

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA EL
MANEJO DEL PACIENTE CON

**METÁSTASIS HEPÁTICAS DE
ADENOCARCINOMA DE
COLON-RECTO**

49

Donostia Unibertsitate Ospitalea
Hospital Universitario Donostia

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON
METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ADENOCARCINOMA DE COLON-RECTO

Komunikazio Unitatea / Unidad de Comunicación

DONOSTIA UNIBERTSITATE OSPITALEA / HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

Depósito Legal: SS-1864-2012

**PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA
EL MANEJO DEL PACIENTE CON**

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE

ADENOCARCINOMA DE COLON-RECTO

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE

PROTOCOLO DE TRATAMIENTO

Comité Tumores hepatobiliopancreáticos
Hospital Universitario Donostia - 2012

Miembros del comité de tumores hepatobiliopancreáticos

Responsable: Inmaculada Ruiz (Cirugía General)

Secretaria: Sara Arévalo (Oncología Médica)

Miembros:

Cirugía General:	Adolfo Beguiristain Esther Gisasola Inmaculada Ruiz Raul Jiménez Xabier Arteaga M. ^a José Arriaga
A. Patológica:	Mikel Larzabal M. ^a Carmen Gómez
R. Intervencionista:	Fco. Javier Loiola Iñaki Prieto
Oncología Médica:	Adelaida La Casta Sara Arévalo Larraitx Egaña Aitziber Gil Negrete Ane Areizaga
Oncología Médica Onkologikoa:	Arantxa Etxeverría
Digestivo:	Pilar López
Radiología:	Arantxa Agote Maite Esnaola Ainhoa Astiazaran

Índice

INTRODUCCIÓN	5
RESECCIÓN QUIRÚRGICA.....	5
SELECCIÓN DE PACIENTES	6
TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL.....	7
PROGRAMACIÓN DE LA CIRUGÍA.....	8
LA CONTRIBUCIÓN DE LA RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA	9
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS RESECADAS.....	10
ANEXOS	11
BIBLIOGRAFÍA REVISADA MÁS RELEVANTE	16

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal constituyen un gran reto para la salud pública, con alrededor de 1,2 millones de casos al año en todo el mundo. El hígado es el principal órgano afectado por las metástasis del cáncer colorrectal. En 2/3 de los casos existe enfermedad diseminada en otros órganos pero alrededor del 30% de los pacientes tiene afectación hepática como única localización. En estos casos, la resección quirúrgica es el único tratamiento que ha demostrado mejorar la supervivencia a largo plazo si bien actualmente se prefiere un manejo multidisciplinar con tratamientos que combinan agentes sistémicos con tratamientos locorregionales. Durante los últimos años han existido importantes avances en tres áreas (Oncología, Radiología intervencionista y Cirugía) que han hecho aumentar la tasa de resecabilidad hasta el 20 – 30% con una supervivencia a los 5 años del 35 – 50%.

Para el diagnóstico y la estadificación realizaremos:

- Anamnesis y Exploración física.
- Analítica con marcadores tumorales : CEA, CA19.9.
- Colonoscopia completa (ults.12 meses) + Biopsia AP.
- PAAF hepática si procede.
- TAC Toracoabdominopélvico.
- Estudio del status k-ras.
- PET-TAC: Su máxima rentabilidad es en el diagnóstico de recidiva local. Si sospecha de mts. extrahepática o no concordancia clínica o CEA > 100; metástasis metácronas del cáncer de recto; metástasis síncronas con gran volumen de enfermedad.
- RMN / eco con contraste :
 - Diagnóstico diferencial
 - Alérgico al contraste yodado

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

La cirugía ofrece la mayor probabilidad de de curación en los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, con una tasa de supervivencia a 5 años tras la cirugía de 24-58%, una mortalidad quirúrgica menor del 5% y una morbilidad entre el 15 – 46%. La morbilidad de las resecciones hepáticas disminuye en razón inversa al número de casos realizados en el centro. El tratamiento con quimioterapia sistémica ofrece supervivencias a 5 años no superiores al 10%.

Por lo tanto, la resección quirúrgica con intención de conseguir R0 es el tratamiento de elección cuando es factible realizarlo, lo cual solamente ocurre en el 20% de los pacientes con enfermedad hepática aislada.

Se han producido diversos avances en las técnicas quirúrgicas que posibilitan abordar resecciones hepáticas en pacientes considerados como irresecables hace unos años:

- a) Hepatectomía en dos etapas: el objetivo de la primera hepatectomía es tornar la segunda en curativa, resecando en la primera las metástasis del lóbulo menos afecto y después de un intervalo en el que se regenera el hígado se realiza la segunda. Tras la primera se completa la segunda en el 81% de los casos. La supervivencia a 5 años es del 42%.
- b) Hepatectomía repetida: son hepatectomías realizadas al haber una recidiva. La supervivencia a los 5 años tras la segunda hepatectomía es del 28%. Sin rehepatectomía la supervivencia a los tres años es del 5%.
- c) Cirugía hepática extrema: la afectación de venas suprahepáticas o cava era contraindicación de cirugía. Esto ya no es así gracias a la exclusión vascular total, junto a la reconstrucción vascular.

SELECCIÓN DE PACIENTES

La selección óptima de los pacientes candidatos a resección curativa de metástasis hepáticas se encuentra en constante evolución y las indicaciones han ido ampliándose en los últimos años:

Indicaciones convencionales	Estrategia agresiva moderna
< 4 metástasis, enfermedad unilobar	No límites. Múltiple/bilobar, si se consigue R0 y reserva hepática >30%.
Tamaño < 5 cm	No límite
No enfermedad extrahepática	Metástasis pulmonares resecables
Margen de resección > 1 cm	Margen de resección < 1 cm
Remanente hepático adecuado	Embolización portal para incrementar el volumen
Resección de toda la enfermedad macroscópica	No evidencia de enfermedad: resección combinada con radiofrecuencia
Metastasis hepáticas metácronas	Síncronas o metácronas
Ausencia de invasión de vena cava o suprahepáticas	No límite
Ausencia de ganglios linfáticos en el pedículo hepático	En ausencia de otras localizaciones, la linfadenectomía del pedículo se puede realizar con mejora de la supervivencia a 3 años

En la actualidad, con el empleo de los tratamientos multidisciplinarios modernos, los factores que limitan la resección curativa en las metástasis hepáticas son:

- La inoperabilidad del paciente.
- La presencia de lesión bilobular o voluminosa que afecta a >70% del parénquima hepático.
- La presencia de enfermedad extrahepática no controlable.
- La afectación vascular o biliar que impida una resección R0.

Los datos de supervivencia tras resección de metástasis hepáticas varían según las series estudiadas y se han descrito unos criterios de mal pronóstico, que pueden ayudar en la selección de los pacientes y el enfoque terapéutico planteable en cada uno de ellos:

- Ganglios positivos en el tumor primario
- Intervalo libre de enfermedad menor de 12 meses desde la cirugía o menos de 6 meses del fin de la QT
- Más de una metástasis hepática hepático
- Tamaño > 5 cm
- CEA >200 ng/ml
- Sincronicidad

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

- *Metástasis hepáticas resecables inicialmente*

El tratamiento con quimioterapia perioperatoria se acepta como un estándar en esta situación, si bien se debe individualizar el manejo en cada caso teniendo en cuenta los factores pronósticos mencionados anteriormente.

En este contexto, la quimioterapia preoperatoria no empeora la tasa de resección de metástasis y ofrece un aumento considerable de SLP que queda al borde de la significación estadística. La quimioterapia preoperatoria aumenta la morbilidad postquirúrgica pero no la mortalidad. Por otro lado, se consigue reducir el número de laparotomías no terapéuticas.

- *Metástasis hepáticas irresecables inicialmente:*

Con tratamiento sistémico neoadyuvante se puede “convertir” un 12-33% de estos pacientes en resecables permitiendo una resección R0 y logrando supervivencias a 5 años del 30-35%.

- *Elección del esquema terapéutico.*

Los tratamientos sistémicos modernos, que incluyen poliquimioterapia y anticuerpos monoclonales han demostrado lograr tasas de respuestas de hasta el 70%.

Todas las siguientes son opciones aceptables de tratamiento. La elección de una u otra dependerá de diversos factores (patología concomitante, tratamiento adyuvante previo, estatus de k-ras, intervalo libre de progresión...)

- FOLFOX o CAPOX +/- Bevacizumab.
- FOLFIRI +/- Bevacizumab.
- FOLFOX o FOLFIRI +/- Cetuximab o Panitumumab.
- FOLFOXIRI.

PROGRAMACIÓN DE LA CIRUGÍA

No se ha determinado de forma definitiva cuál es la duración óptima de la quimioterapia ni el mejor momento para la realizar la cirugía. Hay que tener en cuenta que la cirugía debe realizarse cuando la enfermedad se encuentre en situación de repuesta al tratamiento sistémico e intentando minimizar la toxicidad hepática de la quimioterapia que puede aumentar la tasa de complicaciones perioperatorias.

En los pacientes no resecables se realiza la cirugía en el momento en el que se hacen resecables.

Existe debate acerca del orden de los diferentes tratamientos cuando las metástasis son sincronas.

La hepatectomía de las metástasis debe emprenderse tan pronto como sea técnicamente factible y se debe hacer hincapié en la importancia de la colaboración de cirujanos y oncólogos para lograr dicho objetivo: los oncólogos deben derivar a los pacientes a cirugía antes de que el tumor progrese y los cirujanos deben tener en cuenta la evolución tumoral además de la resecabilidad.

En los últimos estudios publicados, se ha evidenciado que la cirugía del tumor primario y de las metástasis aumenta la morbilidad con gran retraso del tratamiento sistémico, con un detrimento de la supervivencia y del período libre de enfermedad. Por ello se concluye que es aceptable realizar la cirugía en dos tiempos en hepatectomías mayores y tumor primario de colon izquierdo y recto, realizando primero la cirugía hepática y posteriormente la del tumor primario, porque este último presenta mayor morbilidad en su cirugía.

LA CONTRIBUCIÓN DE LA RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

Existen algunos procedimientos que pueden servir de ayuda en el tratamiento multidisciplinar de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal como la embolización portal y la ablación por radiofrecuencia.

- 1- EMBOLIZACIÓN PORTAL: las indicaciones (más frecuente la del lado derecho) dependen de la calidad y del volumen del parénquima hepático, siendo necesaria la medición volumétrica con un TAC tridimensional. En los hígados normales se recomienda la embolización portal cuando la razón entre el volumen del futuro remanente y el volumen total estimado sea menos del 25%; pero en los pacientes con quimioterapia neoadyuvante sea del inferior al 40%. Es importante evitar que el material embólico se escape a las ramas portales del futuro remanente. En diversos estudios, se han comprobado que aumenta el remanente en un 26 – 37% de los casos. Durante la regeneración las metástasis crecen más rápido que el parénquima sano, por ello en enfermedad bilobar se recomienda que las lesiones del lado a regenerar se traten con radiofrecuencia y / o cirugía en dos tiempos.
- 2- ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA: es la técnica con más frecuencia usada por su efectividad como tratamiento coadyuvante. Para el tratamiento de las metástasis la radiofrecuencia se puede usar:
 - a. Tratamiento definitivo.
 - b. Procedimiento complementario a la cirugía.
 - c. Tratamiento de las metástasis recurrentes.

Debe restringirse a tamaño de la lesión de 3 cm y cuando existe como máximo tres tumores. Se logró de forma percutánea un control local en el 78% de los tumores < de 2,6 cm; el 47% en los tumores 2,6 – 4 cm y 32% en los tumores > 4 cm. El riesgo de enfriamiento sí hay un vaso hepático grande, lleva a la ablación incompleta (se puede solucionar con la oclusión del flujo o el enfriamiento intraductal). La radiofrecuencia no está indicada cuando las metástasis son reseables. Es sumamente útil en las recidivas que se detectan de forma precoz como lesiones pequeñas, ya que no es necesario interrumpir la quimioterapia excepto el bevacizumab y porque además sirve de prueba temporal que ayuda a seleccionar los pacientes que se beneficiarían de una segunda resección.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS RESECADAS

El consenso de la NCCN para la recomendación del seguimiento de pacientes con estadio IV sin evidencia de enfermedad tras los tratamientos debe ser:

- CEA cada tres meses durante dos años, y luego cada 6 meses durante tres años.
- TC toracoabdomino pélvico cada 3 – 6 meses los dos primeros años y luego de 6 – 12 meses los tres años siguientes.
- Colonoscopia anual, sí normal repetir cada 3 años, y sí adenoma repetir al año.

ANEXOS

ANEXO 1: PROTOCOLO DE MANEJO DE LAS METASTASIS HEPÁTICAS DE CANCER DE COLON: HOSPITAL UNIVERSARIO DONOSTIA 2009-2010 (Revisado 2011).

1- Estudio pretratamiento:

- Analítica con CEA.
- Colonoscopia completa.
- Biopsia y análisis del gen K-Ras.
- TC toracoabdominopélvico.
- Ecografía con contraste.
- RNM en caso de alergia al contraste iodado y/o dudas diagnósticas.
- PET-TAC: en casos de sospecha de enfermedad extrahepática no confirmada con el TC; en metástasis metacrónicas de neoplasia de recto; en las síncronas con gran cantidad de enfermedad.
- Valorar la resecabilidad en el Comité.
- Valorar la operabilidad (anestesia).
- Colocación de reservorio.

2- Posibles situaciones:

- MTS irresecables.
- MTS resecables.
 - Síncronas.
 - Metacrónicas:
 - A < 1 año de cirugía.
 - A > 1 año de cirugía.

3- Metástasis irresecables:

- Síncronas: valoración en comité de la indicación de la cirugía del tumor primario y/o stent. Tratamiento sistémico.
- Metacrónicas: tratamiento sistémico.
- En caso de respuesta al tratamiento: valorar nuevamente la resecabilidad.

4- Metástasis resecables sincrónicas:

- Sí tumor primario es sintomático y no subsidiario de stent: cirugía del primario.
- Sí el paciente está asintomático: valorar stent.
- Iniciar tratamiento sistémico.
- Valorar respuesta tras 2 meses de tratamiento.
- Sí EE o RP: cirugía de las metástasis y del tumor primario, a ser posible en un tiempo.
- Sí progresión de la enfermedad a nivel hepático; 2ª línea de tratamiento sistémico y reevaluar a los dos meses.
- Sí progresión de enfermedad a nivel extrahepático o tras 2ª línea de tratamiento: tratamiento sistémico paliativo.

5- Metástasis metacrónicas a < 1 año de la cirugía del tumor primario ó a menos de 6 meses de fin de QT: Igual que las sincrónicas:

- Iniciar tratamiento sistémico.
- Valorar respuesta tras 2 meses de tratamiento.
- Sí EE o RP: cirugía de las metástasis y del tumor primario, a ser posible en un tiempo.
- Sí progresión de la enfermedad a nivel hepático; 2ª línea de tratamiento sistémico y reevaluar a los dos meses.
- Sí progresión de enfermedad a nivel extrahepático o tras 2ª línea de tratamiento: tratamiento sistémico paliativo.

6- Metástasis metacrónicas a > 1 año del tumor primario:

- Valoración de factores pronósticos.
- Buen pronóstico: cirugía.
- Mal pronóstico: valorar individualmente cada caso para el inicio de tratamiento neoadyuvante.

7- Criterios de irresecabilidad:

- Imposibilidad de resección R0 de las metástasis.
- Remanente hepático tras cirugía < 30%.

8- Factores de mal pronóstico de las metástasis hepáticas metacrónicas:

- Estadío del tumor primario III.
- Número de metástasis > 1.
- Tamaño > 5 cm.
- CEA > 200 ng/ml.

9- Consideraciones sobre el tratamiento neoadyuvante:

- En caso de no existir contraindicación, se emplearán combinaciones de quimioterapia con anticuerpos monoclonales.
- Valorar la respuesta a las 8 semanas de iniciado el tratamiento.
- Líneas de tratamiento:
 - Quimioterapia:
 - 1ª línea: FOLFOX 6 (excepto si tratamiento adyuvante con FOLFOX 4 hace < 6 meses).
 - 2ª línea: FOLFIRI.
 - Anticuerpos monoclonales:
 - Cetuximab en caso de K-Ras nativo.
 - Bevacizumab en caso de k-Ras mutado o de 2ª línea.
- El intervalo entre el fin del tratamiento y la cirugía será como mínimo de 4 semanas en caso de emplear cetuximab y como mínimo de 6 semanas en caso de bevacizumab.

ANEXO 2: ALGORITMO

LOE HEPÁTICA SOSPECHOSA DE METÁSTASIS (MTS) DE CÁNCER COLORECTAL (CCR)

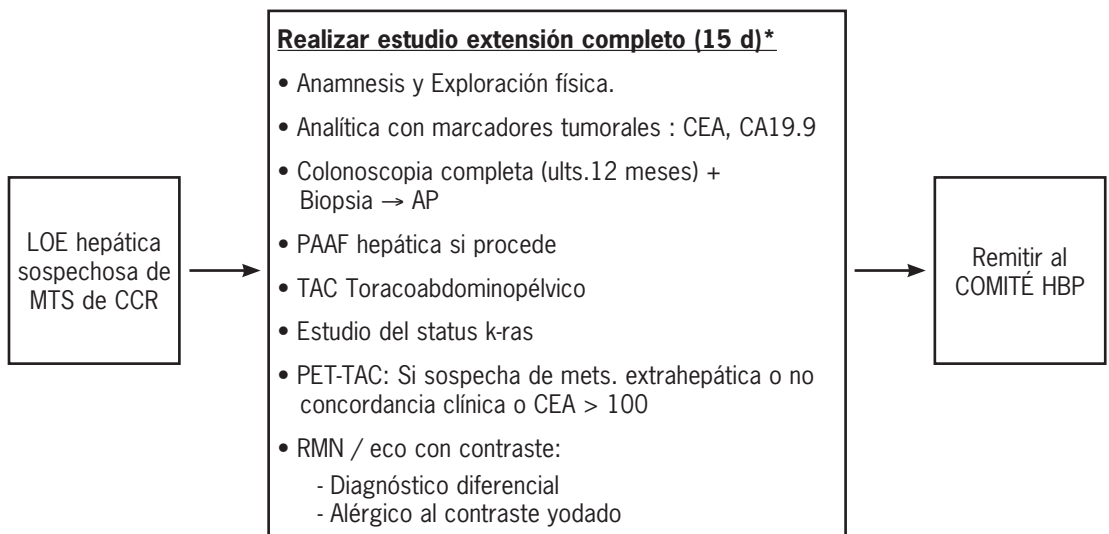
CRITERIOS DE IRRESECABILIDAD

- Enfermedad extrahepática no resecable.
- Remanente hepático tras cirugía < 30%.
- Imposibilidad de resección R0 de las metástasis.

FACTORES DE MAL PRONÓSTICO

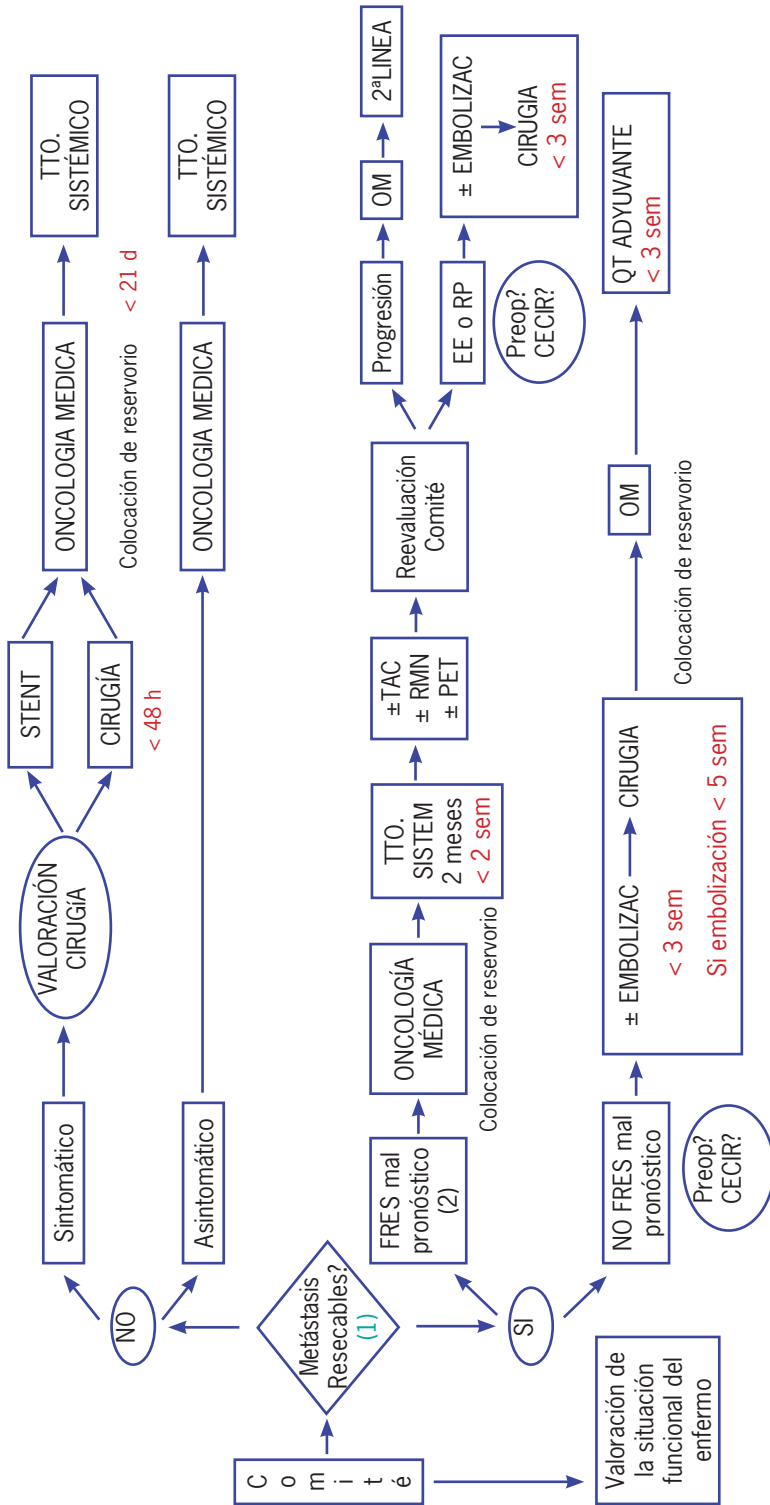
- Estadío del tumor primario III.
- Nº metástasis > 1.
- Tamaño > 4 cm.
- CEA > 200 ng/ml.
- Sincronicidad.
- Intervalo libre de enfermedad < 1 año tras la cirugía o < 6 meses tras fin de QT.

1. LOE HEPÁTICA SOSPECHOSA DE METÁSTASIS (MTS) DE CÁNCER COLORECTAL (CCR)



* el Servicio responsable del paciente en el momento del hallazgo de la LOE.

2. LOE HEPÁTICA SOSPECHOSA DE METÁSTASIS (MTS) DE CÁNCER COLORECTAL (CCR)



(1).- Criterios irreseccabilidad (2).- Fres mal pronóstico

BIBLIOGRAFÍA REVISADA MÁS RELEVANTE

- 1- Protocolo anterior del Hospital Donostia.
- 2- NCCN guidelines Versión 3.2011: Colon cancer . “Principles of the Management of Metastatic Disease”.
- 3- UpToDate: “ Management of pontencially resectable colorectal cáncer liver metastases”. Last review enero 2011.
- 4- Cirugía Española, 2011; 89 (1): 10-19: “Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico”. René Adam; Emir Hoti; Luis César Bredt.
- 5- Nordlinger B et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorrectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. Lancer 2008; 371: 1007.
- 6- Ramos, E.; Martínez, L.; Gámez, C.; Torras, J.; Valls, C.; Rafecas, A.; Ildó, L.; Jorba, R.; Ruiz, S.; Serrano, T.; Fabregat, J. “Utilidad de la PET-TC en la estadificación previa a la cirugía por metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal”. Cirugía Española, 2008; 84 (2): 71 – 7.
- 7- Strasberg, SM.; Dehdashti, F. “Role of FDG-PET Staging in selecting the optimum patient for hepatic resection of metastases colorectal cancer”. J. Surg Oncol, 2010; 102: 955 – 959.
- 8- Adam, R.; de Haas, RJ.; Wicherts, DA.; Vibert, E.; Salloum, C.; Azoulay, D.; Castaing, D. “Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases”. Ann Surg, Feb 2011; 253 (2): 349 – 359.
- 9- De Haas, RJ.; Wicherts, DA.; Andreani, P.; Pascal, G.; saliva, F.; Ichai, P.; Adam, R.; Castaing, D.; Azoulay, D. “Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short – and long – term outcomes after hepatic resection”. Ann Surg, June 2011; 253 (6): 1069 – 1079.

