPM, LPS	3,2 5,3	10	17	20	21	
Hur et al. (60)	2009	Retrospectivo	25 ARF 42 RH	IR/IO/ RQx	1	LPM, P	2,5 2,8	29	28*	42	23	
Gillams et al. (61)	2009	Retrospectivo	309 ARF	IO	4	P	3,7	4,7	-	28	24** 33	
Otto et al. (62)	2010	Retrospectivo	28 ARF 82 RH	R/CE	2 2	P	2 5	25 36,6	32 4	27,1 21,5	67 (3.º año) 60	
Hammill et al. (63)	2011	Retrospectivo	101 ARF	64R 37IR	1,6R 3,5IR	LPS	3R 4IR	-	14R 8,1IR	31,2	48,7R 18,4IR	
Evrard et al. (64)	2012	Prospectivo	7 ARF 42 ARF + RH	IR	5	ARFI LPM	1	-	4	34,8	43	
Ruers et al. (55)	2012	R. Prospectivo	57 ARF + QT 59 QT	IR	4 5	LPM, LPS, P -	-	22,8	16,1	52,8	61,7 (2,5º año) 57,6 (2,5º año)	
Nielsen et al. (53)	2013	Retrospectivo	70 ARF 64 ARF + RH	IR	2,19	LPM, P LPM	2,2	9,6	30,4***	36,3	30,8	
Ko et al. (52)	2014	Retrospectivo	17 ARF 12 RH	R	-	-	2 3,5	-	82 75	-	37,8* 66,7	
Nishiwada et al. (54)	2014	Retrospectivo	32 ARF 60 RH	IO/RQx	Ú: 78 %/M: 22 % Ú: 58 %/M: 42 %	P LPM	≤ 2: 28 %/> 2: 72 % ≤ 2: 28 %/> 2: 72 %	15,6 25	46,9 13,3	24,8 24,8	47,2 (3.º año) 70,1 (3.º año)	
Valls et al. (41)	2014	Retrospectivo	76 ARF (RH previa)	IR	1,5	P	2,3	8	25	25,3	22	

ARF: ablación por radiofrecuencia; RH: resección hepática; QT: quimioterapia; LPS: laparoscopia; LPM: laparotomía; P: percutánea; ARFI: ablación por radiofrecuencia intraoperatoria (sin especificar abordaje); R: reseccable; IR: irreseccable; IO: inoperable; RQx: paciente rechazada la cirugía; CE: se trató con RH en los pacientes que tenían algún criterio de exclusión para ARF; < 5 lesiones, < 5 cm y localización superficial; Ú: metástasis única; M: metástasis múltiples; *No se hallaron diferencias estadísticamente significativas; **Supervivencia global a los 5 años del 24 % en pacientes con ≤ 5 tumores de ≤ 5 cm y sin enfermedad extrahepática. Supervivencia global a los 5 años del 33 % en pacientes ≤ 3 tumores de ≤ 3,5 cm; ***En el total de pacientes, sin hacer diferencias entre el grupo ARF y ARF+RH.

hepática; o d) como tratamiento paliativo para control local de la enfermedad avanzada. Actualmente, hay otros autores que propugnan su uso en lesiones resecables de tamaño inferior a 3 cm pues se ha observado en varios estudios que presentan las mismas tasas de recurrencia, así como también en las lesiones recurrentes de tamaño menor. Asimismo, la ARF puede conseguir tiempos de supervivencia libre de enfermedad más largos con un adecuado control local de los tumores hepáticos secundarios con un índice de complicaciones graves relativamente bajo en comparación a los tratamientos más invasivos. No obstante, es necesario realizar más estudios prospectivos para tener una evidencia científica en base a los tratamientos combinados de RF y tratamiento sistémico y/o quirúrgico, así como los resultados en reducción de tasas de recurrencia local y aumento de tasas de supervivencia.

CORRESPONDENCIA:

Clara Pañella
 Departamento de Cirugía Hepatobiliopancreática
 Hospital del Mar
 Passeig Marítim de la Barceloneta, 25-29
 08003 Barcelona
 e-mail: CPañella@parcdesalutmar.cat

BIBLIOGRAFÍA

- Feng Q, Chi Y, Liu Y, Zhang L, Liu Q. Efficacy and safety of percutaneous radiofrequency ablation versus surgical resection for small hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of 23 studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014 (Electronic publication ahead of print).
- Herbold T, Wahba R, Bangard C, Demir M, Drebber U, Stippel DL. The laparoscopic approach for radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma--indication, technique and results. *Langenbeck's archives of surgery/Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie* 2013;398(1):47-53.
- McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, Loh CT, Lee EW, Liu DM, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: Current status. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(8):204-13.
- Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther* 2011;7(4):463-75.
- Leonard GD, Brenner B, Kemeny NE. Neoadjuvant chemotherapy before liver resection for patients with unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23(9):2038-48.
- Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829-35.
- Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg* 2002;235(6):759-66.
- Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2014;5(5):374-87.
- 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.
- Gravante G, Overton J, Sorge R, Bhardwaj N, Metcalfe MS, Lloyd DM, et al. Radiofrequency ablation versus resection for liver tumours: An evidence-based approach to retrospective comparative studies. *J Gastrointest Surg* 2011;15(2):378-87.
- Guenette JP, Dupuy DE. Radiofrequency ablation of colorectal hepatic metastases. *J Surg Oncol* 2010;102(8):978-87.
- Sorensen SM, Mortensen FV, Nielsen DT. Radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: Long-term survival. *Acta Radiologica* 2007;48(3):253-8.
- Timmerman RD, Bizakis CS, Pass HI, Fong Y, Dupuy DE, Dawson LA, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin* 2009;59(3):145-70.
- Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1947-54.
- Ahmed M, Brace CL, Lee FT, Jr., Goldberg SN. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011;258(2):351-69.
- Mahnken AH, Pereira PL, de Baere T. Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology* 2013;266(2):407-30.
- Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):11-7.
- Goldberg SN, Gazelle GS. Radiofrequency tissue ablation: Physical principles and techniques for increasing coagulation necrosis. *Hepatogastroenterology* 2001;48(38):359-67.
- 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.
- Rocha FG, D'Angelica M. Treatment of liver colorectal metastases: Role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation. *J Surg Oncol* 2010;102(8):968-74.
- Burdio F, Mulier S, Navarro A, Figueras J, Berjano E, Poves I, et al. Influence of approach on outcome in radiofrequency ablation of liver tumors. *Surgical Oncol* 2008;17(4):295-9.
- Valls C, Ruiz S, Barrau V, Burdío F, Llado L, Figueras J, et al. Radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Radiologia* 2006;48(2):53-69.
- Curley SA. Radiofrequency ablation of malignant liver tumors. *Ann Surg Oncol* 2003;10(4):338-47.
- Goldberg SN. Radiofrequency tumor ablation: Principles and techniques. *Ultrasound Med Biol* 2001;13(2):129-47.
- Haemmerich D, Chachati L, Wright AS, Mahvi DM, Lee FT, Jr., Webster JG. Hepatic radiofrequency ablation with internally cooled probes: Effect of coolant temperature on lesion size. *IEEE Trans Biomed Eng* 2003;50(4):493-500.
- Gulesserian T, Mahnken AH, Scherthaner R, Memarsadeghi M, Weber M, Tacke A, et al. Comparison of expandable electrodes in percutaneous radiofrequency ablation of renal cell carcinoma. *Eur J Radiol* 2006;59(2):133-9.
- Pereira PL, Trubenbach J, Schenk M, Subke J, Kroeber S, Schaefer I, et al. Radiofrequency ablation: In vivo comparison of four commercially available devices in pig livers. *Radiology* 2004;232(2):482-90.
- Ritz JP, Lehmann KS, Reissfelder C, Albrecht T, Frericks B, Zurbuchen U, et al. Bipolar radiofrequency ablation of liver metastases during laparotomy. First clinical experiences with a new multipolar ablation concept. *Int J Colorectal Dis* 2006;21(1):25-32.
- Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image-guided tumor ablation: Standardization of terminology and reporting criteria-A 10-year update. *Radiology* 2014;273(1):241-60.
- Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, Abnormal findings. *Am J Roentgenol* 2013;200(1):194-204.
- Choi H, Loyer EM, DuBrow RA, Kaur H, David CL, Huang S, et al. Radio-frequency ablation of liver tumors: Assessment

- of therapeutic response and complications. *Radiographics* 2001;21(Spec No):41-54.
32. Wood BJ, Ramkaransingh JR, Fojo T, Walther MM, Libutti SK. Percutaneous tumor ablation with radiofrequency. *Cancer* 2002;94(2):443-51.
 33. Schraml C, Clasen S, Schwenzer NF, Koenigsrainer I, Herberts T, Claussen CD, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced computed tomography in the immediate assessment of radiofrequency ablation success in colorectal liver metastases. *Abdom Imaging* 2008;33(6):643-51.
 34. Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 2002;223(1):255-62.
 35. Khandani AH, Calvo BF, O'Neil BH, Jorgenson J, Mauro MA. A pilot study of early 18F-FDG PET to evaluate the effectiveness of radiofrequency ablation of liver metastases. *Am J Roentgenol* 2007;189(5):1199-202.
 36. Purandare NC, Rangarajan V, Shah SA, Sharma AR, Kulkarni SS, Kulkarni AV, et al. Therapeutic response to radiofrequency ablation of neoplastic lesions: FDG PET/CT findings. *Radiographics* 2011;31(1):201-13.
 37. Travaini LL, Trifiro G, Ravasi L, Monfardini L, Della Vigna P, Bonomo G, et al. Role of [18F]FDG-PET/CT after radiofrequency ablation of liver metastases: Preliminary results. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(7):1316-22.
 38. Vandembroucke F, Vandemuelebroucke J, Ilsen B, Verdries D, Belsack D, Everaert H, et al. Predictive value of pattern classification 24 hours after radiofrequency ablation of liver metastases on CT and positron emission tomography/CT. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25(8):1240-9.
 39. Ahmed M, Lobo SM, Weinstein J, Kruskal JB, Gazelle GS, Halpern EF, et al. Improved coagulation with saline solution pretreatment during radiofrequency tumor ablation in a canine model. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13(7):717-24.
 40. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: Complications encountered in a multicenter study. *Radiology* 2003;226(2):441-51.
 41. Valls C, Ramos E, Leiva D, Ruiz S, Martinez L, Rafecas A. Safety and efficacy of ultrasound-guided radiofrequency ablation of recurrent colorectal cancer liver metastases after hepatectomy. *Scand J Surg* 2014 (Electronic publication ahead of print).
 42. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89(10):1206-22.
 43. Zagoria RJ, Chen MY, Shen P, Levine EA. Complications from radiofrequency ablation of liver metastases. *Am Surg* 2002;68(2):204-9.
 44. Goto E, Tateishi R, Shiina S, Masuzaki R, Enooku K, Sato T, et al. Hemorrhagic complications of percutaneous radiofrequency ablation for liver tumors. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(5):374-80.
 45. Razafindratsira T, Isambert M, Evrard S. Complications of intraoperative radiofrequency ablation of liver metastases. *HPB (Oxford)* 2011;13(1):15-23.
 46. Kim SH, Lim HK, Choi D, Lee WJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Changes in bile ducts after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: frequency and clinical significance. *Am J Roentgenol* 2004;183(6):1611-7.
 47. de Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *Am J Roentgenol* 2003;181(3):695-700.
 48. Desolneux G, Vara J, Razafindratsira T, Isambert M, Brouste V, McKelvie-Sebileau P, et al. Patterns of complications following intraoperative radiofrequency ablation for liver metastases. *HPB (Oxford)* 2014 (Electronic publication 2014 May 15).
 49. Kennedy TJ, Cassera MA, Khajanchee YS, Diwan TS, Hammill CW, Hansen PD. Laparoscopic radiofrequency ablation for the management of colorectal liver metastases: 10-year experience. *J Surg Oncol* 2013;107(4):324-8.
 50. Rhim H, Lim HK. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm: The value of artificial ascites. *Abdom Imaging* 2009;34(3):371-80.
 51. Rhim H, Lim HK, Kim YS, Choi D. Percutaneous radiofrequency ablation with artificial ascites for hepatocellular carcinoma in the hepatic dome: Initial experience. *Am J Roentgenol* 2008;190(1):91-8.
 52. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo HI. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014;20(2):525-31.
 53. Nielsen K, van Tilborg AA, Meijerink MR, Macintosh MO, Zonderhuis BM, de Lange ES, et al. Incidence and treatment of local site recurrences following RFA of colorectal liver metastases. *World J Surg* 2013;37(6):1340-7.
 54. Nishiwada S, Ko S, Mukogawa T, Ishikawa H, Matsusaka M, Nakatani T, et al. Comparison between percutaneous radiofrequency ablation and surgical hepatectomy focusing on local disease control rate for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2014;61(130):436-41.
 55. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, Pierie JP, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. 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):2619-26.
 56. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK. A review of systemic and liver-directed therapies for metastatic neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011;18(2):127-37.
 57. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg* 2008;12(11):1967-72.
 58. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(8):945-49.
 59. Reuter NP, Woodall CE, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC. Radiofrequency ablation vs. resection for hepatic colorectal metastasis: Therapeutically equivalent? *J Gastrointest Surg* 2009;13(3):486-91.
 60. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS, Choi JS, Sohn SK, et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2009;197(6):728-36.
 61. Gillams AR, Lees WR. Five-year survival in 309 patients with colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation. *Eur Radiology* 2009;19(5):1206-13.
 62. Otto G, Düber C, Hoppe-Lotichius M, König J, Heise M, Pitton MB. Radiofrequency ablation as first-line treatment in patients with early colorectal liver metastases amenable to surgery. *Ann Surg* 2010;251(5):796-803.
 63. Hammill CW, Billingsley KG, Cassera MA, Wolf RF, Ujiki MB, Hansen PD. Outcome after laparoscopic radiofrequency ablation of technically resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2011;18(7):1947-54.
 64. Evrard S, Rivoire M, Arnaud JP, Lermite E, Bellera C, Fomck M, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. *Br J Surg* 2012;99(4):558-65.

Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- MIR y Estudiantes*: 50 €
- Médicos Especialistas: 76 €
- Organismos y Empresas: 121 €
- Extranjeros (zona Euro): 296 €
- Resto de países: 402 €

*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2014

DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos _____
Dirección _____
Tel. _____ E-mail: _____
Población _____ Cod. Postal _____ Provin. _____
Especialidad _____ Centro _____ Cargo _____

SUSCRÍBANME A:

revisiones en

CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º _____ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA _____

DIRECCIÓN _____ POBLACIÓN _____ C.P. _____

TITULAR DE LA CUENTA _____

CÓDIGO C/C.: BANCO SUCURSAL D.C. N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) _____

de _____ de 20 _____

DOCUMENTO PARA EL BANCO

Más información o envíos a:



Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com

Ya están disponibles nuestros libros en formato electrónico



XVIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

“Tratamiento médico del cáncer en el año 2015”

Simposio organizado por:

Centro de Investigaciones en Oncología

Coordinador Científico: Prof. Eduardo Díaz-Rubio

Cátedra y Servicio de Oncología Médica (Hospital Clínico San Carlos. Madrid)



SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



Madrid, 11, 12 y 13 de febrero de 2015



**Hotel NH
Eurobuilding**

grupo **ARAN** de comunicación



Solicitados créditos



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL
E IGUALDAD

Declarado de Interés Sanitario por el
Ministerio de Sanidad, Política So-
cial e Igualdad

www.revisionesencancer.com