

Tratamiento de la carcinomatosis de origen colónico y metástasis hepáticas simultáneas

Treatment of carcinomatosis of colonic origin and simultaneous liver metastases

Torres Melero J, Lorenzo Liñan, MA

Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. GECOP-Almería. Unidad de Gestión Clínica Cirugía. Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) intervenidos con intención curativa van a desarrollar metástasis a distancia sincrónicas o metacrónicas. Las localizaciones más frecuentes son el hígado (35-55%), los pulmones (10-20%) y el peritoneo, lo que denominamos como carcinomatosis peritoneal (PC); éste último de forma sincrónica en un 5-10% y entre un 20-40% de forma metacrónica, como única localización en el 25% de casos. La forma de diseminación es diferente: la afectación hepática es por vía hematogena (intraportal) y la peritoneal por vía transcelómica (submesotelial).

En un modelo teórico de progresión de una metástasis hepática (MH) y una peritoneal (MP) al año, veríamos como la hepática crecerá en el hígado doblando su tamaño cada 3-6 meses. Por otra lado, la peritoneal también doblaría su tamaño en ese mismo periodo de tiempo pero las células exfoliadas, libres en la cavidad abdominal favorecerían su diseminación.

Antes de centrarnos en el tratamiento de los pacientes con MH+MP simultáneas, vamos a comentar, brevemente, el tratamiento médico-quirúrgico de cada una de ellas.

En el trabajo ARCAD publicado por Franko *et al.* (2016)¹ se recogen los 14 estudios prospectivos randomizados de pacientes estadio IV tratados sólo con sólo QT sistémica. La respuesta a QT es mejor en las metástasis pulmonares, seguidas de MH y peor en las M peritoneales. La mediana de supervivencia global (SG) en MH es de 20 meses, (alcanza 31 meses en el estudio TRIBE (2015) -tras folfiri+ anticuerpos monoclonales-).

Por su parte, la mediana de SG de los pacientes con sólo metástasis peritoneales es de de 16,3 meses (hasta 24 meses con

CORRESPONDENCIA

Juan Torres Melero
Hospital Universitario Torrecárdenas
04009 Almería

XREF

Fecha de recepción: 23/06/2021
Fecha de aceptación: 30/06/2021

CITA ESTE TRABAJO

Torres Melero J, Lorenzo Liñan, MA. Tratamiento de la carcinomatosis de origen colónico y metástasis hepáticas simultáneas. *Cir Andal.* 2021;32(3):405-08. DOI: 10.37351/2021323.12

anticuerpos), mientras que aquellos pacientes con metástasis peritoneales más otro órgano baja a 12,6 m.

En trabajo de Thomassen (2017)² en el que se analiza pacientes con MH+MP se observó una SG de sólo tres meses cuando los pacientes no recibieron quimioterapia y de 12,0 meses cuando si fue administrada.

En cuanto al tratamiento quirúrgico por separado. Desde que el Dr. P.H. Sugarbaker introdujera (en los años 90) la técnica quirúrgica de citorreducción completa y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (CRS+HIPEC) para el tratamiento potencialmente curativo de la carcinomatosis peritoneal en un grupo seleccionado de pacientes, la evolución del tratamiento quirúrgico de las metástasis peritoneales guarda cierto paralelismo con el tratamiento de las metástasis hepáticas, obteniéndose, en pacientes seleccionados, medianas de SG y SLE muy similares (SG a 5 años: MH=38,5%, MP=36,5%).

El desarrollo de técnicas quirúrgicas, como la hepatectomía en dos tiempos, la embolización de la vena porta, o la QT neoadyuvante han aumentado las tasas de resecabilidad en MH, alcanzándose medianas de SG a 5 años del 50% y de periodos libres de enfermedad (SLE) de 30%. No obstante, el 75% de los pacientes recurrirán a dos años tras quimioterapia adyuvante. Es importante que recordemos que, en la actualidad, no hay ningún estudio prospectivo randomizado fase III que justifique el beneficio del tratamiento quirúrgico en las MH (evidencia 1c por la práctica clínica).

En relación al tratamiento de las MP mediante CRS+HIPEC tenemos 15 estudios controlados, entre ellos, debemos destacar el estudio prospectivo randomizado de Verwaal (2003) que alcanza el nivel de evidencia Ib (grado de recomendación A). Los demás son retrospectivos con evidencia IIa-IIb (grado de recomendación B).

Además, tenemos 81 estudios no controlados, cinco prospectivos (nivel de evidencia IIb) y los demás retrospectivos (evidencia nivel III). En ellos se alcanzan medianas de SG que oscilan entre los 30-65 meses, de SLE entre 8-24 meses y supervivencia a cinco años: del 16-20%.

Recientemente se han publicado los resultados del estudio Prodiges 7, un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico,

francés que comparó CRS vs. CRS+Hipec con oxaliplatino frente CRS sólo³. En este estudio, con limitaciones metodológicas importantes, no se obtuvo un beneficio en el grupo HIPEC ni en SG, ni en SLE, y si una mayor morbilidad a los 60 días.

¿Qué ocurre con los pacientes con MH y MP simultáneas? Conceptualmente, hasta hace pocos años, la presencia de metástasis hepáticas se consideraba una contraindicación para el tratamiento quirúrgico de la carcinomatosis peritoneal mediante citorreducción + HIPEC y viceversa.

En 2008, en el **V Workshop Internacional** celebrado en Milán sobre enfermedad maligna peritoneal se redactó un documento de consenso cuya conclusión final fue *"que los pacientes con CCR con hasta 3 pequeñas metástasis hepáticas parenquimatosas resecables podrían considerarse candidatos para CRS+HIPEC con intención curativa"*. Pero este consenso se basó, en gran medida, en la opinión de expertos de los centros participantes, y, claro está, es necesarios estudios basados en la evidencia para validar esta conclusión.

Los criterios de inclusión que se establecieron para dicho tratamiento quirúrgico combinado fueron (**Figura 1**).

Es cierto que ambas no son contraindicaciones absoluta. Pero es verdad que, actualmente, el tratamiento quirúrgico combinado sigue siendo controvertido, de ahí que la mayoría de los pacientes sean tratados con quimioterapia con intención paliativa, fundamentalmente debido a una falta de evidencia sólida: 1) No se ha establecido una vía de manejo estándar, 2) No existen criterios específicos para la selección de los pacientes, 3) No está muy claro si un tratamiento que combine la resección hepática con CRS+HIPEC (o sin ella) beneficiaría a los pacientes en términos de una mejor supervivencia a largo plazo con una morbi-mortalidad aceptable.

La primera referencia de tratamiento quirúrgico con intención curativa en pacientes con MH+MP sincrónicas fue del Dr. Elías en 1999⁴ en 12 pacientes (9 hepatectomías mayores + quimioterapia postoperatoria inmediata). Posteriormente, ya en el 2006 este mismo grupo publicó una serie de 24 pacientes alcanzándose una mediana de SG a los 2 años del 61% y una SLE del 42% con morbilidad del 58%. Siendo el número de lesiones hepáticas el único factor predictivo negativo.



1. CP resecable.
2. MH resecables ≤ 3 (o accesibles a RF ablación*)
3. No afectación extraabdominal (excluida las pulmonares resecables).
4. < de 70 años (contraindicación relativa >70?)
5. Performance status 0-1
6. No progresión de enfermedad tras QT neoadyuvante
7. No presencia de otras neoplasias malignas.

Figura 1

Criterios de inclusión para tratamiento quirúrgico combinado en pacientes con metástasis hepáticas y metástasis peritoneales simultáneas.

En la actualidad, han sido varias las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados, todas ellas de estudios retrospectivos y heterogéneos que nos dan un nivel de evidencia III; u otras artículos de series de casos con medianas de SG de 16 a 37 meses y medianas de SLE de 7 a 21 meses (SG a 3 años del 54%). La conclusión general es que *“no hay evidencia suficiente para no realizar CRS+HIPEC+RH en un grupo de pacientes seleccionados”*.

Recientemente se ha publicado un metanálisis de Zou et al. (2020)⁵ donde se recogen 9 series más homogéneas sin tanta heterogeneidad (746 pacientes), los resultados obtenidos fueron: el grupo de pacientes con MH+MP tienen menor mediana de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad, mayor morbilidad y mayor número de recurrencias aunque sin diferencias en cuanto al lugar de recurrencia, duración de la cirugía, ingreso hospitalario o reingresos (SG MH+MP: 13-36 m, SLE 5-24 m frente a SG MP:20-65 m y SLE 7,6-24m).

Por su parte Flood et al.⁶ han publicado recientemente una revisión sistemática donde se analizan 8 estudios retrospectivos que comparan pacientes con MH+MP con aquellos con MP solas, los resultados son similares a los comentados con Zou salvo que no se observan mayor morbilidad ni mayor número de recurrencias (están excluidos los pacientes con radiofrecuencia hepática).

La serie más amplia, con mayor número de pacientes con MH y MP simultáneas es la publicada por el P SOGI y Big Renape⁷ que incluye 534 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico en los que se alcanzó R0. La mediana de PCI fue 10, la mediana de MH fue 2 (rango 1-14). Con una mediana de seguimiento de 48 meses, las SG y SLE se muestran en la **Tabla 1**, y vemos como en un grupo seleccionado de pacientes, concretamente aquellos con PCI menor de 10 y menos de 3 metástasis hepáticas, la supervivencia a 5 años es del 39%. Este estudio multicéntrico demostró la viabilidad del tratamiento simultáneo de MH y MP con resección hepática, cirugía citorréductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en combinación con quimioterapia sistémica en pacientes seleccionados.

Tabla 1. Medianas de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. (PSOGI y Big Renape, 2021, 534 pacientes con MH+MP con R0-).

MP + MH	SG	DFS
Mediana	47,6 m	19,4 m
1y	93%	74%
3y	64%	37%
5y	39%	21%

Pero *¿qué factores pronósticos contribuyen a estos resultados?* Entre otros, la presencia de metástasis hepáticas y el número de metástasis son factores pronósticos negativos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, más que por el número, porque viene a traducir un peor comportamiento biológico y por una menor probabilidad de lograr R0.

A este respecto, Maggiori y Elias⁸ comunicaron que: PCI menor de 12 y no metástasis hepáticas: la mediana de supervivencia es de

76 meses, PCI menor de 12 y menos de 3 metástasis: mediana de supervivencia de 40 meses, y si PCI mayor a 12 o más de 3 metástasis: mediana de supervivencia de 20 meses. La mayoría de las series consultadas, consideran para la selección de pacientes aquellos con 1-2 MH.

Otro factor implicado es el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), un indicador pronóstico y terapéutico. Así, PCI altos tienen un impacto negativo en SO y SLE, y en morbi-mortalidad, y a pesar de conseguir R0 las supervivencias son más bajas que aquellos con R0 y PCI más bajos. El valor, el límite más aceptado en pacientes con MH+MP es de 10-15. Por ello, es un factor importante a la hora de seleccionar a los pacientes para tratamiento quirúrgico (papel de la laparoscopia para evitar cirugías innecesarias).

La secuencia de la cirugía es un tema controvertido y poco tratado. Debemos destacar que la secuencia de la cirugía repercutió en la supervivencia en el estudio P SOGI del 2021. Así, para los pacientes tratados con un enfoque de hígado primero, la mediana de SG y SLR fueron mejores que los pacientes tratados con CRS y HIPEC primero o para los pacientes que se sometieron a un procedimiento de un solo tiempo. El PCI no explica esas diferencias de SG y SLE mayores cuando se opera primero el hígado (no hay diferencias entre grupos). Si bien estos resultados están en contra del único trabajo experimental que tenemos publicado por Lo Dico et al.⁹ en el cual, la laparotomía, la movilización hepática y la cirugía de las metástasis del hígado, favorece la implantación peritoneal.

Otros factores pronósticos serían la administración de quimioterapia neoadyuvante, ya que la progresión de la enfermedad durante su administración sería un criterio de exclusión para tratamiento quirúrgico combinado y también su posible hepatotoxicidad, o la importancia del estado de K-ras como demuestra el trabajo del Dr. Arjona¹⁰. No obstante, el factor más importante es, como es evidente, conseguir R0.

Por otro lado, Elías propuso un nomograma para estimar la Supervivencia a 1, 3 y 5 años de pacientes intervenidos de MH+MP¹¹ y ya recientemente Lee¹² ha publicado un score tras comprobar en pacientes con MH+MP una menor SG, una menor SLE, mayor morbilidad, mayor reintervenciones y mayores reingresos en el grupo de pacientes con más de 60 años, alto grado de diferenciación tumoral y más de 3 metástasis hepáticas.

El Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP), al cual pertenece nuestra unidad desde que su creación (Barcelona, 2007) también ha tratado este tema, así reseñar los trabajos del Dr. Ramírez¹³ y del Dr. Morales et al.¹⁴. En el primero, lo interesante es la secuenciación de los tratamientos médico-quirúrgicos realizados y en el segundo, el estudio comparativo entre 45 pacientes con sólo MP frente a 16 pacientes con MH+MP. En este trabajo, la morbilidad y la estancia postoperatoria fueron superiores en el grupo con MH (56% vs. 27%), mientras las medianas de SG y SLE fueron similares –quizás debido al pequeño tamaño muestral-.

Para concluir debemos recordar que:

1. Las metástasis peritoneales no deben considerarse una contraindicación absoluta para la resección hepática, (y viceversa) siempre y cuando sea posible realizar una

completa resección de toda la enfermedad (nivel de evidencia III).

2. Los mejores resultados de SG, SLE y morbi-mortalidad se obtienen en pacientes con PCI <12-15 y <3 MH.
3. Con R0, los datos actuales de los que disponemos es que CIRUGÍA obtiene mejores resultados que QTs.
4. La QT adyuvante incrementa la supervivencia y el periodo libre de enfermedad y, por lo tanto siempre que sea posible, se debería añadir.
5. Y quizás, una de las más importantes, los pacientes con MH+MP deben ser evaluados, seleccionados y tratados por equipos multidisciplinares especializados.

6. Flood M, Das A, Soucisse M, et al. Synchronous liver resection, cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal liver and peritoneal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Dis Colon and Rectum* 2021 (pendiente de publicación).

7. Lo Dico R, Faron M, Yonemura Y, et al. Combined liver resection and cytoreductive surgery with HIPEC for metastatic colorectal cancer: Results of a worldwide analysis of 565 patients from the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI). *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47:89-100.

8. Maggiori L, Goere D, Viana B, et al. Should patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with synchronous liver metastases be treated with a curative intent?. A case-control study. *Ann Surg* 2013;258:116-121.

9. Lo Rico R, Tijeras-Raballand A, Bonnin P, et al. Hepatectomy increases metastatic graft and growth in an immunocompetent murine model of peritoneal metastases. *Eur J Surg Oncol* 2018;44:784-791.

10. Arjona A, Rodriguez L, Baratti D, et al. Ras mutation decreases overall survival after optimal cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy of colorectal peritoneal metastases: A modification proposal of the peritoneal Surface disease severity score. *Ann Surg Oncol* 2019;26(8):2595-2604.

11. Elias D, Faron M, Goéré D, et al. A simple tumor load-based nomogram for surgery in patients with colorectal liver and peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 2014;21:2052-2058.

12. LeeR, Gamboa A, Turgeon Mm et al. A novel preoperative risk score to optimize patient selection for performing concomitant liver resection with cytoreductive surgery/HIPEC. *J. Surg. ONcol* 2021;123:187-195.

13. Ramirez-Plaza C, Moreno-Ruiz, FJ, Pérez-Daga JA. A multidisciplinary approach for peritoneal carcinomatosis and bilobar liver metastases from colorectal cancer: case report and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2015; 1(13):233-237.

14. Morales R, Morón JM, Molina X, et al. Influencia de la resección hepática y peritoneal simultánea, en la morbilidad y supervivencia de los pacientes con cáncer de colon intervenidos mediante cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. *Cir Esp* 2017; 95(4):214-221.

BIBLIOGRAFÍA

1. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the analysis and Research in Cancers of the Digestive Systems (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17:1709-1719.

2. Thomassen I, Van Gestel Y, Lemmens VE, Hingh I. Incidence, prognosis, and treatment options for patients with synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal origin. *Dis. Colon and Rectum* 2013; 56(12): 1373-1379.

3. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): A multicentre, randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:256-266.

4. Elias D, Dube P, Bonvalat S, et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate post-operative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(35):360-363.

5. Zou Y, Zhang X, Shen Z, et al. Clinical outcomes of curative treatment for colorectal liver metastases combined with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Int J Hyperthermia* 2020; 37(1):944-954.