

# Quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas

ANA RUIZ-CASADO<sup>1</sup>, JOAQUÍN MANUEL MUÑOZ RODRÍGUEZ<sup>2</sup>, FABIO FERNANDO FRANCO PÉREZ<sup>1</sup>

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

## RESUMEN

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

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

## INTRODUCCIÓN

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

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

## ABSTRACT

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

**KEYWORDS:** Liver metastases. Neoadjuvant therapy. Conversion therapy.

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

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

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

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

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

#### CONCEPTOS PREVIOS

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

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

TABLA I  
CRITERIOS PRONÓSTICOS DE EVOLUCIÓN TRAS LA HEPATECTOMÍA

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

de margen afecto (que a diferencia de los otros criterios, solo se puede establecer de manera posoperatoria). Aunque su predictibilidad se estableció en la era previa a la administración de tratamientos antes de la cirugía, ambas se siguen utilizando en la toma de decisiones a la hora de establecer una indicación quirúrgica. Un metaanálisis que revisa los estudios publicados entre 1999 y 2010, cuando la práctica de hacer tratamiento preoperatorio estaba ya asentada, confirma que los factores pronósticos se mantienen en general, a saber: afectación ganglionar locoregional, nivel de CEA, número de metástasis hepáticas (> 1), tamaño de la lesión de mayor tamaño (> 3 cm), grado de diferenciación, enfermedad extrahepática, margen positivo (4). Más recientemente se han sugerido como valores de corte: para el tamaño de la metástasis, 2,95 cm; para el número de metástasis 1,5 y para el CEA 6,5 (5). Además, hay que considerar que, en cuanto a morbimortalidad, los riesgos de la hepatectomía aumentan en caso de hígados con patología previa o esteatóticos, en caso de que se precisen grandes resecciones o cuando se precisa una maniobra de Pringle (clampaje del hilio hepático) prolongada durante el procedimiento.

- *Neoadyuvancia*: estrictamente el concepto de neoadyuvancia se aplica, como hemos dicho anteriormente, para la enfermedad resecable. Los objetivos en caso de neoadyuvancia deben ser mejorar la supervivencia o conseguir otro tipo de ganancias (en otras enfermedades como los sarcomas, la preservación de miembro, por ejemplo).
- *Conversión*: el tratamiento de conversión es el que consigue hacer resecable la enfermedad previamente definida como irresecable o potencialmente resecable. Esto se consigue en un 13-15 % de los pacientes (6,7).

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

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

#### VARIABLES DE RESULTADO EN LOS ENSAYOS

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

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

#### VALORACIÓN PREVIA A LA TOMA DE DECISIONES

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

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

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

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

#### COMITÉS MULTIDISCIPLINARES

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

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

#### NEOADYUVANCIA

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

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

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

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

#### TRATAMIENTO DE CONVERSIÓN

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

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

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

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

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

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

#### RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA Y TOXICIDAD ASOCIADA

##### RESPUESTA A LA QUIMIOTERAPIA

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

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

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

#### TOXICIDAD ASOCIADA A LA QUIMIOTERAPIA

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

- *Esteatohepatitis*: el hígado graso no alcohólico afecta al 58-74 % de la población con IMC > 30 kg/ m<sup>2</sup> y los hepatocitos esteatóxicos son más vulnerables al daño subsiguiente, que es la esteatohepatitis, que se considera una toxicidad preocupante porque aumenta la mortalidad posoperatoria. Es una hepatitis caracterizada por esteatosis (acumulación de vacuolas grasas dentro del citoplasma hepatocitario) con inflamación lobulillar, balonización de hepatocitos, hialina (Mallory) y fibrosis pericelular. Cuando la esteatohepatitis no alcohólica (*non alcoholic steatohepatitis*, NASH) es secundaria a quimioterapia se conoce también con las siglas CASH (*chemotherapy associated steatohepatitis*). Se ha puesto en relación con el irinotecán y con el IMC elevado, pero lo cierto es que la mayor parte de información al respecto procede de series retrospectivas y no se considera una evidencia definitiva.
- *Síndrome de obstrucción sinusoidal*: desorden vascular que comprende dilatación y congestión sinusoidal, fibrosis perisinusoidal, trombosis y fi-

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

#### PATRONES HISTOLÓGICOS TRAS LA QUIMIOTERAPIA

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

#### DURACIÓN DEL TRATAMIENTO Y TIEMPO HASTA LA CIRUGÍA

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

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

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

## TRATAMIENTOS COMBINADOS Y SECUENCIAS

### TRATAMIENTO COMBINADO

- *Embolización portal*: se utiliza esta técnica cuando se prevé que el RHF va a ser insuficiente. Ese cálculo se realiza a través de la volumetría por TAC. Es importante recordar que en el caso de que haya esteatosis hepática o haya habido una exposición importante a la quimioterapia, se debe dejar un 30 % del volumen hepático, en lugar del 20 % que se acepta en el caso de que se opere un hígado sano y no expuesto previamente a esa toxicidad. En el supuesto de que el hígado que se vaya a operar sea cirrótico hay que aumentarlo a 40 %.

En el caso de que el RHF sea insuficiente, se puede forzar la hipertrofia con la embolización de la vena porta. Parece que la quimioterapia no impide la hipertrofia subsiguiente (35).

- *Radiofrecuencia*: un ensayo, que incluía pacientes con enfermedad metastásica únicamente hepática con menos de 10 lesiones, comparaba el tratamiento con quimioterapia frente a quimioterapia con la adición de un tratamiento agresivo consistente en cirugía y/o ablación por radiofrecuencia. El ensayo hubo de modificar su diseño por dificultades en el reclutamiento, pero sorprendió al comunicar sus resultados con una ventaja llamativa en supervivencia para el brazo experimental. SG 45,6 (IC 95 % 30,3-67,8 m) vs. 40,5 m (95 % 27,5-47,7 m) (36).

### *Radioterapia interna selectiva (RIS)*

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

### *SBRT*

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

## SECUENCIAS

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

## ESCENARIOS ESPECIALES

### *¿QUÉ HACER EN PACIENTES CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES?*

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

### *METÁSTASIS HEPÁTICAS QUE DESAPARECEN CON EL TRATAMIENTO*

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

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

### *CÁNCER DE RECTO*

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

### *METÁSTASIS SINCRÓNICAS EN OTRAS LOCALIZACIONES*

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

### *METÁSTASIS METACRÓNICAS*

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

### *PACIENTE ANCIANO*

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

### *PREHABILITACIÓN*

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

### *SEGUIMIENTO*

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

### *CONCLUSIONES*

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

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Siebenhüner AR, Güller U, Warschkow R. Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. *BMC Cancer* 2020;20(1):246. DOI: 10.1186/s12885-020-6710-1
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
3. Wisneski AD, Jin C, Huang CY, et al. Synchronous Versus Metachronous Colorectal Liver Metastasis Yields Similar Survival in Modern Era. *J Surg Res* 2020;256:476-85. DOI: 10.1016/j.jss.2020.06.038
4. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301. DOI: 10.2147/CLEP.S34285
5. Kamphues C, Andreatos N, Kruppa J, et al. The optimal cut-off values for tumor size, number of lesions, and CEA levels in patients with surgically treated colorectal cancer liver metastases: An international, multi-institutional study. *J Surg Oncol* 2021;123(4):939-48. DOI: 10.1002/jso.26361
6. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg* 2004;240(4):644-57; discussion 657-8. DOI: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6
7. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-6. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.0928
8. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5344-51. DOI: 10.1200/JCO.2008.17.5299
9. Vera R, Gómez ML, Ayuso JR, et al. Correlation of RECIST, Computed Tomography Morphological Response, and Pathological Regression in Hepatic Metastasis Secondary to Colorectal Cancer: The AVAMET Study. *Cancers (Basel)* 2020;12(8):E2259. DOI: 10.3390/cancers12082259
10. Xie X, Li X, Yao W. A narrative review: depth of response as a predictor of the long-term outcomes for solid tumors. *Transl Cancer Res* 2021;10(2):1119-30. DOI: 10.21037/tcr-20-2547
11. Loosen SH, Roderburg C, Alizai PH, et al. Comparative Analysis of Circulating Biomarkers for Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Diagnostics (Basel)* 2021;11(11):1999. DOI: 10.3390/diagnostics11111999
12. Rojas Llimpe FL, Di Fabio F, Ercolani G, et al. Imaging in resectable colorectal liver metastasis patients with or without preoperative chemotherapy: results of the PROMETEO-01 study. *Br J Cancer* 2014;111(4):667-73. DOI: 10.1038/bjc.2014.351
13. McCracken EK, Samsa GP, Fisher DA, et al. Prognostic significance of primary tumor sidedness in patients undergoing liver resection for metastatic colorectal cancer. *HPB (Oxford)* 2019;21(12):1667-75. DOI: 10.1016/j.hpb.2019.03.365
14. Yan XL, Wang K, Bao Q, et al. Prognostic value of the combination of primary tumor location and RAS mutational status on patients with colorectal liver metastasis undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol* [Published online February 16, 2022]. DOI: 10.1002/jso.26816
15. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg* 2020;271(1):147-54. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002968
16. Hellingman T, de Swart ME, Joosten JJA, et al. The value of a dedicated multidisciplinary expert panel to assess treatment strategy in patients suffering from colorectal cancer liver metastases. *Surg Oncol* 2020;35:412-17. DOI: 10.1016/j.suronc.2020.09.024
17. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60455-9
18. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1208-15. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70447-9
19. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):398-411. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30798-3
20. Vera R, González-Flores E, Rubio C, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol* 2020;22(5):647-62. DOI: 10.1007/s12094-019-02182-z
21. Sartore-Bianchi A, García-Alfonso P, Geissler M, et al. Relationships Between Köhne Category/Baseline Tumor Load and Early Tumor Shrinkage, Depth of Response, and Outcomes in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2021;20(4):305-13. DOI: 10.1016/j.clcc.2021.05.007
22. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* 2009;27(11):1829-35. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9273
23. Bolhuis K, Kos M, van Oijen MGH, et al. Conversion strategies with chemotherapy plus targeted agents for colorectal cancer liver-only metastases: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020;141:225-38. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.037
24. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Ann Oncol* 2014;25(5):1018-25. DOI: 10.1093/annonc/mdl088
25. Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol* 2013;31(16):1931-8. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.8308
26. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015;26(4):702-8. DOI: 10.1093/annonc/mdl580
27. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017;81:191-202. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.04.024
28. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, et al. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer* 2019;121(3):222-9. DOI: 10.1038/s41416-019-0518-2

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