

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN
MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD



TESIS DOCTORAL

Evaluación de la respuesta de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto al tratamiento quimioterápico neoadyuvante

Realizada por: Luis Eloy Gutiérrez Cantero

Dirigida por: Juan Carlos Rodríguez Sanjuán

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Santander 2021



***Evaluación de la respuesta de las metástasis hepáticas de
cáncer de colon o recto al tratamiento quimioterápico
neoadyuvante***

Tesis para optar al grado de
Doctor en Medicina y Ciencias de la Salud

Doctorando:
Luis Eloy Gutiérrez Cantero

Director:
Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuan

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

Escuela de Doctorado de la Universidad de Cantabria

Cantabria 2021

Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán, Profesor Titular de Cirugía de la Universidad de Cantabria

AUTORIZA la presentación de la Tesis Doctoral titulada:

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER DE COLON O RECTO AL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO NEOADYUVANTE

Realizada por **D. Luis Eloy Gutiérrez Cantero**

Santander, 21 de Junio de 2021.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Luis Eloy Gutiérrez Cantero', is written over a light blue rectangular background.

Agradecimientos

Al consejo de sabios formado por la **Dra. Matute** y el **Dr. Bueno**, por sus ánimos, y por dar el primer empujón, siempre tan necesario al iniciar cualquier empresa, y que supone como casi siempre el punto de inflexión tras el que se inicia toda una cascada de acontecimientos.

Al **Dr. Rodríguez Sanjuán**, por darme la oportunidad de profundizar en el estudio, por la ayuda y consejos ofrecidos.

Al **Dr. Gutiérrez Cabezas** y al **Dr. Ruiz**, por la ayuda y respaldo ofrecidos todos estos años.

Al **Profesor Llorca**, por su labor docente durante y después de mis estudios universitarios, por su paciencia y su implicación.

A la **Dra. Cagigal**, por su cercanía y ser tan accesible. Por enseñarme y poner a mi disposición los instrumentos necesarios, y lo más importante, los conocimientos, para poder completar el trabajo de campo.

Al **Dr. Campos**, que ha significado un catalizador para la llegada a puerto de este trabajo. Gracias por estar disponible en todo momento, por sus consejos y por poner a disposición su experiencia.

Al **Profesor Fernando Salmón**. Quiero aprovechar este espacio para expresar mi más sincero respeto y reconocimiento. Siempre consideré un orgullo haber sido su alumno durante la época universitaria. Gracias por enseñarme que el conocimiento de la historia es fundamental para comprender al ser humano, y contemplar la realidad actual con mayor perspectiva. Gracias por desproveerme de los prejuicios que acompañan a la ciencia social, y por enseñarme a entender con mayor profundidad el método científico.

Me gustaría acordarme y plasmar en estas líneas la importancia de **mis padres**. Gracias por vuestro amor y apoyo incondicional. Que se vean reflejados en lo que hago, y que se extienda hacia ellos el reconocimiento, siempre pequeño, que pueda venir de mi labor.

Dedicado a los pacientes. Son la razón última de toda mi actividad tanto asistencial como científica. Que se advierta en las líneas que siguen, que todo lo que a los pacientes se refiere o se hace mención, ha sido expuesto con el mayor de los respetos, entendiendo la realidad individual de cada uno, alejándome de estereotipos, y rechazando por completo la simbología que muchas veces encubre la propia palabra "paciente". Nunca fueron símbolo ni estandarte de nada. Son individuos como nosotros en distinto momento de un recorrido que compartimos.

Índice

INTRODUCCIÓN:	20
1. Sobre las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.	21
1.1. Epidemiología.	21
1.2. Resecabilidad de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.	24
1.3. Tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto resecables.	27
1.4. Tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables de cáncer de colon o recto.	32
2. Tratamiento quimioterápico de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.	37
2.1. Evolución de la quimioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.	37
2.2. Quimioterapia de conversión.	39
2.3. Valor pronóstico de la respuesta a la quimioterapia.	41
2.4. Terapia dirigida.	42
2.5. Efectos adversos de la quimioterapia.	45
2.6. Esquemas de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.	45
2.7. Quimioterapia neoadyuvante y respuesta histológica.	47
2.8. Quimioterapia neoadyuvante y respuesta radiológica.	47
3. Análisis de la respuesta radiológica de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto a la quimioterapia neoadyuvante.	49
3.1. En cuanto a las limitaciones del método RECIST.	49
3.2. Valor de los biomarcadores funcionales de imagen.	51
3.3. Metástasis desaparecidas.	54
4. Análisis anatomopatológico.	57
4.1. Estado de los márgenes de resección.	57
4.2. Análisis de la respuesta histológica al tratamiento quimioterápico neoadyuvante.	60
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	63
MATERIAL Y MÉTODOS:	65
1. Pacientes y tratamiento.	66
2. Respuesta radiológica.	67
3. Respuesta histológica.	70
4. Análisis estadístico.	72
RESULTADOS:	75
1. Características de los pacientes y el tratamiento.	76
2. Respuesta a quimioterapia neoadyuvante según criterios radiológicos e histológicos.	78
3. Relación entre la respuesta radiológica y la histológica.	80
4. Valor pronóstico de la respuesta radiológica e histológica.	86
DISCUSIÓN.	91
CONCLUSIONES.	97
REFERENCIAS.	100

Acrónimos y abreviaturas

ASA	Sociedad Americana de Anestesiología
CAPOX	Capecitabina / Oxaliplatino
EASL	Asociación Europea para el Estudio del Hígado
EE	Enfermedad Estable
EGFR	Receptor del Factor de Crecimiento Endotelial
EORTC	Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer
EP	Enfermedad en Progresión
DE	Desviación Estándar
FOLFIRI	Leucovorín / 5-fluorouracilo / Irinotecán
FOLFOX	Leucovorín / 5-fluorouracilo / Oxaliplatino
FOLFOXIRI	Leucovorín / 5-fluorouracilo / Oxaliplatino / Irinotecán
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de Confianza
KM	Kaplan-Meier
K-RAS	Oncogén del Sarcoma Murino de Kirsten (Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene)
mRECIST	Criterios del RECIST modificados
PET	Tomografía de Emisión de Positrones
R0	Márgenes de resección libres microscópicamente
R1	Márgenes de resección afectados microscópicamente
R2	Márgenes de resección afectados macroscópicamente
RC	Respuesta Completa
RECIST	Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos
RIQ	Rango intercuartílico
RMN	Resonancia Magnética Nuclear

RP	Respuesta parcial
TBS	Puntuación de Carga Tumoral (Tumour Burden Score)
TC	Tomografía Computarizada
TRG	Grado de Regresión Tumoral
VEGFR	Receptor del Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular

Resumen

Introducción:

La evolución de la quimioterapia neoadyuvante para el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto ha evolucionado en los últimos 15 años. Con la llegada de la inmunoterapia surgen dudas acerca de cuál es el método de análisis de la respuesta radiológica idóneo. Asimismo es importante también determinar si los cambios que se producen en el seno de las metástasis de forma secundaria al tratamiento neoadyuvante tienen repercusión en la supervivencia de los pacientes.

Pacientes y método:

Realizamos un estudio retrospectivo de pacientes intervenidos por metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto que habían recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, durante el periodo comprendido entre Enero del año 2000 y Diciembre de 2017. Se analizó la respuesta radiológica de estos pacientes en función de los tres métodos de análisis propuestos, a saber: RECIST 1.1, mRECIST y EASL. Se analizaron las muestras histológicas tras metastasectomía clasificando a los pacientes en función del grado de regresión tumoral, en base a los criterios propuestos por la Dra. Rubbia-Brandt. Se determinó la relación entre los distintos métodos de análisis radiológico y la respuesta histológica mediante el test Chi cuadrado y la gamma de Goodman y Kruskal (γ). Se realizó un análisis multivariable para analizar la supervivencia en función de la respuesta radiológica e histológica mediante el modelo de regresión de Cox.

Resultados:

La γ muestra una relación significativa entre los tres métodos de respuesta radiológica y la respuesta histológica, aunque dicha asociación es más fuerte al comparar con el método de RECIST 1.1 ($\gamma = 0,4921$, $p < 0,001$). El análisis de supervivencia en función de la respuesta histológica muestra una supervivencia mayor para aquellos pacientes que responden al tratamiento quimioterápico ($p < 0,001$). El análisis multivariable determina que el método RECIST 1.1 para el análisis de la respuesta radiológica es un factor pronóstico independiente ($p = 0,019$). A pesar de que no se alcance significación estadística para el grado de regresión tumoral, se observa un Hazard ratio creciente a medida que disminuye la respuesta al tratamiento neoadyuvante.

Conclusiones:

El grado de regresión tumoral propuesto por la Dra. Rubbia-Brandt se correlaciona con la supervivencia de los pacientes. Los criterios RECIST 1.1 son el método de análisis radiológico idóneo para el estudio de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto tratadas con quimioterapia neoadyuvante. Existe una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta radiológica y la respuesta histológica, lo que permite predecir la evolución de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante.

I. Introducción

“Hasta un monstruo antiguo necesita un nombre. Bautizar una enfermedad es describir cierto estado de sufrimiento: un acto literario antes de ser un acto médico. Mucho antes de convertirse en objeto de escrutinio médico, un paciente es, ante todo, simplemente un cronista, un narrador del sufrimiento, un viajero que ha visitado el reino de los enfermos. Para aliviar una enfermedad es preciso, entonces, empezar por descargarle de su historia”.

Siddhartha Mukherjee, *El emperador de todos los males*

1. Sobre las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto:

Hace aproximadamente 2000 años, Galeno de Pérgamo completa la teoría hipocrática, clasificando las distintas patologías en función del tipo de humor descompensado. Reservando el más macabro de ellos, la bilis negra, para dos entidades, la depresión y el cáncer. Tal es así, que el término médico que empleaban los médicos medievales para la depresión es melancolía, que proviene de la unión de dos palabras griegas, “*melas*” que significa negra, y “*cole*” que significa bilis.

La relación que existe entre el cáncer y la depresión es antológica, y va más allá de un síndrome paraneoplásico, como sucede en el cáncer de páncreas. Ya en el teatro clásico, aquel actor que interpretaba un personaje que había sufrido un desengaño amoroso, o bien la pérdida de un ser querido, lucía un ornamento en la parte alta de la máscara, a modo de cono invertido, con el que se representaba el fardo psicológico que arrastraba, dicho adorno era conocido como “*onkos*”, de donde deriva el término oncológico.

Por otro lado, la tristeza que acompaña al diagnóstico de cáncer no es sino un proceso cognitivo lógico. El cáncer es a menudo una enfermedad que conduce al fallecimiento de los pacientes, y éstos lo saben. La desazón se hace aún más profunda cuando hablamos de una enfermedad que no permanece asentada en un sitio, y en cambio progresa “*meta stasis*”, es decir, más allá del estado de quietud.

1.1. Epidemiología.

Y los datos parecen respaldar el pesar de los pacientes. Sin tratamiento, la supervivencia media y a cinco años de los pacientes con metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto es de ocho meses y 0%, respectivamente⁽¹⁾. La supervivencia asociada a la enfermedad metastásica por cáncer de colon o recto se ha incrementado en los últimos 20 años, pero en términos generales se estima entre un 30 y un 37% a los 5 años⁽²⁾.

Al año se diagnostican 1.400.000 casos nuevos de cáncer de colon o recto. Hablamos de una enfermedad que supone el fallecimiento de 600.000 personas anualmente en todo el mundo. Dos tercios de estas muertes se relacionan de forma directa con enfermedad metastásica hepática. Hablamos por tanto de un problema de salud pública, y hay que advertir que en Asia, incluyendo Japón, China, Corea del Sur y Singapur, la incidencia se ha incrementado de dos a cuatro veces en las últimas dos décadas⁽³⁾.

Se estima que un 14,5% de los pacientes con cáncer de colon o recto presentan metástasis al diagnóstico, que en 76,8% de los casos se limitan al hígado, y en un 23,2% presentan además otras metástasis a distancia. En aquellos pacientes con cáncer de colon o recto que se operan, la probabilidad de que aparezcan metástasis metacrónicas se calcula en un 4,3% al primer año, 12% a los 3 años y 14,5% a los 5 años⁽⁴⁾.

En resumen, aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer de colon o recto desarrollarán metástasis durante el curso de su enfermedad, siendo el hígado el lugar de asiento más frecuente de las mismas, calculándose que entre un 14 y un 18% de los pacientes presentarán metástasis hepáticas ya en el momento del diagnóstico, y otro tercio las

desarrollará a continuación⁽⁵⁾. A día de hoy, la cirugía es el único tratamiento capaz de procurar la curación de los pacientes con enfermedad metastásica hepática^(6,7), con tasas de supervivencia a 5 años cuando se logra resección hepática que pueden alcanzar hasta el 71% en algunas series^(2,3). Además, aunque aproximadamente 85% de los pacientes con metástasis hepáticas no son candidatos a cirugía en el momento del diagnóstico⁽⁸⁾, los nuevos avances en tratamientos quimioterápicos han permitido convertir en resecables metástasis que fueron consideradas no quirúrgicas en un primer momento, alcanzándose supervivencias a 5 años entre el 33 y 50%⁽³⁾.

La información útil a la hora de abordar las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto proviene entre otros del propio tumor primario, sobre todo a la hora de predecir su capacidad para responder a tratamiento quimioterápico. De hecho, ante el hallazgo de una lesión hepática solitaria, en ausencia de un tumor primario conocido, lo lógico es la realización de endoscopia del tracto digestivo alto y bajo, intentando evitar biopsiar el hígado. Sin embargo, en pacientes frágiles y sin síntomas gastrointestinales, y con metástasis bilobares, sí que se contempla la realización de biopsia de las lesiones hepáticas⁽⁹⁾. Cuando se habla de cáncer de colon o recto, no se hace referencia a un único tipo de tumor. Su patogénesis depende entre otras, de su localización anatómica, variando entre colon derecho e izquierdo (incluyendo recto), con diferentes características moleculares e histológicas. Las respuestas terapéuticas son totalmente diferentes entre ambos tumores. Los pacientes con cáncer de colon o recto izquierdo se benefician más de quimioterapia adyuvante con regímenes basados en 5-fluouracilo, y terapias dirigidas como anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR), además de tener un mejor pronóstico. Los pacientes con cáncer de colon derecho no responden bien a la quimioterapia convencional, pero tienen mejores resultados con inmunoterapia al presentar mayor carga antigénica. En términos generales podemos afirmar que el cáncer de colon derecho tiene mejor pronóstico cuando se trata en estadios precoces (I y II) en comparación con el cáncer de colon izquierdo y recto. Mientras que en estadios avanzados (III y IV), el cáncer de colon izquierdo y recto tiene mejor pronóstico⁽¹⁰⁾.

Hay dos patrones de diseminación metastásica en el cáncer de colon o recto, por un lado la vía hematógena y por otro la linfática. El esparcimiento de las células tumorales desde el primario a los ganglios linfáticos a menudo se asocia con una reducida supervivencia. Hay una teoría que explica esta asociación basándose en que las metástasis se siembran a través del drenaje linfático. Si bien es cierto que la relación entre las metástasis ganglionares y a distancia se conoce desde hace 150 años, junto con la observación de que la enfermedad ganglionar precede a la sistémica, estudios recientes han demostrado que la cirugía de los ganglios no siempre mejora la supervivencia de los pacientes⁽¹¹⁾. Dado que la sangre venosa del intestino alcanza el hígado a través de la vena porta, es posible que las metástasis hepáticas se difundan preferiblemente de forma hematógena. Las células cancerosas que viajan a través de los ganglios linfáticos entran en la circulación venosa a través de la vena subclavia, siendo en ese caso el pulmón el lugar de asiento de las metástasis diseminadas por vía linfática⁽¹¹⁾.

Con ánimo de buscar factores pronósticos que ayuden a predecir la evolución de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, la mayoría de los estudios han analizado

la repercusión que tienen la edad y el género a este respecto. En general, el género no tiene un impacto significativo en el resultado, mientras que la edad puede tener una mayor influencia. La edad avanzada puede relacionarse con mayor riesgo operatorio, y consecuentemente con complicaciones post-operatorias. Pacientes con post-operatorios tórpidos así como con comorbilidades descompensadas, no suelen completar los programas terapéuticos, ni empezar quimioterapia sistémica. No obstante, un estudio reciente, en una cohorte multicéntrica de gran tamaño, con pacientes operados, mostró que la edad no afectaba al pronóstico a largo plazo⁽¹²⁾.

Otro factor importante que aporta información sobre la evolución de los pacientes con enfermedad metastásica hepática en pacientes con cáncer de colon o recto es el hecho de que las metástasis sean sincrónicas o metacrónicas. Aunque no existe un consenso sobre la definición de enfermedad sincrónica, la *"American Joint Committee on Cancer"* o por sus siglas AJCC, considera que es enfermedad sincrónica hasta 4 meses tras la detección del primario. Otras definiciones que se aplican en numerosos estudios, es la que aportó Mekenkamp et al., donde se considera enfermedad sincrónica en los 6 primeros meses tras el diagnóstico del primario⁽⁹⁾. Sin embargo, estas definiciones son heterogéneas, ya que se pueden encontrar trabajos donde se consideran otros intervalos de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y el de las metástasis hepáticas, con un rango entre 0 y 12 meses⁽¹³⁾.

Hasta un 25 % de los pacientes con cáncer de colon o recto tienen metástasis hepáticas sincrónicas, y un 60% desarrollarán metástasis metacrónicas⁽⁸⁾.

De entre los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas, sólo un 10 - 15% podrán ser sometidos a cirugía. En el caso de las metástasis metacrónicas, hasta en un 25% de los pacientes se realizará resección hepática⁽²⁾. Por lo general las metástasis sincrónicas se asocian a un peor pronóstico, siendo un componente de varios *"scores"* para predecir la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, hay estudios discordantes que muestran que no hay diferencias en la supervivencia de pacientes con metástasis sincrónicas y metacrónicas. Las metástasis hepáticas metacrónicas se asocian con peor pronóstico de supervivencia global, pero no hay diferencias en la supervivencia libre de enfermedad⁽¹³⁾.

Más del 90% de los fallecimientos por cáncer se deben a la enfermedad metastásica, sea cual fuera el lugar de asiento, y no al tumor primario. Para el 20% de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto consideradas resecables, la resección hepática es segura y efectiva, con una mortalidad perioperatoria del 1%, supervivencias a 5 años entre el 50 y el 60%, y una tasa de curación del 20%⁽⁷⁾. En cuanto a la estrategia quirúrgica a seguir en el caso de los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas, sin que exista obstrucción intestinal ni perforación, y con estudios de imagen que descarten la presencia de enfermedad extrahepática, la evidencia muestra similares resultados, independientemente de que se aborde primero el tumor primario o el hígado, o bien se traten ambos al tiempo⁽⁹⁾.

De acuerdo con artículos recientes, la supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto consideradas irresecables en un primer momento, tratadas con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente operadas, se ha incrementado hasta en un 50%. Sin embargo, más del 70% de los pacientes presentarán recurrencias en el remanente hepático. Tras la resección hepática inicial, la tasa de recurrencia de las metástasis

hepáticas se estima en un 56,7%, siendo el remanente hepático el lugar de asiento más frecuente. Varios estudios han evaluado los resultados a largo plazo de las resecciones hepáticas repetidas. Un meta-análisis reciente mostró que en comparación con la resección hepática inicial, las resecciones sucesivas tenían resultados postoperatorios y supervivencias a largo plazo equiparables hasta el 40% a 5 años. Además, si se trataba de recaídas únicas, era tan efectivo como la cirugía inicial para las metástasis hepáticas únicas. Sin embargo, la reintervención para recaída múltiple era menos efectiva que en caso de recaída única⁽⁸⁾.

1.2. Resecabilidad de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.

Cuando Virchow describe las formas que observa bajo su microscopio una vez situado en los cristales las muestras de tejido procedentes de pacientes a los que se les había extirpado un tumor, advierte que a diferencia de otras formas de crecimiento de los tejidos, en el cáncer las células no aumentaban de tamaño, como sí sucedía en la “hipertrofia”. Tampoco aumentaban su número de forma ordenada, conservando las características originales de las células del tejido al que pertenecían, como sí se observaba en la “hiperplasia”. Efectivamente se trataba de un aumento en el número de células, pero en ellas aparecían características nuevas que en ningún modo podían equipararse a las de las células de las cuales procedían. Advirtió por tanto un nuevo modo de crecimiento celular, inexplicable y distorsionado, al que denominó de ese modo, “neoplasia”, es decir, nuevo crecimiento.

Dentro de la amalgama de células que conforman la unidad que identificamos como neoplasia, se produce una frenética replicación. Dichas células desprovistas de los mecanismos de autocontrol que dirigen de forma ordenada los procesos de mitosis son víctimas de errores secundarios a la propia actividad de las polimerasas. La mayoría de estos errores pasan desapercibidos, pero en ocasiones afectan a genes con especial relevancia. De este modo, es posible, que una de estas células adquiera la capacidad de desprenderse de la amalgama que conforma el tumor “madre”. Si una de estas células, fruto de otro error, adquiere asimismo la habilidad de habitar en otro medio, ya sea hueso, pulmón, o como nos ocupa en este trabajo, hígado, podemos considerar que la enfermedad está diseminada.

Dicho de este modo puede resultar contradictorio decir que sólo la cirugía es capaz de conseguir la curación de los pacientes con metástasis hepáticas, de hecho, resulta un error de concepto perseguir con un bisturí una enfermedad que es capaz de desplazarse en unidades tan pequeñas como una célula, a través del organismo. Sin embargo, no existe evidencia de que otra estrategia terapéutica ofrezca resultados mejores que una resección quirúrgica⁽¹⁾.

Cuándo consideramos una metástasis hepática reseccable es una de las claves a la hora de abordar el tratamiento de estos pacientes. A día de hoy no hay una definición precisa, y los criterios de reseccabilidad han evolucionado a medida que se han desarrollado nuevas técnicas quirúrgicas y tecnológicas. Los criterios de reseccabilidad tradicionales propuestos por Ekberg et al. en 1986 incluían menos de cuatro metástasis, ausencia de enfermedad a otros niveles y la posibilidad de conseguir una resección con márgenes mayores o iguales a 1 cm⁽⁸⁾.

En el año 2014, van Dam et al. extendieron los criterios clásicos de resección de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, incluyendo aquellos pacientes con más de 4 metástasis hepáticas, las cuales podían estar presentes en ambos lóbulos, pacientes con tumores

localizados centralmente, y aquellos con enfermedad extrahepática. Los pacientes con indicaciones extendidas mostraron más complicaciones mayores en comparación con aquellos que se restringían según los criterios clásicos (33,1 vs. 19,5%), así como una menor supervivencia global (41,4 vs. 68,8 meses) y una supervivencia libre de enfermedad también menor (10,2 vs. 22 meses). Las tasas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años, que podríamos considerar como curación, eran de 15,8% entre los pacientes que cumplían los criterios extendidos, frente al 35,5% entre los pacientes con indicación tradicional, ya que en pocos pacientes pertenecientes al grupo con indicaciones extendidas se consiguió una resección con márgenes libres o "R0", en comparación con aquellos pertenecientes al grupo con indicaciones clásicas (77,5 vs. 92,9%)^(8,14).

En 2015, un estudio dirigido por Viganò et al. mostró que la hepatectomía era también segura en pacientes seleccionados con ocho o más metástasis hepáticas, aunque estos pacientes tenían una supervivencia global a 5 años menor con respecto a los pacientes con menos metástasis (20,1 vs. 44,2%) y una supervivencia libre de enfermedad también menor (13,5 vs. 28,7%)⁽⁸⁾.

Clásicamente, las limitaciones para la resección hepática son:

- 1) Imposibilidad de resección hepática de todas las lesiones desde un primer momento.
- 2) Menos de, aproximadamente, un 30% de remanente hepático.
- 3) Enfermedad en contacto con vasos mayores del remanente hepático (vasos que permanecen tras la potencial hepatectomía).
- 4) Comorbilidades significativas excluyendo la cirugía.
- 5) Presencia de enfermedad extra-hepática⁽¹⁵⁾.

Los requisitos para contemplar la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica hepática pueden agruparse en tres ideas principales:

- 1) Ausencia de enfermedad extrahepática: tras la resección del tumor primario, se espera una recaída no hepática en el 20-30% de los pacientes. Dichas recaídas se dan frecuentemente en pulmón, cerebro u ovario. Por ello, antes de decidir la estrategia terapéutica de un hígado metastásico, debe quedar demostrado que el tumor primario no ha recidivado y no hay otras metástasis distintas de las hepáticas, mediante las pruebas complementarias pertinentes. Una de las contraindicaciones clásicas para la cirugía era la presencia de ganglios metastásicos portales, debido a una percepción trasnochada de que estos pacientes estaban en mayor riesgo de desarrollar enfermedad sistémica, sin embargo, este concepto ha sido desechado en la actualidad⁽¹⁵⁾. Por el contrario, las metástasis ganglionares alrededor de la arteria hepática común o tronco celíaco se asocian a tan mal pronóstico que deben considerarse una contraindicación para la resección. Se recomienda realizar metastasectomía hepática en presencia de adenopatías metastásicas sólo en pacientes jóvenes, en ausencia de progresión de la enfermedad tras quimioterapia neoadyuvante⁽¹⁶⁾.

La enfermedad extrahepática, cuando es resecable, no es contraindicación para hepatectomía. Es más influyente el número de metástasis cualquiera que sea la localización, ya que tiene un valor pronóstico mayor que el lugar de las metástasis⁽¹⁷⁾.

La resección R0 de las metástasis hepáticas tiene una supervivencia a 5 años de hasta el 50%. Sin embargo, si la enfermedad extrahepática se deja, la supervivencia desciende dramáticamente a menos del 20%. Aunque la quimioterapia puede prolongar la supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto y enfermedad extrahepática hasta trece meses, y mejorar en un 1% la supervivencia a 5 años. Por otro lado, los pacientes en los que se reseca la enfermedad extrahepática en múltiples sitios, tienen una supervivencia media de sólo diecisiete meses, similar a la que se consigue sólo con quimioterapia⁽¹⁾.

Cabe advertir al lector, que con respecto a la enfermedad extrahepática, la literatura actual es difícil de interpretar en relación a los beneficios derivados de eliminar la enfermedad extrahepática dada la discrepancia de criterios de selección, diferentes tipos de tratamiento quimioterápico y la inherente subjetividad del término irresecable. En cualquier caso, la mayoría de los estudios coinciden en que la supervivencia global a los 3 y 5 años para los pacientes sometidos a resección hepática y resección de metástasis peritoneales, es de 37 y 17% respectivamente⁽¹⁾.

- 2) Resecabilidad técnica: algunos grupos expertos realizan técnicas avanzadas de resección vascular, cuando existe invasión de la vena cava. Es la llamada cirugía hepática extrema. Los procedimientos van desde resección parcial de la vena cava hasta su resección completa y sustitución por injerto, con anastomosis de las venas suprahepáticas y exclusión vascular total con by-pass veno-venoso. La supervivencia a largo plazo en estos casos es comparable a la obtenida tras resección R0 de metástasis que no han precisado técnica quirúrgica extrema⁽¹⁶⁾.
- 3) Características del futuro remanente hepático: el número de metástasis no contraindica actualmente la resección, siempre que sea posible dejar al menos dos segmentos hepáticos adyacentes con flujo vascular de entrada y salida y drenaje biliar que alcancen un volumen hepático de entre el 20 y 25%, aunque debería ser de al menos 40% si el paciente se ha sometido a quimioterapia neoadyuvante intensiva. En caso de no ser posible lograr este volumen, deberá plantearse un abordaje hepático en dos tiempos⁽¹⁶⁾.

Varios estudios se han centrado en el impacto del análisis volumétrico del futuro remanente hepático en los resultados de la resección hepática. Generalmente, el tamaño del remanente hepático debe ser al menos del 20% para pacientes con hígados normales o que hayan recibido quimioterapia menos de 12 semanas. Sin embargo, considerando que hay esteatohepatitis u obstrucción sinusoidal asociada a quimioterapia de forma significativa en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante durante más de 23 semanas o que reciben más de 8 ciclos, el porcentaje de volumen ha de incrementarse al 30-40% para evitar el fallo hepático⁽⁸⁾.

Los criterios actuales de resecabilidad son:

- 1) Cualquier número de metástasis.
- 2) Cualquier distribución hepática.
- 3) Enfermedad extrahepática estable o resecable (excluyendo linfadenopatías portales).
- 4) Remanente hepático funcional de al menos el 20% del volumen total hepático.
- 5) Implicación venosa manejable con resección venosa o reconstrucción.
- 6) Márgenes libres en al menos 1 mm⁽⁸⁾.

En la práctica clínica, y a pesar de tener una sensibilidad limitada, la tomografía computarizada parece adecuada para determinar la resecabilidad de las metástasis en la mayoría de los

pacientes. Numerosos estudios recientes recomiendan tomografía con emisión de positrones combinada con tomografía computarizada para la detección de metástasis ocultas a distancia, que puede detectar el 25% de las lesiones extrahepáticas y evitar cirugía innecesaria en aproximadamente el 20% de los pacientes⁽⁸⁾.

Con el ánimo de intentar definir la resecabilidad de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto de los pacientes, se ha intentado calcular el pronóstico de éstos dadas las características de su enfermedad. Varios estudios, durante los últimos 30 años, han tratado diseñar algoritmos que ayuden a tomar la decisión de intervenir o no un hígado metastásico⁽¹⁸⁾. A principios del s. XXI se tomaban como referencia los criterios de Fong, para determinar el pronóstico de estos pacientes, donde se identificaban 7 factores pronósticos independientes, a saber: afectación de los márgenes de resección, la presencia de enfermedad extrahepática, la presencia de metástasis ganglionares en el tumor primario, periodo libre de enfermedad desde el primario hasta la enfermedad metastásica menor de 12 meses, más de una metástasis hepática, alguna metástasis hepática de más de 5 cm y antígeno carcinoembrionario (CEA) mayor de 200 ng/mL⁽¹⁵⁾. En un estudio publicado por Khan et al. en 2014, que aplicaba dichos criterios a modo de “score” se identificó que aquellos con una puntuación menor de 2 tenían resultados favorables. Si sumaban 3, 4 o 5 criterios, se recomendó considerar quimioterapia adyuvante en vista del alto riesgo y los pobres resultados. Los pacientes con puntuación de 7 tenían supervivencias a 5 años del 14%, con una supervivencia media de 22 meses, en comparación con 44% y 51 meses en los pacientes con un solo factor de riesgo. Esta puntuación, sin embargo, sólo era válida para pacientes con resección inicial y no incluía pacientes con quimioterapia neoadyuvante.

En 2016, Sasaki et al. propone otro método para predecir el pronóstico de estos pacientes, muy utilizado en trabajos posteriores. Se trata de la puntuación de carga tumoral, “*tumor burden score*”, o por sus siglas en inglés (TBS), que se define usando la distancia desde el origen de un plano cartesiano, incorporando al eje de las “X” el diámetro máximo y en el eje “Y” el número de metástasis. El TBS puede ser una herramienta precisa para predecir el impacto de la morfología de las metástasis en la supervivencia a largo plazo entre pacientes con resección de metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto⁽¹⁹⁾.

1.3. Tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto resecables:

Los pacientes con metástasis hepáticas representan individuos con una biología de cáncer menos favorable, por lo que la probabilidad de conseguir supervivencias a largo plazo es menor. La resección hepática es tradicionalmente el único tratamiento que puede conseguir supervivencias a largo plazo, que se estiman entre el 25 y el 40% a los 5 años⁽¹⁷⁾, y que pueden alcanzar hasta el 71% en algunas series, cuando se trata de metástasis resecables⁽⁶⁾. El manejo clásico de estos pacientes comprende resección quirúrgica del tumor primario, quimioterapia adyuvante y resección hepática a continuación⁽⁵⁾.

En cuanto al término reseccabilidad, hace referencia a los aspectos técnicos de conseguir resección R0, mientras se mantenga un remanente hepático suficiente, además de la biología del propio tumor, la extensión de la enfermedad y el riesgo de recurrencia⁽⁷⁾.

Las resecciones hepáticas no anatómicas no se asocian con recurrencias más altas que en las hepatectomías anatómicas. Asimismo, la importancia de los márgenes de resección en el resultado está en cuestión, aunque 1 cm se considera la meta a alcanzar, distancias menores se asocian también a bajas tasas de recurrencia⁽⁹⁾.

Un meta-análisis reciente demostró que una resección R0 con un margen de más de 1 cm se asociaba tanto a mayor supervivencia libre de enfermedad como a mayor supervivencia global, en comparación con resección R0 y menor distancia libre al margen quirúrgico, y el margen de resección mayor de 1 mm en comparación con menos de 1 mm se asociaba de forma significativa con un incremento en la supervivencia global. Estos hallazgos sugieren que la resección con márgenes libres ha de realizarse siempre que sea posible⁽⁸⁾.

Algunos investigadores creen que es la biología del tumor y no el abordaje quirúrgico, lo que determina el pronóstico. La supervivencia global prolongada observada en márgenes de menos de 1 mm no se debe a que el margen libre permita una mayor supervivencia, sino a que el margen libre es más fácil de alcanzar en pacientes con tumores con biología más favorable. La tasa de R0 y de supervivencia es mayor entre aquellos pacientes con metástasis con cápsula fibrosa. Asimismo, el estado de la mutación K-RAS también influye en el estado del margen de resección. Los márgenes libres sólo dan un beneficio en la supervivencia de los pacientes con fenotipo salvaje del oncogén K-RAS, y la amplitud del margen libre no es un factor pronóstico en aquellos pacientes con K-RAS mutado, en los que la supervivencia global con margen R0 es similar a aquella con márgenes microscópicamente positivos⁽⁸⁾. A este respecto, el beneficio de la quimioterapia se ha demostrado en varios estudios donde se usó de forma adyuvante, al prevenir la recurrencia independientemente del estado de los márgenes de resección. No obstante, en resumen se puede afirmar que un margen de más de 1 cm debe conseguirse siempre que sea posible. La resección hepática no debe excluirse si se prevén márgenes estrechos, ya que un margen libre submilimétrico puede también mejorar la supervivencia⁽⁸⁾.

En ocasiones puede evitarse la cirugía hepática, empleando por ejemplo técnicas ablativas, útil por ejemplo en pacientes frágiles con lesiones hepáticas bilobares, en ausencia de tumor primario conocido y sin síntomas gastrointestinales, donde se suele realizar también biopsia de las lesiones hepáticas, en lugar de endoscopia del tracto digestivo alto y bajo e intentando evitar biopsiar el hígado, como suele ser el proceder en caso de la aparición de una lesión única hepática en ausencia de primario conocido⁽⁹⁾. En general, se emplean técnicas ablativas en casos muy seleccionados, con metástasis hepáticas menores de 3 cm, con tumores localizados profundamente en el parénquima y en pacientes con puntuación alta en la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA en sus siglas en inglés) o comorbilidades cardio-pulmonares⁽⁸⁾.

En general, la cirugía de las metástasis hepáticas se realiza mediante laparotomía. Aunque el abordaje laparoscópico o robótico para resecciones menores permiten perioperatorios y resultados a largo plazo favorables. La cirugía asistida con robot favorece la resección en espacios estrechos o transecciones curvas, y es particularmente útil para manejar metástasis

localizadas en segmentos postero-superiores. En el caso de hepatectomías mayores y casos complejos hay un claro beneficio de la cirugía robótica frente a la laparoscópica⁽⁸⁾.

En ocasiones la cirugía hepática en dos tiempos es una opción terapéutica, fundamentalmente en pacientes con metástasis bilobares y enfermedad metastásica limitada al hígado. La tasa de supervivencia libre de enfermedad fue del 48 y 22% a los 3 y 5 años respectivamente, resultados comparables a los observados después de hepatectomía y cirugía de tumor primario en un solo tiempo.

Cabe reseñar de forma detallada el abordaje quirúrgico de los pacientes con cáncer de colon o recto y metástasis hepáticas sincrónicas. En estos casos se plantean tres estrategias distintas, a saber: 1) la previamente descrita y que definiremos como abordaje clásico, donde en un primer lugar se realiza resección del tumor primario, seguido de quimioterapia adyuvante entre 3 y 6 meses, y finalmente cirugía de las metástasis hepáticas. 2) Cirugía simultánea tanto hepática como intestinal, también conocido como abordaje combinado, acompañada bien de quimioterapia neoadyuvante o adyuvante. 3) La cirugía con resección hepática en primer lugar, conocida en la literatura como abordaje *"liver-first"*, que se realiza antes o después de administración de quimioterapia y con cirugía del tumor primario en último lugar⁽⁹⁾. El abordaje *"liver-first"* surge de la mano del empleo de quimioterapia neoadyuvante, que permite reducir los síntomas de los pacientes derivados del tumor primario. Existen estudios que defienden esta estrategia al sostener que es la enfermedad metastásica, y no el primario, quien da origen a más enfermedad metastásica. Esta afirmación es controvertida, ya que el tumor primario también puede producir agentes promotores de la angiogénesis en el parénquima hepático, favoreciendo más metástasis. En algunos casos de tumor de recto, en donde existe respuesta completa endoscópica y radiológica a la quimioterapia, se puede incluso evitar la cirugía pélvica⁽⁵⁾.

En 2018, datos pertenecientes a 1830 pacientes que vivieron en Reino Unido mostraron que los porcentajes de pacientes que recibieron el abordaje clásico, simultáneo o *"liver-first"* fueron 71,1%, 14,8% y 14,2%. Las principales ventajas del abordaje clásico son evitar las complicaciones derivadas del primario (obstrucción, sangrado, perforación...) y prevención de la progresión de la enfermedad. Por otro lado, las principales ventajas del abordaje *"liver-first"* son la posibilidad de tratar las metástasis antes de que sean irresecables, menor necesidad de remanente hepático y menores complicaciones relacionadas con la cirugía hepática. Así que, en la mayoría de los centros, los pacientes tratados con la vía *"liver-first"* tienen más metástasis, y además son mayores, en comparación con los pacientes con abordaje clásico, y el tumor primario no tiene obstrucción, sangrado o se comporta de forma asintomática. Un estudio de 623 pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto sincrónicas, de las cuales 377 fueron tratadas por la vía clásica y 246 mediante abordaje *"liver-first"*, reveló que los pacientes seleccionados para el abordaje clásico a menudo tenían tumores primarios estadiados como T4 (23 vs. 14%) y metástasis ganglionares (70 vs. 61%). El grupo *"liver-first"* tenía mayor TBS (4,1 vs. 3,6). Sin embargo, no hubo diferencias en la supervivencia a 5 años entre ambos grupos (54 vs. 49%)⁽⁸⁾.

Por otro lado cabe resaltar que la cirugía en varios tiempos tiene algunos inconvenientes. Para empezar, los pacientes necesitan una segunda cirugía, incrementando los costes y la estancia

hospitalaria. Además, la media de tiempo entre la primera y la segunda cirugía varía en 4, 7 y 8 meses para pacientes tratados mediante el abordaje clásico, y entre 2 y 9 meses en los tratados mediante el abordaje *"liver-first"*. Los defensores de la cirugía en varios tiempos sugieren que la progresión de las metástasis o del tumor primario tras la primera intervención es característica de tumores agresivos, así que permitir un periodo de tiempo para ver si hay progresión evita realizar resecciones que no aportarían beneficios⁽⁸⁾.

Aunque en la última década se han publicado trabajos en los que se sugería que la resección combinada del tumor primario y de las metástasis hepáticas producía un efecto negativo en la supervivencia a largo plazo⁽⁵⁾, varios estudios han demostrado que la resección simultánea puede llevarse a cabo de forma segura en pacientes seleccionados (menores de 70 años, resecciones hepáticas de no más de 3 segmentos, resección de colon, principalmente el derecho, y la ausencia de otras enfermedades graves). Un estudio de 1430 pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, sincrónicas, ha revelado que el procedimiento combinado es tan seguro como el abordaje en dos tiempos en casos complejos, y debería considerarse la primera estrategia dadas sus ventajas, tales como reducidos reingresos en los 30 días tras la intervención quirúrgica, recuperación temprana, menor estancia hospitalaria, menos costes y las mismas tasas de complicaciones y fístulas. Un estudio realizado por el equipo de Silberhammer también demostró que no había diferencias significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad entre la resección simultánea y la cirugía en varios tiempos, con una supervivencia al primer año del 90,5 y 92,6% respectivamente, y supervivencia a 5 años de 38,5 y 38,9% respectivamente. Por lo que se puede afirmar, en resumen, que la resección simultánea puede indicarse en pacientes seleccionados, ya que ofrece beneficios tanto para el paciente como para el sistema de salud⁽⁸⁾, y debería usarse el abordaje clásico o el *"liver-first"* en función de la agresividad del tumor primario o de las metástasis hepáticas.

Cady et al., en 1992, con una serie de 129 pacientes, recomendó no intentar cirugía si había más de 4 metástasis, debido a su pobre supervivencia. Sin embargo, este estudio fue promovido en un periodo con citotóxicos menos efectivos y peor calidad de pruebas de imagen⁽⁷⁾. De hecho, en 2015, un estudio de Viganò et al. mostró que la hepatectomía era también segura en pacientes seleccionados con 8 o más metástasis, aunque estos pacientes tenían una supervivencia global a 5 años menor (20,1 vs. 44,2%) y una supervivencia libre de enfermedad menor (13,6 vs. 28,7%) en comparación con pacientes con menos de 8 metástasis hepáticas⁽²⁰⁾.

Adam et al. en 2004, con un estudio de 131 pacientes con 4 o más metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, que recibieron quimioterapia neoadyuvante antes de la resección hepática, demostró que la supervivencia a 5 años fue del 37% para aquellos pacientes con respuesta a la quimioterapia y del 30% para aquellos pacientes con enfermedad estable en las pruebas de imagen. Sin embargo, aquellos pacientes en los que la enfermedad progresó tenían una supervivencia significativamente peor, del 8%. Este estudio concluyó que los pacientes en los que la enfermedad progresó a pesar del tratamiento quimioterápico neoadyuvante no debían ser intervenidos. No obstante, estos hallazgos no deben aplicarse a pacientes con enfermedad limitada al hígado y que reciban quimioterapia de primera línea, ya que muchos de los pacientes que conformaban la muestra presentaban además de 5 o más metástasis, enfermedad extrahepática y habían sido tratados con quimioterapia de segunda o tercera

línea. Otro estudio con una cohorte del MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) cuestionó estos resultados, ya que no encontró diferencias significativas en la supervivencia global en pacientes con respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable o en progresión, tras recibir quimioterapia neoadyuvante. Según ellos, la quimioterapia neoadyuvante no necesariamente selecciona pacientes a la hora de decidir si se operan; incluso si la enfermedad progresa durante el tratamiento, estos pacientes tienen la posibilidad de alcanzar supervivencias a largo plazo⁽⁷⁾.

La Organización Europea para el Estudio y Tratamiento del Cáncer (o por sus siglas en inglés EORTC), en su ensayo 40983 de Nordlinger et al., en 2008, sobre los resultados de la metastasectomía en pacientes con cáncer de colon o recto⁽¹⁵⁾, randomizó 364 pacientes con menos de 4 metástasis resecables con quimioterapia neoadyuvante en 6 ciclos quincenales y adyuvante en otros 6 ciclos (FOLFOX = leucovorin / 5-fluoracilo / oxaliplatino) frente a abordaje quirúrgico sólo. En dicho estudio se observó una tendencia hacia una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años en los pacientes que habían recibido quimioterapia, aunque no se demostró un aumento de la supervivencia global a pesar del empleo de FOLFOX perioperatorio⁽⁷⁾. Sin embargo, acontecieron más complicaciones postoperatorias reversibles en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante que en los que sólo recibieron cirugía. La diferencia absoluta en resultados entre las dos cohortes fue pequeña, y las curvas de supervivencia fueron prácticamente superponibles, sin encontrarse diferencias significativas⁽⁹⁾. Este estudio dejó entrever que los niveles elevados del antígeno carcinoembrionario podían ayudar a predecir una buena respuesta a la quimioterapia, sin embargo la utilidad antígeno carcinoembrionario continua en cuestión a día de hoy⁽⁹⁾.

Según los datos extraídos en el estudio de Smith et al., en el año 2015, los pacientes con enfermedad resecable debían recibir cirugía sólo⁽⁷⁾, entre otras cosas porque la quimioterapia neoadyuvante también tiene el potencial de incrementar la morbilidad de la resección hepática. Vauthey et al. demostraron que las tasas de dilatación sinusoidal y esteatohepatitis fueron del 19% para oxaliplatino y 20% para irinotecán, y el daño hepático resultante se asoció con un incremento de la mortalidad (6,5 vs. 1,6%). Además, los pacientes en el ensayo EORTC que recibieron quimioterapia neoadyuvante con FOLFOX tenían un incremento de la morbilidad⁽⁷⁾.

El estudio randomizado EPOC de la United Kingdom National Cancer Research Network para metástasis hepáticas resecables en pacientes con cáncer de colon o recto que analizó la adición de cetuximab a la quimioterapia neoadyuvante (en base a oxaliplatino y fluoropirimidinas) en pacientes con el oncogén K-RAS con fenotipo salvaje, mostró que la supervivencia libre de enfermedad era significativamente más corta en el grupo con quimioterapia sólo (14,1 vs. 20,5 meses). Así que, todavía no está claro si la terapia dirigida con cetuximab o bevacizumab debería ofrecerse con quimioterapia de forma preoperatoria en pacientes con metástasis resecables. Este hallazgo pone de manifiesto que las interacciones entre quimioterapia sistémica y los tratamientos biológicos son complejas y requieren más investigación^(8,9).

Los defensores de la quimioterapia neoadyuvante argumentan también que en caso de complicación postoperatoria podría retrasarse o incluso impedirse la posibilidad de dar quimioterapia adyuvante. Recientemente varios estudios han demostrado que la respuesta histológica de las metástasis tras quimioterapia neoadyuvante tiene un papel pronóstico, y de hecho, en un estudio multicéntrico de 171 pacientes con resección de las metástasis hepáticas

de cáncer de colon o recto tras quimioterapia neoadyuvante, la respuesta histológica era un predictor de la supervivencia libre de enfermedad⁽⁷⁾. Son varios los grupos que encuentran beneficios al empleo de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis resecables, por un lado aumenta la supervivencia en caso de metástasis hepáticas sincrónicas, los pacientes con respuesta parcial tienen mejores tasas de supervivencia que aquellos con enfermedad estable o en progresión, puede controlar la enfermedad sistémica, eliminar las micrometástasis e incluso reducir el tamaño de las lesiones hepáticas y del tumor primario⁽⁸⁾. Con la introducción de nuevos regímenes terapéuticos quimioterápicos y agentes biológicos, el papel actual de las características morfológicas tumorales, como el tamaño y el número de lesiones, en determinar el pronóstico de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto no está claro. Especialmente en la era de la quimioterapia moderna, con tasas de respuesta entre el 50 y el 80%, la morfología tumoral puede verse dramáticamente afectada por la quimiosensibilidad⁽¹⁹⁾.

Hasta un 65% de los pacientes con metastasectomía hepática curativa por metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto experimentarán recurrencia de las metástasis, con dos tercios de las metástasis en el remanente hepático. La supervivencia libre de enfermedad a los dos años es del 50%, con una tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años entre el 15 y el 35%. (2)

Tras la resección hepática inicial, la tasa de recurrencia de las metástasis se estima en un 56,7% con el remanente hepático como lugar de asiento más frecuente. Varios estudios han evaluado los resultados a largo plazo de las resecciones hepáticas repetidas. Un meta-análisis reciente mostró que en comparación con la resección hepática inicial, las repetidas tenían resultados postoperatorios y supervivencias a largo plazo equiparables. La supervivencia a 5 años fue mayor del 40%. Además, si se trataba de recaídas únicas, era tan efectivo como la cirugía inicial para metástasis únicas. Sin embargo, la reintervención para recaída múltiple era menos efectiva que en caso de recaída única⁽⁸⁾.

Entre un 23 y un 38% de los pacientes con cáncer de colon o recto desarrollarán enfermedad extrahepática. En estos casos las metástasis hepáticas pueden resecarse para conseguir una mayor supervivencia, no debiendo considerarse una contraindicación absoluta en pacientes seleccionados⁽⁸⁾.

1.4. Tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables de cáncer de colon o recto.

En primer lugar, hay que tener en cuenta que el término irresecable no está bien establecido. En 2013, Takahashi propone la siguiente definición: múltiples metástasis bilobares que requieren resección de más del 70% del hígado, con inadecuado remanente hepático funcional, tumores que invaden las 3 venas hepáticas, tumores que invaden tanto las ramas izquierdas como derechas de la arteria hepática o vena porta, y metástasis extrahepáticas que no sean pulmonares o peritoneales resecables⁽⁸⁾.

Sin embargo, aunque el tratamiento en casos con más de tres metástasis conduce a supervivencias bajas, sí hay posibilidad de alcanzar supervivencia a 5 años, por lo que el

número de lesiones no debería servir para excluir pacientes de la cirugía⁽²¹⁾. Está claro que sin cirugía, la supervivencia de los pacientes con metástasis irresecables de cáncer de colon o recto se mide en meses, aproximadamente entre 5 y 10 meses. De hecho, la supervivencia en pacientes que reciben cirugía es muy superior a la de aquellos en los que se administra únicamente quimioterapia⁽⁷⁾. En una serie de más de 1990 pacientes, la supervivencia media fue de 6,9 meses para aquellos pacientes con metástasis irresecables, y de 14,9 meses para aquellos con enfermedad resecable que no fue resecada. Sin embargo, si las metástasis se resecaron con márgenes negativos, la media de supervivencia eran 30 meses y 38% a 5 años^(7,21). Sin embargo, y a pesar de la alta tasa de recurrencia que sufren los pacientes con resecciones R1, actualmente y con los nuevos fármacos quimioterápicos más efectivos, esta afirmación ha de revisarse, ya que la supervivencia se va aproximando a la de los pacientes con resección R0, con hasta un 37% a 5 años, frente al 61% que alcanzan los pacientes con resecciones con márgenes microscópicos libres⁽²²⁾.

Aunque aproximadamente el 80% de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto son desafortunadamente irresecables en el momento del diagnóstico, innovaciones recientes en el tratamiento quimioterápico neoadyuvante permiten la resección hepática de estos pacientes, con supervivencias a 5 años entre el 33 y el 50%⁽²³⁾. Y es que la quimioterapia neoadyuvante puede convertir en resecables hasta un 16% de los pacientes con metástasis consideradas irresecables en un primer momento⁽⁶⁾.

Existen tres estrategias que permiten revertir la irresecabilidad de las metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto. Por un lado la embolización portal y resección en dos tiempos, el empleo de técnicas ablativas como la radiofrecuencia, destinada pacientes con comorbilidades importantes que desaconsejen la cirugía, incluso en el caso de metástasis resecables⁽⁴⁾. Y la que nos ocupa en este trabajo, la administración de quimioterapia neoadyuvante con posterior rescate quirúrgico tras haber comprobado la respuesta de las metástasis mediante pruebas de imagen, cuyo fundamento nace de la gran quimiosensibilidad del cáncer de colon o recto⁽⁵⁾.

Las principales indicaciones aceptadas de la embolización venosa portal y resección en dos tiempo son como adyuvante a la cirugía, y como terapia paliativa en caso de metástasis irresecables. Algunos investigadores creen que la embolización venosa portal debería usarse con reservas, ya que la embolización venosa portal en el caso de metástasis bilobares puede acelerar la progresión en el remanente hepático, por lo que es más recomendable como estrategia para incrementar el remanente hepático, ya que es un procedimiento mínimamente invasivo para pacientes que no necesitan resección hepática en dos tiempos; sin embargo, en pacientes que requieren cirugía en dos tiempos, sería de elección la ligadura venosa portal, ya que puede llevarse a cabo intraoperatoriamente, evitando el coste adicional que supone la embolización venosa portal. Esta estrategia que implica la asociación de hepatectomía y ligadura portal para hepatectomía en dos tiempos, o por sus siglas en inglés ALPPS supone la ligadura de una rama portal y sección del parénquima hepático a través de la línea de Cantlie, junto con resección de las metástasis del remanente hepático; para en un segundo tiempo extraer el hígado, una vez se haya alcanzado el volumen del remanente hepático deseado⁽⁸⁾.

En pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto consideradas irresecables en un principio, pueden conseguir disminuir el tamaño de las mismas con tratamiento quimioterápico, para alcanzar su resecabilidad. Se ha demostrado que estos pacientes tienen una supervivencia a 5 años del 33%, y del 23% a los 10 años, que es un poco menor que la de los pacientes con metástasis hepáticas consideradas resecables de inicio pero significativamente más alta que la de los pacientes sin cirugía⁽³⁾.

Esta estrategia ha recibido en la literatura el nombre de quimioterapia de conversión, y consiste en la reducción del estadiaje de las metástasis para completar posteriormente la resección. Sólo entre el 10 y el 20% de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto son candidatos a metastasectomía. Estudios retrospectivos y prospectivos sobre quimioterapia neoadyuvante han mostrado aumentar la resecabilidad de las metástasis entre un 10 y un 60%⁽⁷⁾.

Adam et al. investigaron en pacientes con metástasis irresecables tratados con quimioterapia neoadyuvante. Entre 1439 pacientes con cáncer de colon o recto y metástasis hepáticas tratados en un solo centro en 11 años (1988 – 1999). 1104 pacientes con enfermedad irresecable recibieron quimioterapia en este estudio y 335 con enfermedad resecable recibieron cirugía en un primer momento. 138 (12,5%) de los 1104 pacientes con lesiones hepáticas consideradas en un primer momento irresecables recibieron metastasectomía tras 10 ciclos de quimioterapia, sobre todo con FOLFOX. La supervivencia en este grupo fue 33 y 23% a los 5 y 10 años respectivamente. Aunque la supervivencia era menor frente a la de los pacientes en los que se hizo cirugía de inicio (que tenían supervivencias a 5 y 10 años del 48 y 30% respectivamente), los hallazgos mostraban el potencial de este abordaje⁽⁹⁾.

En términos generales la quimioterapia neoadyuvante, bien para disminuir la carga tumoral metastásica, o bien para conseguir la resecabilidad de las metástasis, se basa en la combinación de fluoropirimidinas, oxaliplatino (FOLFOX o CAPOX si usa capecitabina) e irinotecan (FOLFIRI). Al combinar los tres fármacos (FOLFOXIRI se alcanza una tasa de respuesta objetiva más alta y mayor tasa de metastasectomía secundaria, con un periodo libre de enfermedad y supervivencia global significativamente mejores⁽¹⁵⁾. En los primeros trabajos donde se analizaba el efecto de la quimioterapia neoadyuvante se lograba una tasa de resecabilidad del 23%, con menor supervivencia a largo plazo que la de los pacientes con metástasis inicialmente resecables. La asociación de 5 fluorouracilo, irinotecán y oxaliplatino (FOLFOXIRI) incrementó la tasa de respuesta hasta un 70,6%, permitiendo un 26,5% de resecciones R0 en pacientes con metástasis previamente irresecables. Los resultados mejoran al añadir al esquema terapéutico agentes biológicos. En caso de realizarse resecciones R1, la quimioterapia adyuvante es capaz de aproximar la supervivencia a los pacientes con resección R0⁽⁴⁾. Actualmente esta estrategia que combina citotóxicos clásicos con agentes biológicos, o también conocidos como terapia dirigida, ha mostrado beneficios clínicos en muchos estudios y una revisión sistemática reciente informó que la tasa de respuesta y las tasas de resecciones R0 fueron del 64 y 87% respectivamente⁽³⁾.

La adición de terapia dirigida a los citotóxicos ya mencionados puede emplearse en metástasis irresecables para disminuir el tamaño del tumor y conseguir una resección curativa. FOLFOX y FOLFIRI son las dos terapias estándar para metástasis irresecables. De acuerdo con datos recientes, aproximadamente 24-52% de pacientes con metástasis hepáticas irresecables de

cáncer de colon o recto pueden ser tratados gracias a terapia de conversión tras recibir una primera línea de tratamiento quimioterápico sistémico o quimioembolización arterial. Estos pacientes alcanzan supervivencias similares a aquellos con resecciones hepáticas de inicio si se logra realizar la cirugía, con una tasa de supervivencia a 5 años entre el 63 y el 76%. La combinación de FOLFOX o FOLFIRI con otros fármacos y terapia dirigida para las metástasis irresecables se ha probado en ensayos clínicos. Entre estos tratamientos combinados, los anti-EGFR como cetuximab y panitumumab, así como anti-VEGFR como bevacizumab, son los que mayor tasa de respuesta han demostrado. A este respecto es importante conocer el estado del oncogén K-RAS, ya que, cuando mutado, predispone a empeorar la supervivencia global y de tiempo libre de enfermedad, posiblemente por peor biología del tumor. El estado del oncogén K-RAS es un importante predictor de la respuesta a los tratamientos. En pacientes con fenotipo salvaje del oncogén K-RAS, el uso de anti-EGFR o anti-VEGFR combinado con FOLFOX o FOLFIRI mejora la tasa de respuesta, la supervivencia global y el periodo libre de enfermedad. Los pacientes con mutación en K-RAS, en un ensayo clínico randomizado, mostraron no haber diferencias en supervivencia global al añadir cetuximab o bevacizumab a la quimioterapia. Recientemente, un interesante descubrimiento de varios investigadores fue que el tumor primario, o más bien su localización, se asociaba con los resultados oncológicos. Los primarios del lado derecho tenían peor pronóstico que los del lado izquierdo. Así que cetuximab y panitumumab sólo se recomiendan en tumores del lado izquierdo con K-RAS de fenotipo salvaje (en pacientes con metástasis hepáticas). Tras la resección de las metástasis que responden al tratamiento neoadyuvante, la quimioterapia adyuvante debe darse para prevenir la recurrencia^(8,15).

Es importante una duración corta de la primera línea de quimioterapia. El tratamiento preoperatorio para conseguir la reseabilidad de las metástasis hepáticas debe ser tan corto como sea posible. Ya que, cuantos más ciclos se dan antes de la cirugía, mayor toxicidad hepática habrá y menos ciclos se podrán dar después. Cuando la resección R0 es posible, la quimioterapia neoadyuvante debe considerarse 4 meses antes de la intervención y 3 meses de quimioterapia adyuvante. Si la resección R0 no es posible, entonces debe contemplarse la posibilidad de combinar quimioterapia neoadyuvante con FOLFOX o FOLFIRI más terapia dirigida a EGFR o VEGFR⁽¹⁵⁾. Sabemos que un tratamiento de quimioterapia prolongado puede producir el “hígado azul” en relación al oxaliplatino; o “hígado amarillo” (esteatohepatitis) en relación a irinotecán. Estos hígados están expuestos a mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Se recomienda que el periodo óptimo para la valoración de la respuesta a la quimioterapia sean 2 meses. Cuando hay una posibilidad de reseabilidad, al menos deben darse 4 meses de quimioterapia de primera línea, y si en este tiempo se produce progresión o estabilización de la enfermedad, hay que considerar una segunda línea de tratamiento. La cirugía debe evitarse en caso de progresión de la enfermedad ya que el beneficio de estos pacientes en supervivencia tras resección es mucho menor que en pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable, de hecho, el *“Liver Met Survey International Registry”* muestra que en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto con resección hepática, la supervivencia a 5 y 10 años es de 42 y 25% respectivamente, y que la de los pacientes operados pero sin resección es del 9%⁽³⁾.

En resumen, durante las últimas dos décadas la quimioterapia ha hecho grandes progresos. Antes de 1990, 5 fluorouracilo era la única opción para las metástasis hepáticas. Entre 1990 y 2000, oxaliplatino e irinotecán estuvieron disponibles y se desarrollaron dos terapias estándar (FOLFOX = 5 fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino) y FOLFIRI (5 fluorouracilo, leucovorin, irinotecan). Recientemente se incorporó la combinación de 3 citotóxicos, FOLFOXIRI, lo que ha conseguido mejorar la respuesta y aumentar la tasa de resecabilidad. La adición de terapia dirigida, como anti-EGFR o anti-VEGF, ha aumentado la tasa de respuesta (> 50%) y la supervivencia a largo plazo (30 meses). Con respecto a la elección de la terapia dirigida, los tumores con mutaciones en el oncogén K-RAS deberían tratarse con anti-VEGF, mientras que quienes poseen el fenotipo salvaje del K-RAS deberían tratarse con anti-EGFR⁽³⁾.

Para aquellos pacientes en los que no existe respuesta a la terapia sistémica, la quimioterapia intra-arterial puede proporcionar una mejor tasa de respuesta y buena tasa de supervivencia, aunque sin repercusión en la supervivencia global. Además, recientemente, la eficacia de la inmunoterapia en varios tipos de cáncer sugiere que en el futuro se emplee para pacientes con metástasis hepáticas^(3,5).

A pesar de los avances en cirugía, muchos pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto todavía son considerados irresecables. Para estos pacientes, hoy, puede considerarse el trasplante hepático. En el pasado, el trasplante hepático estaba contraindicado en estos pacientes, dada la escasez de donantes y la baja supervivencia a largo plazo. La supervivencia en 1 y 5 años tras trasplante hepático por metástasis hepáticas llevado a cabo en 1995 fue del 62 y 18% respectivamente, y la mortalidad perioperatoria tras el trasplante era del 30%^(3,24). Entre 2013 y 2015, un grupo de Oslo publicó sus resultados con una supervivencia a 5 años tras el trasplante para las metástasis no resecables del 60%, con un incremento notable de la supervivencia global en comparación con la quimioterapia⁽²⁵⁾. Hoy, un estudio multicéntrico, randomizado, comparando el trasplante hepático con la quimioterapia, llevado a cabo en 17 hospitales franceses y 8 europeos, para aclarar el papel del trasplante hepático para las metástasis hepáticas no resecables^(3,26).

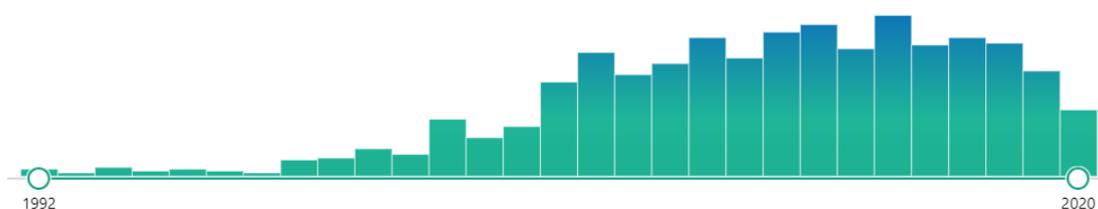
El trasplante puede ser considerado como la solución definitiva y está ganando adeptos para el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto. En las últimas dos décadas, con grandes avances técnicos en cirugía y quimioterapia, el pronóstico de los pacientes seleccionados en los que se hizo trasplante ha mejorado, con supervivencias a 5 años de más del 50%, comparable a la quimioterapia y otros tratamientos para metástasis irresecables. La supervivencia libre de enfermedad a largo plazo también se puede conseguir con el trasplante, pero sigue siendo controvertido en metástasis irresecables.

2. Tratamiento quimioterápico de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.

2.1. Evolución de la quimioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.

La Fig. 1 muestra la evolución de las publicaciones registradas en PUBMED sobre el tratamiento neoadyuvante para el manejo de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto. A partir del año 2000 se ve un incremento en el número de publicaciones de la mano de un cambio en el manejo de este tipo de pacientes, que empezaron a ser tratados con intención curativa gracias a la llamada quimioterapia de conversión, la cual posibilitaba que en muchos casos anteriormente tratados momento con carácter paliativo, contemplaran la posibilidad de realizar un rescate quirúrgico en un segundo tiempo. Se puede apreciar también un cambio de tendencia en los últimos años, con un descenso en el número de artículos. Sin duda la situación actual como consecuencia de la pandemia producida por la COVID 19 ha influido en esta disminución de actividad científica enfocada al asunto que nos atañe, pero no se puede pasar por alto la relevancia que empieza a tener, por lo menos a priori, el trasplante hepático para el tratamiento de la enfermedad metastásica hepática en pacientes con cáncer de colon o recto, encabezado por el Dr. René Adam, y su estudio multicéntrico liderado por el Hospital Paul-Brousse.

Fig. 1 – Publicaciones sobre quimioterapia neoadyuvante en metástasis hepáticas de CCR



La resección hepática es el único tratamiento disponible que permite supervivencias a largo plazo, de entre el 30 y el 40% a los 5 años. Sin embargo, la resecabilidad de las metástasis en el momento del diagnóstico es baja, en torno al 10-20%, por lo que son pocos los pacientes que se benefician del tratamiento quirúrgico de inicio. Hasta principios del 2000 los pacientes considerados como no resecables eran tratados con quimioterapia paliativa⁽²⁷⁻²⁹⁾. Las pirimidinas fluoradas antimetabolitos, especialmente el 5 fluorouracilo, han sido la piedra angular de la quimioterapia sistémica para cáncer de colon o recto durante los últimos 50

años. La mejor forma de administrar 5 fluorouracilo es como bolo intravenoso e infusión continua durante 48h, en combinación con el bio-modulador leucovorin administrado como bolo intravenoso. De forma bimensual, se administraban en solitario leucovorin y 5 fluorouracilo en los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto de forma paliativa, con tasas de respuesta del 20-30% y una supervivencia global media de 10-15 meses. Otra forma de administración del 5 fluorouracilo era mediante infusión arterial hepática, lo que incrementaba la tasa de respuesta hasta un 50%, aunque se asociaba a mayor toxicidad y una tasa de complicaciones más alta, sin diferencias significativas en la supervivencia global⁽²⁹⁾. La adición de irinotecan o bien oxaliplatino, lo que se conoce como FOLFIRI y FOLFOX respectivamente, duplicó la tasa de respuesta hasta un 39-49% en los regímenes que incluían irinotecan y 51-53% en los que incluían oxaliplatino⁽³⁰⁾, y la supervivencia global media por encima de los 20 meses⁽³¹⁻³⁵⁾, como demostraron en 2008 Grothey et al., en un meta-análisis donde analizaban el impacto que tenía el uso de múltiples agentes citotóxicos en la supervivencia de los pacientes con metástasis de cáncer de colon o recto. Analizaron el porcentaje de pacientes que recibieron cualquier tratamiento de segunda línea y el porcentaje de pacientes que fueron tratados con los tres fármacos de elección combinados, que incluían 5 fluorouracilo, leucovorin y, o bien irinotecan, o bien oxaliplatino. Los pacientes que fueron tratados mediante la combinación de citotóxicos como primera línea tenían un incremento sustancial en la supervivencia media de hasta 5,73 meses, con diferencias significativas ($p=0,0008$)⁽³⁰⁾. La mejora en la eficacia de la quimioterapia no sólo permitió incrementar la supervivencia de los pacientes considerados paliativos, sino que además ofreció la posibilidad de curar pacientes con enfermedad considerada en un principio como no resecable, con cirugía, una vez que las metástasis habían respondido al tratamiento con citotóxicos^(27,28). Además, este incremento asociado a la aparición de nuevos fármacos contribuyó a una nueva percepción de esta enfermedad, con una tendencia a la cronificación en vez de considerarse como una enfermedad aguda.

Se ha intentado discernir que combinación terapéutica es más ventajosa, si bien FOLFIRI o FOLFOX. Un estudio de Tournigand et al. evaluó el impacto en la supervivencia global de dos grupos en función de si recibían quimioterapia en base a oxaliplatino o irinotecan, sin poderse detectar diferencias significativas. Otros estudios trataron de añadir otros citotóxicos al triplete de elección. Por ejemplo, el ensayo CAIRO analizó los resultados del empleo de capecitabina, irinotecan y oxaliplatino, sin resultar en una clara superioridad frente a FOLFIRI o FOLFOX⁽³⁰⁾.

La quimioembolización arterial también ha sido empleada como medio para administrar grandes dosis de citotóxicos a las metástasis, y así incrementar la supervivencia, en base a la idea de que las metástasis hepáticas son perfundidas principalmente a través de las arterias hepáticas y que la mayoría de los fármacos son depurados a su primer paso por el hígado, lo que conseguiría minimizar la toxicidad. De hecho varios estudios han demostrado que en combinación con quimioterapia sistémica consiguen tasas de respuesta mayores y supervivencias medias más largas, al compararlo con los tratamientos con FOLFOX y FOLFIRI en solitario.

La quimioterapia ha mantenido un uso fundamentalmente paliativo, tanto para pacientes no candidatos a cirugía, como a aquellos sometidos a cirugía, y en los que no se conseguían

resecciones R0, de forma adyuvante. El empleo de la quimioterapia adyuvante también ha sido empleado en pacientes con resecciones R0, aunque son pocos los estudios que profundizan en sus resultados⁽³⁶⁾.

Actualmente, la quimioterapia preoperatoria puede ser considerada en dos situaciones: 1) en pacientes con metástasis hepáticas no resecables con el objetivo de permitir una resección completa al reducir su tamaño, lo que se conoce como terapia de conversión. 2) En pacientes con metástasis resecables con el objetivo de mejorar la supervivencia a largo plazo al reducir la recaída post-operatoria⁽³⁶⁾.

2.2. Quimioterapia de conversión.

La cirugía continua siendo el tratamiento de elección para los pacientes con metástasis resecables, sin embargo la mayoría de los pacientes (80-90%) no son candidatos a resección hepática, bien sea por la localización, tamaño o número de las metástasis, o bien por conservar un remanente hepático insuficiente, o por presentar enfermedad extrahepática no resecable. Estos pacientes recibían quimioterapia paliativa con el fin de aliviar y controlar los síntomas, mejorando su calidad de vida y supervivencia. Con la aparición del irinotecan y oxaliplatino, y el aumento de las tasas de respuesta, se empezó a utilizar la quimioterapia, a priori paliativa para pacientes con metástasis irresecables de cáncer de colon o recto, para permitir la resecabilidad de las lesiones en un segundo tiempo^(28,29,31).

La resección quirúrgica de las metástasis es el único tratamiento que puede procurar la curación de los pacientes con metástasis hepáticas. A pesar de la extensión del cáncer, la resección quirúrgica de las metástasis procura una esperanza de cura en pacientes seleccionados⁽³⁵⁾. De modo que el punto crítico de corte para el análisis de los efectos de la quimioterapia neoadyuvante es la consecución de resecciones R0^(30,37).

Incluso cuando se consigue una respuesta clínica completa tras la administración de quimioterapia, los hallazgos anatomopatológicos no son equiparables, lo que no evita por tanto la necesidad de cirugía para conseguir la curación de los pacientes⁽³⁰⁾.

Actualmente no existe una definición establecida para el término resecable. Incluso entre cirujanos hepáticos experimentados, las opiniones clínicas pueden diferir debido a diversos factores. De hecho, la experiencia quirúrgica o la habilidad deben considerarse a la hora de discutir la resecabilidad de una lesión. Incluso pacientes con enfermedad extrahepática, en determinadas circunstancias, pueden ser candidatos a resección⁽³⁸⁾.

En el pasado, la resección de las metástasis hepáticas era una contraindicación en pacientes con 4 o más metástasis, enfermedad extrahepática o bien con márgenes de resección menores a 1 cm. Estudios realizados en la última década, sin embargo, demostraron que pacientes con estas características pueden conseguir supervivencias a largo plazo tras la resección hepática, por lo que estos factores deberían excluirse a la hora de considerar la realización de resección hepática. En 2012, un grupo de consenso configuró nuevas guías para definir la no resecabilidad de los pacientes con enfermedad extrahepática no resecable. Estos criterios incluían pacientes con tumores que ocupaban más del 70% del hígado o al menos 6

segmentos hepáticos. Otro grupo de consenso propuso que debería establecerse una definición precisa para el término resecable, que debería centrarse en el remanente hepático, en vez de en el volumen extirpado. Se propusieron tres criterios específicos de resecabilidad: 1) la posibilidad de preservar dos segmentos hepáticos contiguos, 2) preservación del flujo sanguíneo tanto de entrada como de salida y drenaje biliar, 3) la capacidad de preservar un remanente hepático adecuado, por lo menos más del 20% en un hígado sano⁽³⁹⁾. Otros criterios clásicamente utilizados para detectar pacientes con mal pronóstico, como por ejemplo características clínicopatológicas, tales como la edad, el género, el ASA, la localización del tumor primario o los niveles de CEA, así como el estadio del tumor primario, no se asocian al pronóstico de la enfermedad en pacientes con metástasis hepáticas según los diversos estudios realizados en los últimos años⁽⁴⁰⁾.

La lógica para considerar el uso de quimioterapia neoadyuvante es tratar la enfermedad microscópica extra-hepática, para facilitar la resección hepática, para valorar la agresividad de la biología del tumor al analizar el modo en que éste responde a la quimioterapia y evitar así cirugías innecesarias y para ayudar a decidir si debe emplearse tras la resección quimioterapia adyuvante. La terapia de conversión es por definición, dada a esos pacientes con metástasis hepáticas no resecables o de resecabilidad límite, con el objetivo de reducir su tamaño para permitir su resección en un segundo tiempo⁽³¹⁾.

La quimioterapia de conversión constituye lo que se ha bautizado como “*abordaje onco-quirúrgico*”, que ha mostrado beneficios clínicos en muchos estudios en los últimos 25 años, con una tasa de conversión de más del 30%⁽³⁶⁾.

La primera vez que se publican los resultados derivados de dicho abordaje se produce en 1996 de la mano de Bismuth et al., donde afirmaron que la resección hepática puede ser conseguida en pacientes con metástasis consideradas irresecables con la ayuda de quimioterapia, con beneficios en la supervivencia comparables a los obtenidos con resección hepática de inicio, de hasta el 40% a los 5 años. En sus resultados se sugería una estrategia terapéutica multimodal, incluyendo hepatectomías repetidas y cirugía extrahepática⁽⁴²⁾.

Uno de los firmantes de este artículo, René Adam, publica en 2004 un estudio sobre este abordaje en series largas de pacientes con metástasis consideradas irresecables de inicio que habían sido tratados con quimioterapia sistémica con el objetivo de reducir el estadiaje de la carga tumoral. Entre 1439 pacientes con cáncer de colon o recto, tratados en un único centro durante 11 años, entre 1988 y 1999, 1104 pacientes con metástasis irresecables fueron tratados con quimioterapia en este estudio y 335 pacientes con metástasis resecables recibieron desde un primer momento cirugía. 138 (12,5%) de los 1104 pacientes con lesiones hepáticas que fueron considerados inicialmente no resecables, pudieron ser operados en un segundo tiempo tras una media de 10 ciclos de quimioterapia, predominantemente con FOLFOX. La supervivencia en este grupo fue del 33 y 25% a los 5 y 10 años respectivamente. Aunque estas cifras de supervivencia son menores que las de los pacientes seleccionados para cirugía desde un primer momento (con supervivencias del 48 y 30% a los 5 y 10 años respectivamente, y tasas de recurrencia mayores⁽⁴³⁾), los hallazgos demuestran en el potencial de esta estrategia⁽²⁷⁾.

Posteriormente se analizaron los resultados de administrar FOLFIRI de forma neoadyuvante, permitiendo la resección hepática en un 35,7% de los casos con metástasis consideradas en un

principio irresecables. En estos pacientes, el riesgo operatorio y la supervivencia no fueron diferentes de los valores observados en pacientes con metástasis consideradas resecables desde un primer momento, aunque la supervivencia libre de enfermedad fue baja y la tasa de recurrencia fue mayor⁽²⁹⁾.

Posteriormente se llevó a cabo una revisión sistemática que demostró que la tasa de respuesta y de resecciones R0 fueron del 64 y 87% respectivamente en pacientes con metástasis irresecables que recibieron quimioterapia conversión; con una morbilidad y mortalidad bajas, y una supervivencia aceptable, que podía superar el 40% a los 5 años^(44,45). Otra revisión sistemática en 2016 informó que la tasa de resección curativa con quimioterapia de conversión era del 22,5%, con una tasa de supervivencia a 5 años tras hepatectomía de entre el 33 y el 50%, con una media de supervivencia de 45 meses⁽⁴⁶⁾.

La tasa de recurrencia en pacientes operados por metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto es de entre un 60 y 80%, y la recurrencia temprana asociada a fallecimiento prematuro, sucede en un 10-15% de los pacientes incluso aunque hayan respondido a quimioterapia⁽⁴⁷⁾. Así que estos hallazgos sugieren que la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía tras haber recibido quimioterapia de conversión en los que se consiguió una resección R0 no son curados por regla general, a pesar del beneficio obtenido en términos de supervivencia. Este descubrimiento apoya el hecho de que las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto deberían tratarse como una enfermedad crónica en algunos casos. Además, los datos también sugieren que los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto no resecables que después de recibir quimioterapia de conversión consiguen ser tratados quirúrgicamente tienen un pronóstico similar al de aquellos pacientes con metástasis consideradas resecables de inicio, como mostró originalmente Adam et al.⁽⁴³⁾.

2.3. Valor pronóstico de la respuesta a quimioterapia.

La respuesta a la quimioterapia ha significado también un punto de apoyo para el abordaje clínico de los pacientes, ayudando a identificar a aquellos individuos con mal pronóstico, en los que evitar la realización de cirugías innecesarias.

En los últimos 20 años han sido muchos los análisis multivariantes que trataban de identificar estos factores pronósticos. Los primeros, como por ejemplo el llevado a cabo por Adam et al. en 2004, identificaba 4 factores preoperatorios que empeoraban la supervivencia, a saber: origen del tumor primario en el recto, tener 3 o más metástasis, tamaño de las metástasis mayor a 10 cm y CA19-9 mayor de 100 UI/L; excluyéndose por tanto la respuesta al tratamiento quimioterápico⁽²⁷⁾. Más recientemente, en 2016, basados en los datos del modelo de Cox multivariable, se identificaron 5 variables como factores pronósticos independientes, con lo que se configuró un nomograma asignando una puntuación a dichos factores, a saber: tumor primario con ganglios positivos 5 puntos, número de metástasis hepáticas mayor de seis 7 puntos, CA19-9 por encima de 37 U/mL 10 puntos, la presencia de enfermedad extrahepática 4 puntos y progresión de la enfermedad durante la administración de la primera línea de quimioterapia 9 puntos⁽⁴⁶⁾.

Por regla general, se acepta que la presencia de progresión durante el tratamiento neoadyuvante se asocia con peor pronóstico en comparación con aquellos pacientes con

respuesta a la quimioterapia, aunque algún estudio indique que no existe asociación alguna. Allen et al. informaron que, entre aquellos pacientes que recibían quimioterapia preoperatoria, los que presentaban enfermedad estable o con respuesta parcial tenían una mejor supervivencia en comparación con aquellos pacientes con progresión de la enfermedad. Del mismo modo, Adam et al. informaron que aquellos pacientes con 4 o más metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto con progresión del tumor durante el tratamiento neoadyuvante tenían una peor supervivencia en comparación con aquellos que tenían respuesta a la quimioterapia o en los que la enfermedad permanecía estable. Por otro lado, Neumann et al. informaron que no existía asociación alguna entre la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia a largo plazo⁽⁴⁰⁾.

Un periodo de recuperación es normalmente permitido entre la finalización del tratamiento quimioterápico neoadyuvante y la resección de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, ya que la quimioterapia puede causar hepatotoxicidad significativa. El periodo óptimo de recuperación tras quimioterapia no ha sido definido, pero cuatro semanas es la cifra recomendada, en base a estudios sobre la recuperación del aclaramiento hepático con verde de indocianina. En dicho intervalo la progresión de la enfermedad puede tener lugar. La variación de tamaño tumoral tras la finalización del tratamiento quimioterápico es variable y puede ser rápida, especialmente en pacientes que inicialmente respondieron al tratamiento. El significado pronóstico de este comportamiento es controvertido. Por ejemplo, hay estudios datados en 2016 donde se afirma que la supervivencia libre de enfermedad queda determinada por el comportamiento del tumor durante el tratamiento y no por la variación de su tamaño después de la finalización de la quimioterapia neoadyuvante, por lo que no debería considerarse un factor negativo a la hora de determinar la actitud a seguir en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto. Quienes justifican esta afirmación sostienen que el incremento de tamaño de las metástasis tras la finalización del tratamiento neoadyuvante representa una inflamación de las lesiones, en vez de un crecimiento de células tumorales viables, y que dicho crecimiento es en realidad un reflejo de la muerte celular que acontece en el seno de las metástasis. Sin embargo, otro estudio reciente, de 2018, analiza el impacto que tiene la progresión de la enfermedad en las primeras 8 semanas tras el fin de la quimioterapia, lo que sucedió en el 15% de los pacientes, mostrando una escasa o nula posibilidad de controlar la enfermedad mediante cirugía, con supervivencias a los 2 años del 0%^(47,48). Todo esto sugiere que las interacciones de los agentes quimioterápicos son complejas, que existen mecanismos de respuesta de las células que conforman el parénquima tumoral, y que son precisos más estudios para tratar de determinar las bases moleculares que expliquen la diversidad en los resultados que ofrecen dichos estudios.

2.4. Terapia dirigida.

En el año 2007 comienza a extenderse la combinación de los citotóxicos clásicos con anticuerpos monoclonales para el tratamiento de las metástasis hepáticas irresecables de cáncer de colon o recto; en concreto se realizan varios estudios que analizan el empleo de cetuximab.

Cetuximab es una inmunoglobulina G1 monoclonal que está dirigida específicamente al receptor del factor de crecimiento endotelial, o por sus siglas en inglés EGFR, con una afinidad alta, inhibiendo competitivamente los ligandos endógenos del receptor, y por ende desactivando la cascada de señales intracelulares que se desencadenan. Al unirse a los receptores de la célula tumoral inicia citotoxicidad secundaria a la ausencia de las funciones que de su activación resultan⁽⁴⁹⁾. La respuesta a cetuximab está condicionada por la biología de las metástasis hepáticas del paciente, en concreto, por el estado del oncogén K-RAS. Dicho gen produce una proteína homónima K-RAS (*que proviene de sarcoma murino de Kirsten*), que participa en las vías de señalización celular derivadas de la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico, implicadas en el crecimiento, la maduración y la muerte de las células. La forma natural inalterada del gen se llama K-RAS salvaje. Las formas mutadas del gen K-RAS, comúnmente en los codones 12 y 13, que causan la activación permanente de esta cascada de señales⁽⁵⁰⁾, se encuentran en algunos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón de células no pequeñas, el cáncer de colon o recto, y el cáncer de páncreas. Otros genes del EGFR son el BRAF y NRAS, cuya mutación predice una ausencia de beneficio al emplear cetuximab en estudios con pacientes con enfermedad avanzada. En ocasiones se asocia al uso de cetuximab una supervivencia libre de enfermedad más reducida. Es posible que dichas mutaciones aparezcan después del tratamiento con cetuximab, o bien que la inhibición del EGFR dé como resultado la activación de vías de señalización paralelas como las del receptor tirosin-quinasa MET⁽⁵¹⁾.

Los estudios OPUS y CAIRO2 concluyeron que la administración de agentes terapéuticos dirigidos frente al EGFR debía evitarse en aquellos tumores con mutaciones en el oncogén K-RAS, al haberse demostrado una menor supervivencia libre de enfermedad^(28,49,52,53). El estudio CRYSTAL comparó el tratamiento con FOLFIRI en solitario, frente a FOLFIRI con cetuximab en pacientes con tumores portadores de los oncogenes K-RAS y BRAF en su forma salvaje, concluyendo un beneficio en la supervivencia global en el grupo que añadía el anticuerpo monoclonal (25,1 frente a 21, meses)^(31,54).

Pacientes en los que el oncogén K-RAS presenta la forma salvaje tienen un incremento relevante en la tasa de respuesta tras administración de cetuximab junto a FOLFOX, y una disminución del riesgo de progresión de la enfermedad, al compararlo con pacientes que reciben únicamente FOLFOX^(49,55), aunque no está claramente establecida la mejora en la supervivencia⁽²⁸⁾. También se demostró que el tratamiento inicial de las metástasis hepáticas no resecables de cáncer de colon o recto con una combinación de cetuximab y FOLFIRI, en comparación con FOLFIRI en solitario, reduce el riesgo de progresión de la enfermedad un 15% (HR 0,85; P=0,048). La suma de cetuximab a FOLFIRI también incrementó la tasa de respuesta en casi un 10%, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos en lo referente a supervivencia global⁽⁵⁶⁾. En resumen, cetuximab añadido a oxaliplatino o irinotecan parece incrementar la tasa de respuesta hasta un 68%⁽³⁹⁾.

Estos datos demuestran que cetuximab en combinación con la quimioterapia convencional es capaz de conseguir una tasa elevada de resecciones R0 en pacientes con metástasis irresecables de cáncer de colon o recto y forma salvaje del oncogén K-RAS. El estudio chino BELIEF valoró el impacto de la adición de cetuximab a FOLFOX o FOLFIRI en pacientes con metástasis irresecables en comparación con quimioterapia en solitario. La tasa de resección R0 se elevó significativamente en el grupo con oncogén K-RAS y fenotipo salvaje hasta un 25,7% frente a un 7,4% del grupo con quimioterapia solo ($p < 0,01$), también se incrementaron de

forma significativa tanto la supervivencia global (30,9 frente a 21 meses, $p = 0,013$) y la supervivencia libre de enfermedad (10,2 frente a 5,8 meses, $p = 0,004$). Estos hallazgos fueron refrendados nuevamente por los estudios EREBUS y ERBITAG^(37,38).

El nuevo ensayo controlado randomizado, EPOC, para metástasis hepáticas resecables de cáncer de colon o recto mostró que la supervivencia libre de enfermedad era significativamente más corta en el grupo con quimioterapia en base a oxaliplatino + cetuximab que en el grupo con quimioterapia sólo. La adición de cetuximab a la quimioterapia basada en oxaliplatino antes de cirugía para metástasis hepáticas resecables de cáncer de colon o recto en pacientes con el oncogén K-RAS en su forma salvaje resultó en una supervivencia libre de enfermedad menor, lo que condujo a la finalización anticipada del estudio. Posibles explicaciones a este resultado inesperado son las interacciones entre cetuximab y la quimioterapia, otras mutaciones del oncogén EGFR que inhiben dicho receptor, aumento de otras cascadas de señales. Se sospecha que la interacción entre el oxaliplatino y el cetuximab es potencialmente negativa ya que cetuximab puede proteger frente a los efectos del platino. A favor de esta teoría el hecho de que los regímenes quimioterápicos basados en irinotecan en combinación con cetuximab son positivos. En este momento, el uso de cetuximab en este tipo de pacientes está desrecomendado fuera de ensayos clínicos, a la espera de nuevos estudios que analicen las bases moleculares de esta interacción inesperada^(51,57).

La Sociedad Europea para la Oncología Médica, o por sus siglas en inglés ESMO, aporta una guía que aconseja el uso de cetuximab o panitumumab (anti-EGFR) para el tratamiento neoadyuvante de conversión en metástasis irresecables con oncogén K-RAS en su forma salvaje, a pesar de que existen pocos estudios que hayan analizado el uso de panitumumab en metástasis hepáticas no resecables⁽³⁸⁾.

Otro agente biológico, el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento endotelial, ha producido una mejora significativa en la supervivencia y tasa de respuesta en los pacientes con cáncer de colon o recto metastásico, en combinación con citotóxicos clásicos^(30,31). En concreto, un estudio randomizado demostró una tasa de respuesta de hasta un 80%⁽³⁹⁾.

El estudio alemán FIRE-3 comparó el uso de FOLFIRI con cetuximab frente a FOLFIRI con bevacizumab, analizando en primer lugar la respuesta radiológica, sin encontrar diferencias significativas. La supervivencia libre de enfermedad fue también similar en los dos grupos, sin embargo, la supervivencia global fue significativamente mayor en el grupo con FOLFIRI más cetuximab⁽⁵⁷⁾. Hay estudios que confirman que existe una mayor tasa de resecciones R0 con el uso de FOLFIRINOX frente a FOLFOX o FOLFIRI, y con mejores resultados al añadir cetuximab frente a bevacizumab, también cuando esté presente el oncogén K-RAS en su forma salvaje^(38,57).

En el ensayo CALGB/SWOG 80405, que compara la respuesta a bevacizumab frente a cetuximab, el grupo con K-RAS en su forma salvaje, aunque los resultados a largo plazo son similares tanto en los pacientes tratados con quimioterapia y bevacizumab como los tratados con quimioterapia y cetuximab, se consiguieron un mayor número de resecciones R0 en el grupo que recibió cetuximab, lo que sugiere que sería beneficioso el uso de cetuximab en vez de bevacizumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI siempre y cuando los pacientes posean la forma salvaje del oncogén K-RAS⁽³⁸⁾.

2.5. Efectos adversos de la quimioterapia.

La toxicidad asociada a la quimioterapia neoadyuvante previa a la resección hepática de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto puede resultar en un incremento de la morbilidad y mortalidad perioperatoria. La toxicidad hepática asociada a la quimioterapia sistémica moderna incluye esteatosis, fibrosis portal, alteraciones sinusoidales, peliosis hepática y necrosis hemorrágica centrolobulillar^(31,58,59). Los regímenes basados en oxaliplatino se asocian con un riesgo alto de lesiones vasculares y ectasia sinusoidal, mientras que los regímenes basados en irinotecan se asocian con un riesgo alto de esteatosis y esteatohepatitis. Las fluoropirimidinas se han asociado con esteatosis hepática. La combinación de los tres tipos de fármacos, FOLFOXIRI, no parece incrementar la toxicidad hepática más de lo que lo haría cada uno de estos agentes por separado. La mielosupresión, náuseas, vómitos, diarrea y neuropatía periférica son toxicidades sistémicas comúnmente asociadas a FOLFIRI o FOLFOX⁽³¹⁾.

Existe evidencia contradictoria en cuanto al empeoramiento de la regeneración hepática tras resección de las metástasis, con el uso de cetuximab, bevacizumab o panitumumab. Bevacizumab parece ser seguro cuando se combina con quimioterapia sistémica previa a la resección hepática, y puede de hecho disminuir el daño sinusoidal asociado con oxaliplatino. Por otro lado, el empleo de bevacizumab se asocia con dificultad para la cicatrización, sangrado arterial y venoso, trombosis, hipertensión arterial y perforación intestinal; es por ello que se recomienda esperar un intervalo de tiempo mayor entre el fin de la terapia neoadyuvante y la cirugía cuando se emplea bevacizumab, para evitar problemas derivados del sangrado^(31,39).

Para los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante, el daño hepático asociado a quimioterapia hace que la cirugía sea más peligrosa y por tanto con menos probabilidades de éxito. Nordlinger informó específicamente sobre las complicaciones postoperatorias, que fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria, de hasta un 25%, frente a un 16% en el grupo que sólo recibió cirugía. Pero como se ha demostrado, esto no se ha traducido en peores resultados con respecto a la supervivencia libre de enfermedad. Por lo que se puede afirmar que las complicaciones pueden merecer la pena, siempre y cuando sean reversibles y consigan prolongar la vida⁽⁵²⁾.

2.6. Esquemas de tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

El uso de quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto se indica por primera vez en pacientes con metástasis no resecables, donde el propósito es reducir la carga tumoral hepática para facilitar un rescate quirúrgico en un segundo tiempo, manteniendo un adecuado remanente hepático. Su eficacia supuso un cambio en la concepción del tratamiento quimioterápico como tratamiento paliativo, llegando a usarse también en pacientes con metástasis resecables, facilitando y permitiendo resecciones hepáticas más seguras en pacientes con tumores grandes. A comienzos de la década pasada se ha incrementado el uso de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con metástasis resecables, con el objetivo de analizar, en el intervalo de tiempo hasta la cirugía, la

biología del tumor, para tratar enfermedad no detectada y evitar someter a cirugía a pacientes con una enfermedad de rápida progresión, y para evitar cirugías demasiado extensas que aumentan la morbilidad postoperatoria^(41,52,60).

Nordlinger et al., en el estudio 40983 del grupo EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer), en el que se administraban 3 ciclos de FOLFOX antes de la cirugía, y 3 ciclos de forma adyuvante, comparando los resultados con el empleo de cirugía sólo, demostraron que había un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad, que llegó a un 35,4% en el grupo con quimioterapia perioperatoria, frente a un 28,1% en el grupo con cirugía sólo. Sin demostrarse incremento en la supervivencia global, además la tasa de complicaciones postoperatorias fue mayor en el grupo que recibió quimioterapia neoadyuvante. Actualmente el uso de quimioterapia neoadyuvante para pacientes con metástasis resecables limitadas al hígado no se recomienda dada la ausencia de beneficio en la supervivencia global. Aunque este estudio no estaba enfocado específicamente a la evaluación de los beneficios de la quimioterapia neoadyuvante, la extrapolación de sus resultados sugiere beneficios con el uso de quimioterapia neoadyuvante en términos de supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, el uso de quimioterapia perioperatoria supone una mayor toxicidad hepática, con mayor número de complicaciones^(40,41,60-62).

La revisión realizada para este trabajo muestra una falta de evidencia en lo que respecta al papel de la quimioterapia en el tratamiento de las metástasis hepáticas resecables. La mayoría de los estudios son retrospectivos, con gran heterogeneidad en los protocolos de tratamiento, y sólo una minoría de estudios aportaron datos sobre los pacientes cuya enfermedad se tornó no resecable durante el tratamiento neoadyuvante, así como sobre las tasas de respuesta y la toxicidad⁽⁶³⁾. Sin embargo, y a pesar de que algunos pacientes con enfermedad resecable que son intervenidos alcanzan supervivencias a 10 años, la tasa de recurrencia tras cirugía aún permanece elevada, lo que ha animado al empleo de quimioterapia sistémica en combinación con cirugía hepática. Tal es así, que en Estados Unidos, la Red Nacional de Centros Oncológicos (o por sus siglas en inglés, NCCN) recomienda 6 meses de tratamiento quimioterápico perioperatorio. Por otro lado, el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en los Cuidados (o por sus siglas en inglés, NICE), en Reino Unido, considera el uso de quimioterapia sistémica antes de la resección hepática⁽⁶⁴⁾.

Ya que hasta un tercio de los pacientes con cáncer de colon o recto avanzado sólo tienen metástasis en el hígado, hay un gran interés en el estudio de estrategias de quimioterapia que permitan actuar únicamente a dicho nivel. El hígado tiene un aporte de sangre doble, por un lado proveniente de la vena porta y por otro de la arteria hepática. Sin embargo, las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto se nutren fundamentalmente de sangre arterial, mientras que el parénquima hepático recibe la mayor parte de la sangre del sistema portal. De modo que la infusión de quimioterapia directamente en la arteria hepática puede aportar mayores niveles de citotóxicos en las células metastásicas, reduciendo el impacto sobre el parénquima sano⁽³¹⁾. Varios estudios sugieren una tasa mayor de respuesta con quimioembolización arterial en vez de con quimioterapia sistémica en base a 5 fluorouracilo (43 frente a 18% respectivamente) y de resecciones secundarias a la disminución del tamaño de las metástasis. Sin embargo, no se ha encontrado un beneficio significativo en la supervivencia^(36,65,66).

2.7. Quimioterapia neoadyuvante y respuesta histológica.

La respuesta histológica posee especial interés al poder predecir la supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes con carcinomas de mama y osteosarcomas. Recientemente se demostró que la respuesta histológica tras la quimioterapia neoadyuvante, una vez reseca las metástasis hepáticas es un predictor independiente de la supervivencia global a 5 años en pacientes con cáncer de colon o recto en estadio IV⁽⁶⁷⁾. En un estudio de Rubbia-Brandt et al., los pacientes con una respuesta histológica más pronunciada mostraban mayor supervivencia libre de enfermedad y mayor supervivencia global⁽⁵⁷⁾.

El anti-VEGF bevacizumab y el anti-EGFR cetuximab han sido analizados en combinación con quimioterapia, con resultados controvertidos. Una de las formas para analizar el anticuerpo más efectivo es mediante el análisis de la respuesta histológica. Estudios anteriores han demostrado que la respuesta histológica se asocia con los resultados clínicos y se han propuesto como marcadores alternativos de la eficacia de los fármacos dadas las limitaciones de la respuesta radiológica, en concreto los criterios RECIST 1.1, mediante el uso de tomografía computarizada o resonancia magnética, a la hora de evaluar la acción de la terapia dirigida. Bevacizumab se asoció con mayor tasa de necrosis, mientras que el tratamiento con cetuximab se asoció con una mayor tasa de fibrosis. Sin embargo, no se ha podido esclarecer si estas diferencias en el modo de afectar a las metástasis se traduce en diferentes tasas de supervivencia⁽⁵⁷⁾.

La quimioterapia neoadyuvante junto con bevacizumab consigue incrementar la respuesta histológica hasta un 63% de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, particularmente cuando el anticuerpo se asocia a citotóxicos en base a oxaliplatino. La reducción temprana del tumor y la realización de tomografía de emisión de positrones tras la neoadyuvancia permiten predecir los hallazgos patológicos⁽⁶⁸⁾. Sin embargo, es importante tener en cuenta que aunque las lesiones desaparezcan en las imágenes radiológicas, existen células tumorales viables en las muestras reseca, que si se dejaran en el remanente hepático conducirían a una recurrencia in situ⁽⁶⁰⁾.

2.8. Quimioterapia neoadyuvante y respuesta radiológica.

Los estudios muestran que hay una discrepancia entre la respuesta completa vista en los estudios de imagen y la completa erradicación de la enfermedad tumoral. Los problemas técnicos para el cirujano que se enfrenta a metástasis que han desaparecido tras el tratamiento neoadyuvante son la dificultad para encontrar el lugar de asiento de estas células y por tanto los problemas para reseca el fragmento de parénquima hepático concreto con márgenes suficientes, dada la imposibilidad para visualizarlo, palparlo o localizarlo mediante ecografía intraoperatoria. Para evitar esta circunstancia, se recomienda la evaluación de la respuesta radiológica cada 2 meses, y derivar a los pacientes al cirujano tan pronto como las metástasis se conviertan en reseca antes de que hayan desaparecido completamente⁽⁵⁰⁾.

La presencia de calcificaciones neoplásicas abdominales es a menudo descrita en el adenocarcinoma, por ejemplo, de colon o recto u ovario. De hecho Ko et al. informaron que la calcificación más frecuente aparece con el adenocarcinoma mucinoso de ovario, lo que predice un peor pronóstico. En pacientes con cáncer de colon o recto metastásico, tanto las metástasis

hepáticas, como las metástasis ganglionares y las peritoneales tienen tendencia a calcificar. La relación entre la calcificación y el pronóstico en estos pacientes no está clara, y pocos estudios se han centrado en esta relación. En los últimos 20 años se ha sugerido que el hígado tiene tendencia a la calcificación, y que la calcificación de las metástasis hepáticas tras el tratamiento neoadyuvante, así como la reducción de su tamaño o su desaparición, son signos de buen pronóstico. Un estudio de 2018 concluye que el cetuximab produce una mayor tasa de calcificación. El tratamiento con cetuximab produce hemorragia y necrosis de las metástasis, lo que conduce a su calcificación distrófica. Los pacientes que reciben cetuximab y con calcificaciones de las metástasis muestran una supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global mayor que aquellos sin calcificaciones⁽⁵⁵⁾.

3. Análisis de la respuesta radiológica de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto a la quimioterapia neoadyuvante.

La valoración del cambio de la carga tumoral es una característica importante de la evaluación clínica del tratamiento del cáncer: tanto la disminución del tamaño del tumor (respuesta objetiva) como de la progresión de la enfermedad, son datos importantes a analizar en los ensayos clínicos⁽⁶⁹⁾. En 1979, la Organización Mundial de la Salud publicó por primera vez los criterios para la respuesta radiológica a la quimioterapia de las lesiones tumorales. Posteriormente se publicaron los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), en el año 2000, para simplificar y estandarizar las guías publicadas por la OMS (Organización Mundial de la Salud); y que fueron revisados en su versión 1.1, en el año 2009⁽⁷⁰⁾. En lo que a la respuesta al tratamiento neoadyuvante, existe estudios que correlacionan los cambios radiológicos con la respuesta histológica, que es el punto de análisis clave, en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto⁽⁷¹⁾.

Para la aplicación de los criterios RECIST 1.1, la TC (Tomografía Computarizada) es la herramienta disponible más precisa y reproducible para la valoración de las lesiones tumorales, siempre que los cortes sean de 5 mm o menos. En el caso de que los cortes sean de más de 5 mm, la medida mínima aceptable deberá ser al menos el doble del espesor entre cortes. Se debe recoger la suma de los diámetros de las lesiones (de los diámetros mayores para lesiones tumorales, y de los menores cuando se analicen las lesiones ganglionares). Deben seleccionarse las lesiones mayores del órgano implicado, con hasta un máximo de dos por órgano y cinco totales. Éstas serán empleadas en el seguimiento posterior. Sin embargo, en ocasiones, las lesiones mayores pueden no ser fácilmente medibles o no ser idóneas para el seguimiento, en estos casos se contempla la posibilidad de seguir las lesiones que resulten más reproducibles. Las lesiones tumorales deben ser medidas con precisión en al menos una dimensión, normalmente el diámetro mayor, con una distancia mínima de 10 mm cuando se emplea TC, con cortes no superiores a 5 mm. Si el radiólogo estipula que la lesión ha desaparecido, se deberá recoger como medida 0 mm. Si la lesión parece permanecer presente, pero la imagen es tenue o muy pequeña como para ser medida, deberá establecerse por defecto el valor de 5 mm. La mayoría de los tumores pueden ser visualizados con una TC en fase única tras la administración de contraste, mientras que las TC trifásicas deberán emplearse en tumores vasculares como el hepatocarcinoma o los tumores neuroendocrinos⁽⁶⁹⁾.

3.1. En cuanto a las limitaciones del método RECIST.

Una de las razones que empujó a la actualización de los criterios RECIST era la necesidad de valorar el efecto que producían los nuevos fármacos no citotóxicos empleados en quimioterapia, que a diferencia de los fármacos citotóxicos, no actúan a nivel de la duplicación celular, por lo que no producen disminución del tamaño tumoral. La terapia dirigida tiene efecto a distintos niveles en las vías de señalización molecular, que suelen verse alteradas en las células tumorales. Mientras que los fármacos citotóxicos actúan contra la replicación celular de una forma no específica, La terapia dirigida presenta afinidad por células que

expresan una o más moléculas específicas. Este tipo de terapia consigue mínimas disminuciones en el tamaño de la lesión pero mantienen la enfermedad estable durante un tiempo prolongado. Por lo que puede alcanzarse un resultado satisfactorio aún en la ausencia de disminución del tamaño de las lesiones tumorales, siendo por tanto los criterios RECIST susceptibles de subestimar la eficacia del tratamiento^(69,72-74). Esto ha conducido a que varios ensayos en fase II catalogaran el efecto de las nuevas drogas antitumorales como enfermedad estable en lugar de obtener una tasa de respuesta^(74,75).

Al revisar los criterios RECIST en el año 2009 para el desarrollo de la versión 1.1, se planteó si era necesario emplear el volumen de las lesiones, o bien emplear marcadores funcionales de imagen con PET (Tomografía de Emisión de Positrones) o RMN (Resonancia Magnética Nuclear), en lugar de utilizar valores unidimensionales⁽⁶⁹⁾.

Hasta el empleo de la terapia dirigida mediante anticuerpos monoclonales, los criterios RECIST fueron los criterios estándar utilizados para valorar la respuesta de las lesiones tumorales tras la administración de quimioterapia, sin embargo, varios estudios demostraron una relación débil entre el pronóstico a largo plazo y la respuesta de los tumores cuando estos eran tratados con terapia dirigida. Así por ejemplo, se declaró que los criterios RECIST eran poco sensibles a la hora de valorar la respuesta de los GISTs al imatinib. Del mismo modo, Chun et al. publicó una escasa correlación con la supervivencia global en los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto tratados con quimioterapia que contenía bevacizumab. A diferencia de las drogas citotóxicas, los agentes antiangiogénicos a menudo inhiben el crecimiento tumoral, sin modificar el tamaño de las lesiones⁽⁷⁰⁾.

Además de la discordancia entre resultados presente al administrar inmunoterapia, los criterios RECIST también fallaban a la hora de estratificar a los pacientes que recibían terapia loco-regional. La enfermedad neoplásica se comporta de forma distinta tras la administración de terapia citotóxica en comparación con el tratamiento loco-regional. La terapia loco-regional induce necrosis y puede no resultar en disminución del tamaño, que es un efecto visto a menudo tras el empleo de fármacos citotóxicos. Por el contrario, la terapia loco-regional puede incluso inducir un aumento del tamaño de la lesión, así que, los criterios RECIST pueden no ser el método idóneo para evaluar este tipo de tratamientos⁽⁷⁶⁾.

De forma paralela al desarrollo de los criterios RECIST revisados, en su versión 1.1, surgen otros métodos de análisis que pretenden dar respuesta a los hallazgos obtenidos en otro tipo de tumores como el hepatocarcinoma o el GIST, que a menudo recibían inmunoterapia, o eran tratados mediante radiofrecuencia. En el año 2011 queda demostrado el beneficio obtenido tras la administración de sorafenib para el tratamiento del hepatocarcinoma celular, a pesar de que los criterios RECIST sólo aportaban una tasa de respuesta del 2%, por lo que la asociación Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas propone una corrección de los criterios RECIST para tener en consideración los cambios que se producen en el grado de realce arterial de las lesiones tumorales, son los llamados criterios del RECIST modificados⁽⁷²⁾. Choi et al. proponen, asimismo, los criterios de respuesta TC para valorar la respuesta de los tumores del estroma gastrointestinal tras la administración de imatinib (inhibidor de la tirosin kinasa), mediante el estudio de la densidad de las lesiones visualizadas en TC⁽⁷⁰⁾.

Por su parte, en Europa, se desarrollan los criterios propuestos por la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL), para valorar la respuesta al tratamiento del hepatocarcinoma. La tasa de respuesta global medida tanto mediante los criterios EASL, como mediante los criterios del RECIST modificados, en el tratamiento del hepatocarcinoma con radiofrecuencia, se asocian con la supervivencia, por lo que empiezan a recomendarse a partir del año 2011 para el estudio de este tipo de pacientes, en lugar de los criterios RECIST 1.1^(72,73). Sin embargo, en el año 2015, se advierte por primera vez, que la rentabilidad de los métodos del RECIST modificado y del EASL disminuye en lesiones hepáticas no hipervasculares, donde son más rentables los criterios RECIST 1.1⁽⁷⁷⁾.

A margen del tipo de fármaco empleado para el tratamiento de las lesiones tumorales, existe un error inherente en todos los métodos de análisis de respuesta radiológica. Borradaile et al. publicaron en el año 2013, en un meta-análisis de 40 ensayos y 12299 casos, una discordancia a la hora de evaluar las lesiones de hasta el 23% para la respuesta completa y del 31% para la enfermedad en progresión, como consecuencia de la variabilidad entre los propios observadores a la hora de realizar las mediciones, lo que mejoraría mediante la aplicación de algoritmos informáticos⁽⁷¹⁾.

3.2. Valor de los biomarcadores funcionales de imagen.

Los biomarcadores funcionales de imagen son parámetros obtenidos de forma objetiva mediante estudios de imagen, los cuales representan y cuantifican una propiedad del tejido a estudiar (estructural, funcional o biológica). Los criterios del RECIST modificados y del EASL analizan este tipo de biomarcadores funcionales, discriminando la parte de la lesión que contiene tejido tumoral viable.

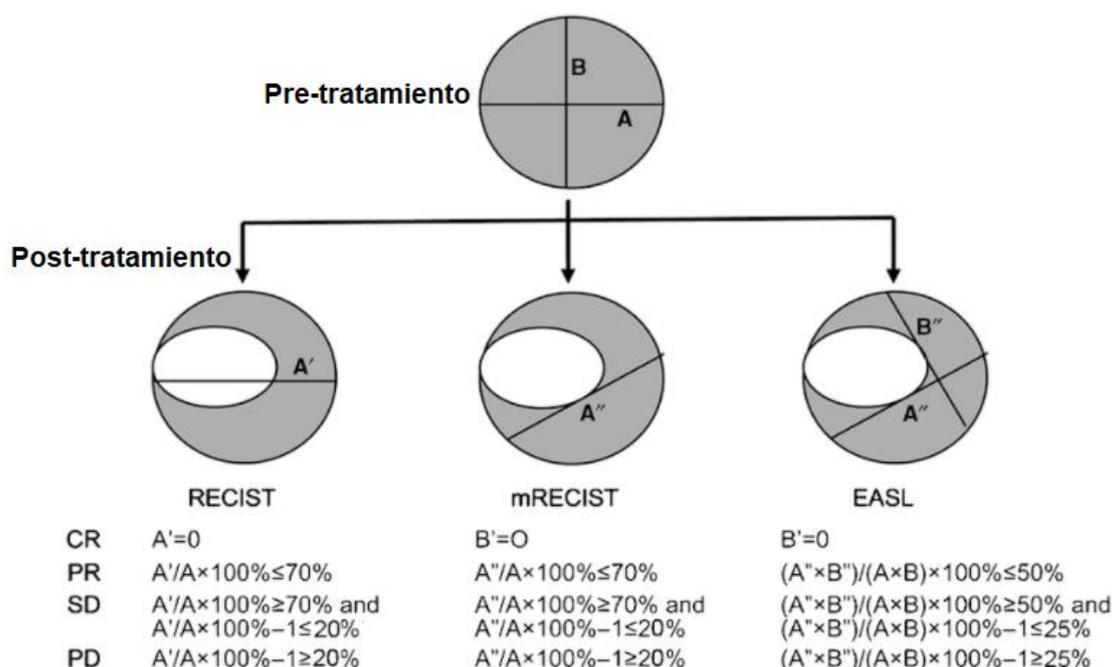
La supervivencia global es el punto de corte clínico más fiable, sin embargo, los ensayos clínicos que son diseñados con este punto de corte son muy caros y precisan de mucho tiempo. Los biomarcadores de imagen son usados frecuentemente como punto de corte alternativo. La utilidad de los biomarcadores de imagen depende de cómo de bien se correlacionen con la supervivencia de los pacientes⁽⁷⁶⁾.

Los criterios del EASL establecen como tumor viable en función de la captación de contraste de las lesiones durante la fase arterial, ya sea en una TC dinámica o una RMN, y se basa en el producto bidimensional de los diámetros del área realzada de las lesiones medibles. Los criterios del RECIST 1.1 se basan en la suma de los diámetros mayores unidimensionales, mientras que en el RECIST modificado se calcula la suma de las medidas unidimensionales del realce arterial de las lesiones⁽⁷²⁾. La **TABLA 1** y la **Fig.2** recogen los distintos criterios radiológicos.

TABLA 1 – Criterios de respuesta radiológica

	EASL	RECIST 1.1	mRECIST
Respuesta completa (RC)	Desaparición de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones hepáticas medibles	Desaparición de todas las lesiones diana	Desaparición de cualquier realce arterial intratumoral en todas las lesiones diana
Respuesta parcial (RP)	Al menos un descenso del 50% en la suma de los productos de los diámetros bidimensionales de las lesiones diana (realce en fase arterial)	Al menos un descenso del 30% en la suma de los diámetros mayores unidimensionales de las lesiones diana	Al menos un descenso del 30% en la suma unidimensional de los diámetros de las lesiones viables (realce arterial)
Enfermedad estable (EE)	Cualquier resultado que no sea respuesta parcial no enfermedad en progresión	Cualquier resultado que no sea respuesta parcial no enfermedad en progresión	Cualquier resultado que no sea respuesta parcial no enfermedad en progresión
Enfermedad en progresión (EP)	Un incremento de al menos el 25% en la suma de los diámetros de las lesiones diana	Un incremento de al menos el 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana	Un incremento del al menos en 20% en la suma de las lesiones diana

Fig. 2 – Método de análisis de la respuesta radiológica



Los criterios del RECIST modificado y del EASL, fueron propuestos para el hepatocarcinoma celular, donde se puede observar realce arterial intratumoral. A diferencia del hepatocarcinoma celular, las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto no muestran un patrón de realce vascular, lo que dificulta la medición de la parte viable de las lesiones^(70,78).

En el año 2012, Chung et al. publican un estudio retrospectivo que compara los criterios RECIST versión 1.1 con los criterios TC modificados para determinar su utilidad como indicadores pronóstico. Se comparan dos grupos, en uno se emplean sólo citotóxicos y en el otro citotóxicos y bevacizumab, para el tratamiento de metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto. Cuando el tamaño tumoral por un lado o la densidad por otro, ambos de forma independiente, se evaluaron en una TC, el periodo libre de enfermedad fue similar tanto en los buenos respondedores como en los pacientes con escasa respuesta. Esto sugiere que la combinación de la vascularización y el tamaño de las lesiones tumorales es importante para predecir el efecto de tanto los agentes citotóxicos como antiangiogénicos. No se puede establecer la superioridad de la evaluación de los cambios en la densidad frente a la del tamaño de las lesiones, probablemente porque los pacientes recibían tratamientos consistentes al mismo tiempo en citotóxicos y terapia dirigida⁽⁷⁰⁾.

Como ya se ha comentado, además de la terapia sistémica con citotóxicos clásicos, y de la terapia dirigida mediante inmunoterapia, existe un abordaje neoadyuvante que combina ambos conceptos, se trata de la quimioembolización arterial, que pretende concentrar el potencial curativo de la terapia sistémica con citotóxicos, pero minimizando los efectos secundarios de ésta. A este respecto también se han puesto en cuestión los métodos de análisis radiológico establecidos. Las terapias locales como la embolización en el

hepatocarcinoma celular, producen necrosis aguda que no repercute en el tamaño de la lesión tumoral. Los criterios de la OMS y RECIST obvian la extensión de la necrosis, que es el principal objetivo de este tipo de terapias loco-regionales. De modo que los criterios EASL y RECIST modificados se desarrollaron para tener en consideración la cantidad de tumor con necrosis inducida por el tratamiento, y muestran una correlación significativa con la supervivencia⁽⁷⁹⁾. Todo ello sugiere que el área de realce de las lesiones tumorales es más fiable para detectar alteraciones producidas en el seno del tumor. La necrosis es definida como el área sin realce, sin embargo, esto puede considerarse como necróticas zonas tumorales que son en verdad viables una vez vistas en microscopio, fundamentalmente en tumores no hipervasculares, lo que da como resultado una sobrestimación de la respuesta al tratamiento quimioterápico⁽⁸⁰⁾. En el año 2015, Chapiro et al. establecen los criterios EASL como un predictor temprano de la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto tras quimioembolización intra-arterial. Los criterios RECIST fallan a la hora de estratificar los pacientes de acuerdo con la respuesta tumoral, sin poder predecir la supervivencia de éstos⁽⁷⁸⁾.

De modo que al revisar la literatura existe una laguna de conocimiento a la hora de analizar el método de valoración de la respuesta radiológica cuando nos referimos a metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, que han sido tratadas mediante la combinación de fármacos citotóxicos e inmunoterapia simultáneamente. En 2013, Egger et al. publican un estudio que evidencia poca correlación entre los criterios RECIST y RECIST modificados con la viabilidad del tumor residual, en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto tratados con quimioterapia neoadyuvante⁽⁷¹⁾. Los beneficios que aportan los biomarcadores de imagen para el análisis de la respuesta de las lesiones tratadas mediante agentes antiangiogénicos se ven penalizadas en el caso de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, al ser estas hipovasculares y visualizarse mejor en fase portal, lo que dificulta la posibilidad de discriminar el área de realce correspondiente al tejido tumoral viable. Además, al analizar las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto hay que evitar seleccionar para el seguimiento lesiones con abundante componente necrótico, ya que su atenuación simula la que encontramos en lesiones ya tratadas⁽⁷⁶⁾.

En el año 2016, Akinwande et al. tratan de descubrir el método de análisis radiológico óptimo para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto tratados con terapia loco-regional. En él, los criterios del RECIST parecen ser superiores a los del RECIST modificados y los del EASL, dada su habilidad para estratificar los pacientes en función de su supervivencia, y ha demostrado ser además un factor pronóstico independiente⁽⁷⁶⁾. En el año 2017 se elaboran unas guías para la valoración de la respuesta a inmunoterapia, donde se continúa recomendando el uso de los criterios RECIST 1.1⁽⁸¹⁾.

3.3. Metástasis desaparecidas.

Se ha publicado un incremento en el número de metástasis hepáticas que desaparecen, entendidas como aquellas metástasis que no es posible visualizar en estudios de imagen después de iniciado el tratamiento quimioterápico, lo que supone una respuesta radiológica completa. Una respuesta completa clínica establecida significa la ausencia de recurrencias

durante un periodo de tiempo suficiente, siempre que no se haya realizado resección del lugar de asiento de la metástasis desaparecida⁽⁸²⁾.

La incidencia de metástasis desaparecidas en pacientes con tratamiento preoperatorio con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, varían entre un 7 y un 37%. Considerar a las metástasis desaparecidas como una respuesta radiológica completa no necesariamente equivale a tener una respuesta clínica o patológica completa. De hecho, se encuentran restos tumorales en hasta un 11-70% de los casos en el momento de la intervención, registrándose en la literatura hasta un 80% de enfermedad residual en el análisis patológico. Como Benoist et al. establecieron, el fenómeno de las metástasis hepáticas desaparecidas parece ser un hallazgo radiológico en vez de un fenómeno biológico real, ya que las tasas de enfermedad residual macroscópica y microscópica son altas así como la tasa de recurrencia local, por lo que no deben ser consideradas un sinónimo de cura en la mayoría de los pacientes⁽⁸³⁻⁸⁵⁾.

Las metástasis desaparecidas suponen la curación definitiva en el 70-83% de los casos aproximadamente, cuando se evidencia mediante RMN, y del 35,2% de los casos cuando son estudiadas por TC. El 27% de las metástasis desaparecidas tras tratamiento quimioterápico, reaparecen en el seguimiento, en un fenómeno aún no predecible. Los cirujanos sólo pueden identificar un 27% de las metástasis desaparecidas. Hoy en día no está aceptada la resección obligatoria del lugar de asiento previo de la metástasis^(83,86).

Se ha tratado de establecer el riesgo de que una metástasis desaparezca tras el tratamiento neoadyuvante, identificándose los siguientes: tamaño menor de 2 cm, número inicial de metástasis menor de 3 y duración prolongada de quimioterapia neoadyuvante⁽⁸²⁾. Del mismo modo, también es posible que aquellos pacientes con una esteatosis mayor del 30%, más de 3 metástasis hepáticas y lesiones menores de 1 cm no permitan un correcto estadiaje inicial de las lesiones. Es por ello que se recomienda el empleo de otras pruebas de imagen en estas circunstancias, como la RMN⁽⁸²⁾.

A raíz de la evidencia publicada, se observan residuos macroscópicos en hasta un 27-45% de los pacientes con metástasis que han desaparecido en las pruebas de imagen, mediante la combinación de ecografía intraoperatoria y la palpación hepática meticulosa del cirujano. Esta tasa de error de las pruebas de imagen es menor cuando se emplea de forma preoperatoria la RMN, identificándose una menor tasa de recurrencia, de hasta el 6,3%, frente a la tasa de recurrencia registrada tras el estudio con TC (31,4%)⁽⁸²⁻⁸⁴⁾.

No existe consenso en la literatura sobre si abandonar y vigilar la zona donde asentaba la metástasis desaparecida, o bien intervenir el hipotético lugar de asiento. Los defensores de la resección agresiva presentan tasas de recurrencia altas cuando se abandona la lesión in situ (por encima del 70%) y bajas tasas de respuesta histológica completa cuando se resecan (20%). Van Vledder et al. mostraron una ventaja significativa en supervivencia libre de enfermedad a los 3 años al comparar la resección frente al seguimiento de la lesión⁽⁸²⁾. Spolverato et al. publican en 2015 un estudio que calcula la costo-efectividad de practicar resección hepática frente al seguimiento + quimioterapia sistémica 6 meses más, en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto que han desaparecido tras iniciar tratamiento neoadyuvante. Se concluye que la resección hepática es por lo general costo-efectiva en comparación con la vigilancia y ampliación del tratamiento quimioterápico, especialmente

entre los pacientes con menos de 60 años. La vigilancia fue más costo-efectiva en pacientes con factores que predecían una respuesta histológica completa, tales como normalización del CEA, quimioterapia intra-arterial, índice de masa corporal menor de 30 o confirmación de verdaderas metástasis desaparecidas mediante RMN⁽⁸⁵⁾.

Cuando el cirujano no puede determinar la posición de una metástasis desaparecida, tiene dos opciones. En primer lugar puede tratar quirúrgicamente el lugar de asiento de las metástasis que han desaparecido guiándose por las pruebas de imagen iniciales y analizar la presencia de respuesta completa bajo el microscopio. En segundo lugar puede vigilar la teórica situación de la metástasis en controles posteriores. Considerando como respuesta clínica estable la ausencia de recurrencia durante un periodo de un año, dado que la media de recurrencia es de 6-8 meses⁽⁸²⁾.

4. Análisis anatomopatológico.

Por lo general, el análisis anatómo-patológico de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto se limitaba a la confirmación de la presencia de células malignas, y el análisis de los márgenes de resección, derivado de los criterios de reseabilidad para las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto propuestos por primera vez por Ekberg et al. en 1986, que incluían menos de 4 lesiones metastásicas intrahepáticas, no enfermedad metastásica extrahepática y la posibilidad de conseguir márgenes de resección de al menos 1 cm⁽⁸⁷⁾. Uno de los datos más relevantes, por tanto, para el paciente consistía en la confirmación en el número de metástasis. A este respecto, Smith and McCall publicaron un meta-análisis en 2009 que evaluó 9934 pacientes en los que se llevaron a cabo resecciones curativas. En este estudio, los pacientes con 4 o más metástasis tenían un peor pronóstico en comparación con los pacientes con una o hasta 3 metástasis, con supervivencias a 5 años de 17,1 frente a 39% respectivamente. Otro dato importante arrojado por el informe de anatomía patológica era la definición del tamaño exacto de las metástasis, lo que se asociaba con una mayor agresividad del tumor, siendo catalogado por numerosos estudios como un factor pronóstico independiente⁽⁸⁸⁾.

4.1. Estado de los márgenes de resección.

Uno de los puntos a analizar bajo el microscopio con mayor controversia a lo largo de los años ha sido sin duda el estado de los márgenes de resección.

La mayoría de los autores subrayan que la presencia de márgenes microscópicamente positivos (R1) o macroscópicamente positivos (R2) se asocian con peor supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la definición de R0 o R1 puede cambiar de acuerdo al estudio. Los primeros estudios definían como R1 aquella resección con márgenes menores de 1 cm, mientras que en otros el margen era menor, llegando a ser de 1 mm. Recientemente la tendencia es considerar R1 cuando el borde del tumor está en contacto con la tinta que delimita los límites del espécimen resecado, lo que se considera como la definición más precisa. Un meta-análisis publicado en 2011 incluyó 18 estudios que contenían 4821 pacientes en los que se realizó resección de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto con márgenes de resección negativos, y compararon aquellos márgenes de más de un cm libre con aquellos con menor espesor libre. El análisis demostró un beneficio en la supervivencia a 5 años para aquellos pacientes con márgenes más amplios, de un 46% frente a un 38% respectivamente. Estos resultados sugieren que los márgenes amplios pueden influir en los resultados a largo plazo, aunque es difícil establecer conclusiones dada la heterogeneidad de los diversos estudios introducidos. Haas et al., sugirieron que la supervivencia global de los pacientes con resecciones R1 era similar a la de los pacientes con resecciones R0, aunque los últimos tenían una tasa de recurrencia menor⁽⁸⁸⁾.

En 2005 como respuesta a los féreos criterios para la resección de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, Pawlik et al. publican que la presencia de márgenes positivos tras la resección de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto se asocia con factores biológicos adversos y un incremento en el riesgo de recurrencia local; sin embargo, la amplitud de los márgenes quirúrgicos negativos no afecta a la supervivencia, al riesgo de recurrencia, o

a la presencia de recurrencia local, y por lo tanto, un margen de menos de 1 cm tras la resección no debería tenerse en cuenta como criterio de exclusión a la hora de hacer una resección⁽⁸⁹⁾. Posteriormente aparecen estudios con resultados contrapuestos, por un lado algunos trabajos abogarían, dada la evidencia, por abandonar la “regla del centímetro”⁽⁹⁰⁾. sobre todo dados los beneficios que procuraba la quimioterapia adyuvante, que era capaz de conseguir buenas cifras de supervivencia incluso con resecciones R1^(91,92); otros en cambio insisten en resaltar el impacto que tiene el estado de los márgenes en la supervivencia de los pacientes, asociando la presencia de márgenes de 5 o menos milímetros con un mayor riesgo de recurrencia en la zona de resección, y con una tasa menor de supervivencia global y libre de enfermedad⁽⁹³⁾. De hecho, en 2011 se llevó a cabo un meta-análisis de toda la literatura publicada al respecto de la resección de metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, para determinar si la presencia de un margen negativo de al menos 1 cm o más confería una supervivencia mayor que los márgenes libres subcentimétricos. El resultado de este meta-análisis demuestra que en pacientes que son intervenidos, un margen negativo de 1 cm o más, proporcionaba una mayor supervivencia que aquellos con márgenes negativos subcentimétricos⁽⁹⁴⁾.

En un estudio de 2007 se analizaron los especímenes de metastasectomías de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto después de 3 meses de tratamiento quimioterápico neoadyuvante con 5-fluorouracilo, leucovorin e irinotecan. Las muestras bajo el microscopio mostraban islas de tejido tumoral viable fuera de la masa principal de la metástasis. Estos focos peritumorales se circunscribían en un margen de unos 4 mm respecto al margen periférico de las metástasis, y fueron bautizados como micrometástasis. Este hallazgo era independiente del empleo de quimioterapia neoadyuvante. La quimioterapia induce fibrosis, fundamentalmente a nivel central, mientras que las metástasis que no han recibido tratamiento neoadyuvante guardan en su interior un núcleo fundamentalmente necrótico. En resumen, este estudio demuestra que la quimioterapia induce un proceso de involución de la metástasis, con sustitución de tejido tumoral por fibrosis, reduciéndose el tamaño de la metástasis de forma centrípeta, lo que permite resecar menos cantidad de hígado. Dada la presencia ocasional de focos aislados de tejido tumoral viable fuera de los confines de la metástasis principal, se recomendaba la resección con márgenes de al menos 1 cm⁽⁹⁵⁾.

Precisamente el hallazgo de las micrometástasis es el principal causante de la heterogeneidad en las conclusiones extraídas en los diferentes estudios a lo largo de los años.

Las micrometástasis suponen la presencia de focos aislados de células tumorales que progresan más allá de los límites de la metástasis, en la periferia de las mismas. La comunidad científica responsabilizó a las micrometástasis de la recurrencia tras la metastasectomía, y así, por ejemplo, a finales de la década de los 90, se hacía hincapié en resecciones que trataran de conseguir al menos 2 cm, aunque si esto no era factible, se aceptaban márgenes de al menos un centímetro, albergando la posibilidad de efectuar crioterapia sobre la zona de resección⁽⁹⁶⁾.

Con los primeros años del nuevo siglo se adoptó la opinión de que las micrometástasis eran hallazgos infrecuentes, por lo que se empezaron a proponer márgenes de 2 mm como requerimiento mínimo clínicamente aceptable, lo que suponía un riesgo de recurrencia local de aproximadamente el 6%⁽⁹⁷⁾. En 2008 Wakai et al. recomiendan un margen mayor o igual a 1 cm durante la metastasectomía en base a la distribución intrahepática de micrometástasis.

Afirmando que las micrometástasis intrahepáticas no son infrecuentes en el contexto de enfermedad metastásica hepática por cáncer de colon o recto⁽⁹⁸⁾. Sus estudios calculaban una reducción del riesgo de muerte del 11 y 44% con márgenes de 2 mm y 1 cm respectivamente. Por lo que concluyeron que el margen de 1 cm debería continuar siendo el estándar para la resección de metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto.

En 2012 se demuestra por primera vez el efecto de la quimioterapia neoadyuvante sobre las micrometástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, reduciéndose su incidencia⁽⁹⁹⁾.

En 2018 se dilucidaron otros factores que influían en la aparición de micrometástasis. Falcão et al. encontraron una fuerte correlación entre la mayor morbilidad del paciente y el descenso en la supervivencia. Estos hallazgos fueron demostrados también en otros estudios y ponen de manifiesto la importancia del estado de inmunosupresión que producen los procesos inflamatorios crónicos, que favorece la progresión de las micrometástasis, así como de la hipoxia tisular que favorece una mayor angiogénesis tumoral⁽¹⁰⁰⁾.

Ardito et al., en 2018 muestran por primera vez que el riesgo de recurrencia tras la resección de metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto es significativamente mayor tras resecciones R1 que en pacientes con resecciones R0, todos ellos tratados con quimioterapia neoadyuvante⁽¹⁰¹⁾.

Ayez et al. descubren que hay una correlación entre la amplitud de los márgenes de resección y la supervivencia, pero sólo en aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia neoadyuvante. Tanaka et al. encontraron que la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad eran similares entre aquellos pacientes con resecciones R0 y R1 que habían tenido una respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante, pero mejor entre los pacientes con resecciones R0 si no habían respondido a la quimioterapia⁽⁹²⁾.

Como queda reflejado, hay opiniones enfrentadas, que ponen de manifiesto que la naturaleza de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto es mucho más compleja de lo que alcanzamos a dilucidar en este momento. A este respecto, varios estudios muestran que la supervivencia global de los pacientes es similar entre aquellos con resecciones R0 o R1, a priori como consecuencia del efecto de la quimioterapia neoadyuvante, incrementando la supervivencia global independientemente del estado de los márgenes, dado que elimina la presencia de micrometástasis. En el estudio de Ardito et al. no se confirman estos hallazgos, de hecho, en los pacientes con el fenotipo salvaje del oncogén K-RAS, las recurrencias locales tras resecciones R1 eran significativamente mayores que en aquellos con resecciones R0. Sin embargo, en los pacientes con el oncogén K-RAS mutado, la tasa de recurrencia local era similar en ambos grupos. Estos hallazgos sugieren que el oncogén K-RAS en su forma salvaje se beneficia de resecciones R0, mientras que en los pacientes con K-RAS mutado, el estado de los márgenes no es determinante a la hora de prevenir la recurrencia local⁽¹⁰¹⁾.

En resumen, un margen de resección mayor de 1 cm fue el estándar definido inicialmente en base a la observación de micrometástasis distribuidas a una distancia de hasta un cm de la lesión, en los pacientes que no recibían quimioterapia neoadyuvante. Durante las últimas décadas, los márgenes de seguridad han sido reducidos hasta un espesor de un mm. El Grupo Experto en Cirugía Oncológica para el Manejo de las Metástasis Hepáticas (o por sus siglas en inglés EGOSLIM) sentenció que con un margen de al menos 1 mm era suficiente^(101,102).

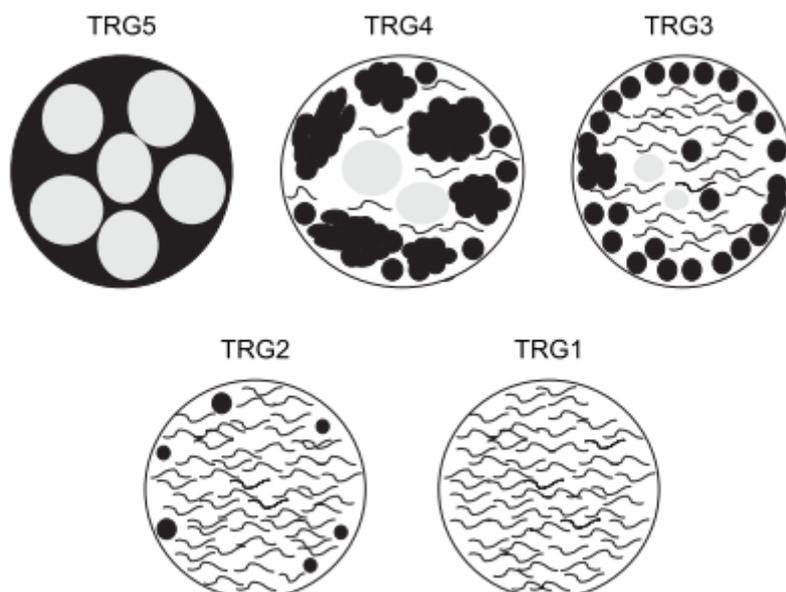
Al respecto de los márgenes el patólogo debe atender al patrón de crecimiento de las metástasis. Cuando existe un límite bien definido con el resto del parénquima, el patrón de crecimiento de las metástasis se denomina expansivo. Mientras que aquellas sin límites bien establecidos presentan un patrón de crecimiento invasivo. En el año 2002, Yamaguchi et al. analizan la relación entre el modo de infiltración de las lesiones metastásicas con el riesgo de recurrencia del tumor en el remanente hepático, como analizaron también Jass et al., concluyendo que el tipo de patrón de crecimiento de las lesiones metastásicas es uno de los factores que ayuda a predecir la posibilidad de recurrencia local tras la resección hepática, recomendando un margen de 1 cm en lesiones con un patrón de crecimiento expansivo⁽¹⁰³⁾. Yamaguchi demostró que los patrones de crecimiento infiltrativo eran un predictor de la supervivencia libre de enfermedad y de la recurrencia en el remanente hepático⁽⁸⁸⁾.

El patólogo también evalúa la presencia de neovasculatura en torno a la lesión metastásica, obteniendo así dos tipos de crecimiento histopatológico diferenciados. Por un lado, el patrón de crecimiento histopatológico desmoplásico, que se caracteriza por presentar una proliferación elevada de células endoteliales y zonas con aumento en la densidad capilar, conocidas como “puntos calientes vasculares” (angiogénesis), y un rodete periférico fibrótico (desmoplasia). Por otro lado, el patrón de crecimiento histopatológico no angiogénico, que se sirve de la vasculatura sinusoidal hepática. Como demostraron Brunner et al., este tipo de crecimiento desmoplásico se caracteriza por la formación de una cápsula fibrótica con elevada infiltración por CD4 y CD8. Galjart et al., en 2019, afirman que la presencia de un patrón de crecimiento histopatológico desmoplásico en las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto tienen un mejor pronóstico en comparación con pacientes sin patrón angiogénico. El patrón de crecimiento histopatológico de recambio, por otro lado, en lugar de presentar una proliferación endotelial, presenta una sustitución de hepatocitos por células tumorales, manteniendo la arquitectura hepática estromal; lo cual se asocia con tumores más agresivos, con peor pronóstico⁽¹⁰⁴⁾.

4.2. Análisis de la respuesta histológica al tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Hoy en día estos parámetros han sido relegados a un segundo plano en pos del análisis de los cambios producidos de forma intrínseca por el tratamiento quimioterápico neoadyuvante, los cuales presentan implicaciones pronósticas⁽¹⁰⁰⁾. En el año 2007, la Dra. Rubbia-Brandt estadifica en 5 grados el efecto que produce la quimioterapia neoadyuvante sobre la metástasis hepática de cáncer de colon o recto. Se trata de 5 grados de regresión tumoral, es decir, la magnitud de células tumorales residuales en la muestra visualizada bajo el microscopio⁽¹⁰⁵⁾, desde el grado 1 (o por sus siglas en inglés, TRG1), donde todo el tejido tumoral ha sido sustituido por fibrosis, hasta el grado 5 (o por sus siglas en inglés, TRG5), donde no existe fibrosis, y la lesión metastásica está compuesta por abundantes células tumorales y áreas necróticas. La **Fig. 3** esquematiza los hallazgos bajo el microscopio secundarios al tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Fig. 3 – Respuesta histológica a la quimioterapia



Clasificación de la Dra. Rubbia-Brandt (grado de regresión tumoral, o TRG por sus siglas en inglés)

- **TRG1:** ausencia de células tumorales, reemplazadas por abundante fibrosis.
- **TRG2:** escasas células tumorales residuales entremezcladas con abundante fibrosis.
- **TRG3:** mayor presencia de células tumorales con predominio de la fibrosis.
- **TRG4:** abundantes células tumorales con zonas necróticas que predominan sobre la fibrosis.
- **TRG5:** células tumorales con zonas necróticas sin fibrosis.

Rubbia-Brandt et al. observaron la presencia de regresión tumoral en hasta un 56% de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante. El descenso del estadiaje tumoral ha sido considerado como un marcador de radio- o quimio-sensibilidad y como un importante factor pronóstico. En su estudio de 2007, el análisis multivariante confirmó que el grado de regresión tumoral es un factor pronóstico independiente para la supervivencia global y libre de enfermedad, independientemente del tipo de quimioterapia empleada⁽¹⁰⁶⁾.

Rubbia-Brandt et al. también demostraron que la regresión tumoral era similar entre varios nódulos metastásicos del mismo paciente^(106,107), lo que sugiere que los factores que inducen la respuesta a la quimioterapia aparecen de forma homogénea en todas las lesiones. Takeda et al., en 2009, demuestran que aquellos pacientes que presentaban al menos una metástasis con respuesta completa tenían una mayor supervivencia, siendo la presencia de al menos una respuesta histológica completa un factor pronóstico independiente⁽¹⁰⁸⁾.

Estos hallazgos se revelaron de vital importancia, ya que si se demostraba que los cambios histológicos podían ser considerados factores pronósticos importantes, se podían utilizar no sólo para predecir la evolución de los pacientes, sino también para ayudar a decidir la terapia adyuvante de elección o bien como puntos de corte en estudios de la eficacia de nuevos fármacos. Así, en 2013, Brouquet et al. concluyen en su estudio que la respuesta histológica, así como el espesor de la interfase entre metástasis y tejido sano, son criterios fiables que

pueden emplearse de forma rutinaria en la práctica clínica para predecir la evolución de los pacientes que han sido sometidos a quimioterapia neoadyuvante^(100,109). Mediante este método también se constató que los regímenes con bevacizumab a priori muestran una respuesta histológica significativamente mejor que aquellos con cetuximab⁽¹¹⁰⁾.

Además del efecto de la quimioterapia sobre la estructura interna de la metástasis, también han sido estudiados los cambios inmunológicos que induce. En 2015 Tanis et al., con un estudio randomizado, sugieren que la quimioterapia influencia la inmunidad celular, independientemente de las características del paciente. La respuesta inmune de los linfocitos y mastocitos se asoció con respuesta histológica a la quimioterapia y con un incremento de la supervivencia libre de enfermedad. Niveles altos de linfocitos CD3 en los límites de la metástasis y la presencia de mastocitos en el seno de la lesión parecen ser factores pronósticos para los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto. Este es el primer estudio que investiga el efecto de la quimioterapia neoadyuvante en la respuesta inmune de los pacientes con metástasis hepáticas resecables de cáncer de colon o recto, tratados con o sin quimioterapia neoadyuvante. Demuestran que la quimioterapia influye en la respuesta inmunitaria al tumor y que existe una correlación entre la respuesta histológica de acuerdo a la clasificación de la Dra. Rubbia-Brandt y la presencia elevada de linfocitos CD3, mastocitos y linfocitos T en el seno de la metástasis. La supervivencia libre de enfermedad se vio significativamente incrementada en pacientes con densidades altas de linfocitos CD3 y mastocitos en la metástasis resecada⁽¹¹¹⁾.

En definitiva, a lo largo de los años, la importancia del estudio patológico ha ido creciendo, y con ello la profundidad del análisis realizado por los anatómo-patólogos. Desde Vermeulen et al., que en 2001 describieron tres patrones de crecimiento histológico; pasando por Dipen Maru et al., que establecieron como predictor histopatológico de supervivencia la interfase entre la metástasis y el tejido hepático sano; hasta los estudios de Rubbia-Brandt et al., que documentaron los grados de regresión tumoral para las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto de acuerdo con la extensión de la fibrosis y la cantidad de células tumorales residuales⁽¹⁰⁰⁾.

La carga de trabajo acumulada en los servicios de anatomía patológica se ha visto incrementada tanto por el aumento en el número de casos de pacientes con cáncer de colon o recto, como por el desarrollo de terapias neoadyuvantes que ha permitido la cirugía de pacientes que en otro tiempo hubieran sido considerados no quirúrgicos, y por la ampliación de los criterios quirúrgicos de resecabilidad. El estudio patológico ha de añadir por tanto información acerca de los cambios producidos por la terapia preoperatoria en el hígado no tumoral, así como por los cambios histológicos registrados en las lesiones metastásicas⁽¹⁰⁵⁾.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

En base a lo anteriormente expuesto se plantean las siguientes hipótesis:

1. La quimioterapia neoadyuvante consigue un alto grado de respuesta parcial, pero bajo de respuesta completa.
2. Una mayor respuesta histológica se asocia a una mayor supervivencia.
3. La respuesta radiológica evaluada por TC se correlaciona con la respuesta histológica.

Los objetivos propuestos son los siguientes:

1. Análisis de la respuesta histológica a la quimioterapia neoadyuvante.
2. Correlación de la respuesta histológica con la supervivencia.
3. Correlación de la respuesta radiológica con la patológica.
4. Porcentaje de transformación de casos irresecables en resecables.
5. Determinar el método de análisis radiológico óptimo para determinar la respuesta a la quimioterapia.

III. Material y métodos

1. Pacientes y tratamiento.

Realizamos un análisis retrospectivo de pacientes intervenidos por metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto que habían recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, durante el periodo comprendido entre Enero del año 2000 y Diciembre de 2017.

Fueron introducidos en el estudio los pacientes con diagnóstico de metástasis hepáticas por cáncer de colon o recto durante el periodo de análisis, que recibieron tratamiento neoadyuvante mediante terapia sistémica, administrando quimioterápicos clásicos, o la combinación de éstos con terapia dirigida con anticuerpos monoclonales. En total 126 pacientes. Los cuales disponían de estudios de imagen antes y después del tratamiento neoadyuvante, realizados con TC en fase portal. A todos los pacientes se les administró tratamiento neoadyuvante con la intención de realizar cirugía una vez confirmada la respuesta a la quimioterapia.

Se excluyeron aquellos pacientes en los que no fue posible recuperar toda la información necesaria (20 pacientes), así como aquellos pacientes donde se completó su tratamiento con terapia loco-regional (4 pacientes), aquellos que completaron su seguimiento en sus Comunidades Autónomas de origen (3 pacientes). Finalmente, un paciente fue excluido por fallecer durante el tratamiento neoadyuvante.

En total se han registrado 98 pacientes, 2 de los cuales fueron reintervenidos por recaída, recibiendo de nuevo quimioterapia neoadyuvante y posterior metastasectomía hepática. 5 pacientes no fueron intervenidos debido a los hallazgos radiológicos tras la finalización de la quimioterapia neoadyuvante. En 12 pacientes se desestimó la metastasectomía en quirófano, por considerarse irresecables.

En 20 pacientes, las imágenes del TC se realizaron en una fase demasiado tardía, impidiendo la correcta aplicación de los criterios mRECIST y EASL.

Para conocer y poder determinar la situación actual en la que se encontraba cada paciente se hizo una revisión de su historia clínica actualizada. Comprobando en los casos donde se había producido, la fecha de exitus.

2. Respuesta radiológica.

Todos los pacientes presentaban TCs abdomino-pélvicas en fase portal con espesor de corte de 5 mm. Se compararon las imágenes de la TC antes y después del tratamiento neoadyuvante clasificando a los pacientes en base a la respuesta radiológica en 4 categorías independientes: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad en progresión.

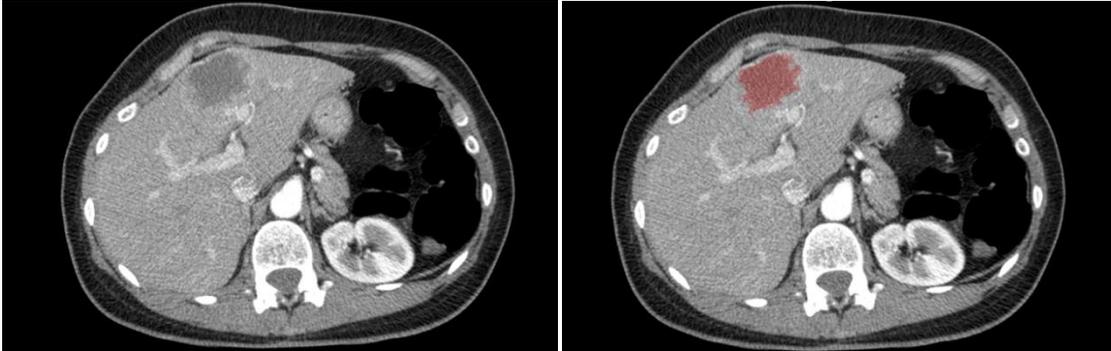
Se valoró la respuesta radiológica de acuerdo con los criterios RECIST 1.1, mRECIST y EASL (**TABLA 2**). En los criterios RECIST 1.1, así como en los mRECIST, sólo se analizan hasta dos lesiones diana por órgano, en este caso 2 metástasis hepáticas. Se consideran medibles todas las lesiones cuyo tamaño sea al menos el doble del espesor de corte utilizado en la técnica de imagen, en nuestro caso, lesiones no inferiores a 1 cm. Los criterios RECIST 1.1 se basan en la suma de los diámetros mayores de las lesiones, mientras que los métodos del mRECIST y EASL, analizan marcadores radiológicos funcionales, midiendo la longitud mayor del área realizada de la metástasis en el caso del mRECIST, y el área de la misma para el método EASL.

Mediante la comparación de los resultados obtenidos de la medición de las lesiones diana antes y después del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, se clasifican los pacientes en 4 categorías dependiendo de los resultados obtenidos. Se considera remisión completa (RC) cuando las lesiones diana han desaparecido en su totalidad. Si la metástasis ha respondido pero no hasta el punto de desaparecer completamente, se considera respuesta parcial (RP). La enfermedad en progresión (EP) implica una falta de respuesta al tratamiento neoadyuvante, y se cataloga como enfermedad estable (EE) cuando no se cumplen los criterios de enfermedad en progresión ni de respuesta parcial.

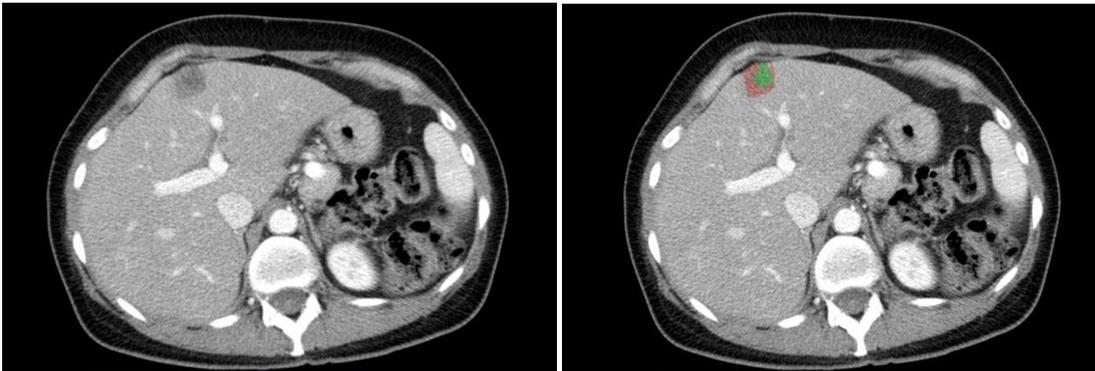
En la **Fig. 4** se muestra un caso clínico de uno de los pacientes incluidos en el estudio, donde se aprecia la misma lesión diana antes y después, con un intervalo de 3 meses, en el que se administró quimioterapia neoadyuvante. La **Fig. 5** ilustra cómo se aplicarían los diferentes criterios de análisis radiológico (RECIST 1.1, mRECIST y EASL). Las medidas tomadas son: $A = 35$ mm, $B = 20$ mm, $A' = 20$ mm, $A'' = 18$ mm, $B' = 7$ mm. De acuerdo a estos valores, para el método RECIST 1.1 el paciente presentaría una respuesta parcial (57,14%); y para los métodos mRECIST y EASL, existe asimismo una respuesta parcial (51,45% y 18% respectivamente).

Fig. 4 – Respuesta radiológica en un caso clínico

A)

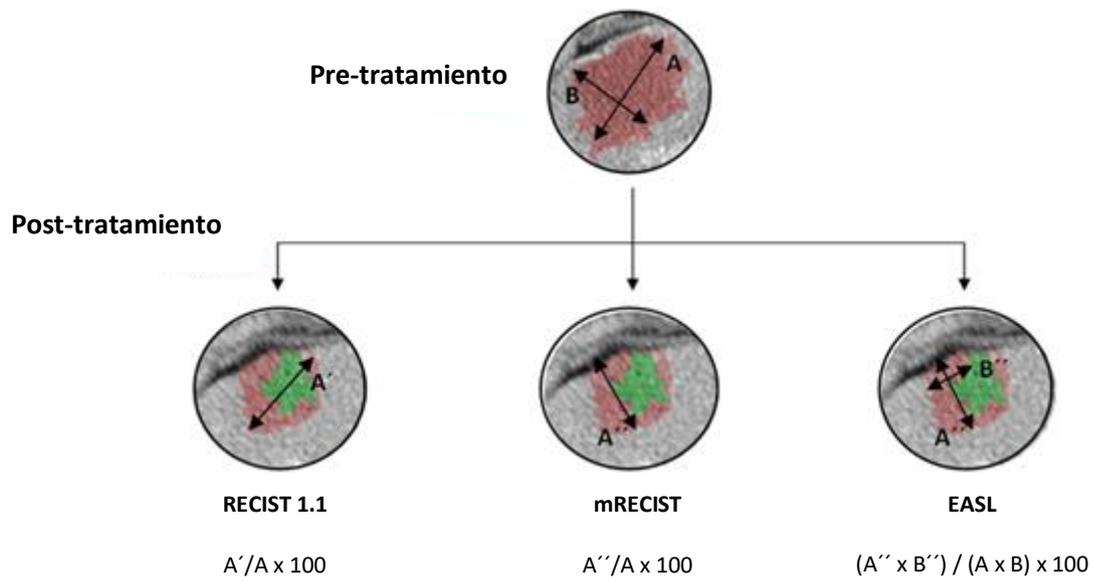


B)



- A) Paciente con metastasis hepaticas de cancer de colon o recto antes del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante.
- B) Imagen tomográfica tomada 3 meses después, perteneciente a la misma metástasis, después de recibir quimioterapia neoadyuvante.

Fig. 5 – Aplicación de los criterios radiológicos



3. Respuesta histológica.

La respuesta histológica se analizó siguiendo los criterios propuestos por la Dra. Rubbia-Brandt. Se revisaron las muestras de las metástasis sobre cristales teñidos con hematoxilina y eosina (H-E), observando los distintos componentes histológicos, fibrosis, mucina, necrosis y células tumorales viables. Se clasificaron los resultados en 5 grupos en función del grado de regresión tumoral (TRG), considerando el grado 1 como respuesta completa, con ausencia de células tumorales, donde la metástasis ha sido sustituida por tejido fibroso, y el grado 5 como ausencia de respuesta, donde predominan la presencia de células tumorales y áreas necróticas. Las muestras fueron analizadas por un patólogo especialista en gastrointestinal, y posteriormente se evaluaron de nuevo por otro especialista ajeno al servicio.

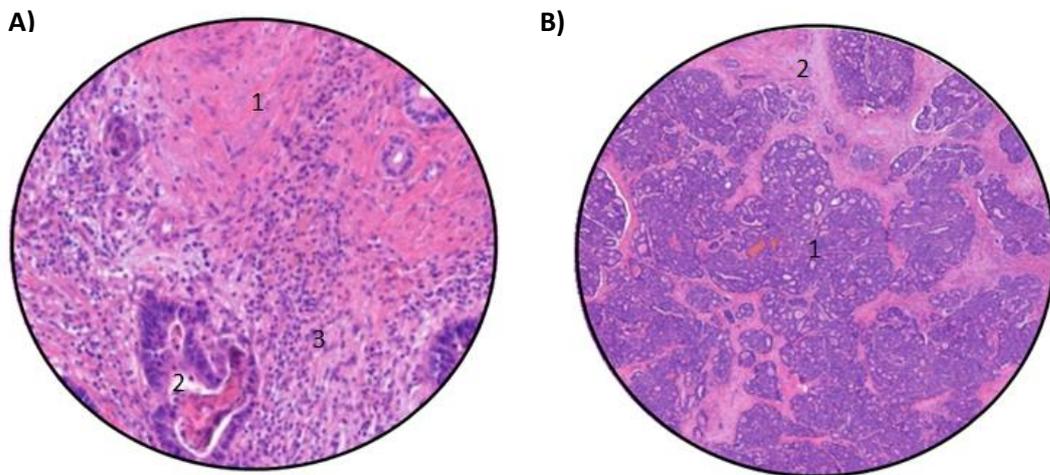
Para cada paciente se elaboraba la ficha descrita a continuación:

- Número de nódulos.
- Por cada nódulo:
 - Tamaño (2 dimensiones).
 - Borde (expansivo/infiltrante).
 - Permeación:
 - Vascular/sinusoidal.
 - Biliar.
 - Neural.
 - Borde quirúrgico (distancia en mm).
 - Metástasis ganglionares (si se remiten).
 - Grado de respuesta al tratamiento (clasificación de Rubbia-Brandt, 2007):
 - **TRG1:** ausencia de células tumorales, reemplazadas por abundante fibrosis.
 - **TRG2:** escasas células tumorales residuales entremezcladas con abundante fibrosis.
 - **TRG3:** mayor presencia de células tumorales con predominio de la fibrosis.
 - **TRG4:** abundantes células tumorales con zonas necróticas que predominan sobre la fibrosis.
 - **TRG5:** células tumorales con zonas necróticas sin fibrosis.
 - % de células viables.

(repetir por cada nódulo)

La **Fig. 6** muestra dos imágenes al microscopio de dos pacientes incluidos en el estudio, intervenidos tras recibir quimioterapia neoadyuvante. En la figura A se aprecia un ejemplo de una metástasis con un grado de regresión tumoral de 2 según la clasificación de la Dra. Rubbia-Brandt, donde se aprecia la escasez de células tumorales, y la abundante fibrosis. En la figura B otro ejemplo, en este caso de una metástasis con un grado de regresión tumoral 5, donde hay un predominio de células tumorales, sin fibrosis, y con áreas de necrosis.

Fig. 6 – Características de la respuesta histológica



A) Muestra de una metástasis hepática de cáncer de colon o recto tras tratamiento quimioterápico neoadyuvante, con un grado de regresión tumoral de 2 (TRG2). 1) Abundante fibrosis. 2) Escasas células tumorales. 3) Infiltrado linfocitario. B) Muestra de una metástasis hepática de cancer de colon o recto tras tratamietno quimioterápico neoadyuvante, con un grado de regresión tumoral de 5 (TRG5). 1) Abundantes células tumorales. 2) Áreas de necrosis.

4. Análisis estadístico.

Los datos son presentados como la frecuencia y porcentaje para variables categóricas y la media y desviación estándar (DE) o la mediana y el rango intercuartílico (RIQ) para variables cuantitativas. Se analizó la concordancia entre cada método de análisis de la respuesta radiológica utilizando el coeficiente kappa ponderado con pesos cuadráticos (κ). Se tomaron como referencia los siguientes parámetros: κ entre 0,21 y 0,40 era débil; κ entre 0,41 y 0,60 moderado; κ entre 0,61 y 0,80 bueno, y un valor de κ mayor de 0,80 se consideraba excelente. La relación entre la respuesta radiológica y la histológica se calculó mediante la gamma de Goodman-Kruskal (γ), así como mediante el test Chi cuadrado y ajuste mediante el método de Monte Carlo. La supervivencia global se calculó desde el momento del diagnóstico hasta la fecha de exitus por cualquier causa, o bien hasta la última fecha de seguimiento del paciente. La probabilidad de supervivencia en función del tiempo se calculó mediante el método de Kaplan-Meier (KM). El test log-rank se utilizó para comparar la supervivencia global entre grupos. Se realizó un modelo de regresión de Cox para evaluar la Hazard ratio (HR) y el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) de cada categoría dentro del método de análisis de la respuesta radiológica (RC vs. RP vs. EE vs. EP) así como de la respuesta tumoral (TRG1 vs. TRG2 vs. TRG3 vs. TRG4 vs. TRG5), ajustado por sexo, edad, realización de metastasectomía previa, reseccabilidad de las metástasis, origen del tumor primario, diámetro mayor de la mayor metástasis, afectación de los bordes de resección, número de metástasis, puntuación de carga tumoral o “tumour burden score” (TBS) y el tipo de quimioterapia empleada. Para el análisis se empleó Stata 14/SE (Stata Co., CollegeStation, Tx).

TABLA 2 – Criterios de respuesta radiológica

	RECIST 1.1	mRECIST	EASL
Respuesta complete (RC)	Desaparición de lesiones.	Desaparición de lesiones.	Desaparición de lesiones.
Respuesta parcial (RP)	Descenso de $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros mayores.	Descenso de $\geq 30\%$ en la suma uni-dimensional del área realzada.	Descenso de $\geq 50\%$ en la suma bi-dimensional del área realzada.
Enfermedad estable (EE)	No cumple criterios de RP ni de EP.	No cumple criterios de RP ni de EP.	No cumple criterios de RP ni de EP.
Enfermedad en progresión (EP)	Incremento de $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros mayores.	Incremento de $\geq 20\%$ en la suma uni-dimensional del área realzada.	Incremento de $\geq 25\%$ en la suma bi-dimensional del área realzada.

RC, respuesta complete; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; EP, enfermedad en progresión.

IV. RESULTADOS

“La medicina es la ciencia de la incertidumbre y el arte de la probabilidad”.

William Osler

1. Características de los pacientes y el tratamiento.

La población incluyó 77 pacientes, 47 varones (60,8%) y 30 mujeres (39,2%), con una media de edad de 60,9 años (DE 10,1). Todos los pacientes presentaban afectación metastásica hepática por cáncer de colon o recto fueron tratados con citotóxicos clásicos exclusivamente un 51,5%, fundamentalmente en base a oxaliplatino (41,2%). Un 41,2% de los pacientes recibieron esquemas de quimioterapia que incluían citotóxicos clásicos y anticuerpos monoclonales, la mayoría de los casos con Bevacizumab (24,7%). La mediana de tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de las metástasis y la cirugía fue de 7 meses (RIQ 2-23). La mayoría de los pacientes tenían 2 metástasis hepáticas (RIQ 1-11), con un diámetro de 20 mm (RIQ 2-160) (TABLA 3).

TABLA 3 – Datos demográficos de los pacientes

Datos demográficos	Valores
Número total	77
Sexo (n, %)	
- Varón	47 (60,8%)
- Mujer	30 (39,2%)
Edad al diagnóstico (años, DE)	60,9 (DE 10,008)
Origen del tumor primario (n, %)	
- Recto	32 (38,1%)
- Sigma	23 (28,9%)
- Colon izquierdo	5 (10,3%)
- Colon derecho	17 (22,7%)
Metastasectomía previa (n, %)	
- Sí	3 (4,1%)
- No	74 (95,9%)
Resecabilidad (n, %)	
- Resecable	14 (18,6%)
- Irresecable	63 (81,4%)
Metástasis (n, %)	
- Sincrónicas	63 (81,4%)
- Metacrónicas	14 (18,55%)
Número de metástasis (mediana, RIQ)	2 (RIQ 2)
Diámetro mayor (mm, RIQ)	20 (RIQ 23)
TBS (mediana, RIQ)	3,16 (RIQ 3,28)
Afectación de los bordes (n, %)	
- Afecto	27 (35,1%)
- Libre	38 (49,5%)
- Sin IQ	12 (15,5%)
Tipo de quimioterapia (n, %)	
- Citotóxicos	40 (51,5%)
o Capecitabina	1 (2,1%)
o Oxaliplatino	35 (41,2%)

○ Irinotecan	4 (8,2%)
- Citostático	32 (41,2%)
○ Cetuximab	4 (5,2%)
○ Bevacizumab	19 (24,7%)
○ Panitumumab	9 (11,3%)
- Desconocido	5 (7,2%)
Seguimiento (meses, RIQ)	35 (RIQ 35)
Tiempo hasta IQ (meses, RIQ)	7 (RIQ 4)
Recidiva (n, %)	
- No	11 (14,4%)
- Sí	52 (68%)
- Desconocido	14 (17,6%)
Exitus (n, %)	
- Sí	52 (64,9%)
- No	24 (34%)
- Desconocido	1 (1%)
Exitus por tumor (n, %)	
- Sí	46 (59,8%)
- No	29 (37,1%)
- Desconocido	2 (3,1%)

n, frecuencia; DE, desviación estándar; RIQ, rango intercuartílico; TBS, tumour burden score; IQ, intervención quirúrgica.

De los 100 casos que se recogieron inicialmente en el estudio, 18 pacientes presentaban enfermedad metastásica hepática considerada resecable en el momento del diagnóstico, y 82 pacientes presentaron enfermedad hepática no resecable al momento del diagnóstico. El 80,4% de los pacientes considerados irresecables pudieron ser intervenidos tras quimioterapia neoadyuvante (n = 66), mientras que el 5,6% (n = 1) de los pacientes resecables no pudieron operarse tras recibir quimioterapia neoadyuvante.

2. Respuesta a quimioterapia neoadyuvante según criterios radiológicos e histológicos.

Existe excelente concordancia entre los métodos mRECIST y EASL ($\kappa = 0,841$, $p < 0,001$). Sin embargo, la concordancia que resulta al comparar los criterios del RECIST 1.1 con cualquiera de los otros dos métodos es débil ($\kappa = 0,218$, $p < 0,001$, al comparar con mRECIST; y $\kappa = 0,237$, $p < 0,001$, al comparar con EASL).

En la **TABLA 4** y **Fig. 7** se comparan los resultados obtenidos con el análisis histológico de las muestras y las cifras que resultan de la aplicación de los criterios radiológicos. Los resultados arrojados por los criterios mRECIST y EASL son prácticamente superponibles. Existen discrepancias al comparar, por un lado los resultados obtenidos con mRECIST y EASL, con los resultados derivados de los criterios RECIST 1.1. Los criterios mRECIST y EASL estiman mejores respuestas radiológicas. Los resultados del RECIST 1.1 se ajustan más a los resultados histológicos, aunque no identifican de forma precisa los pacientes con respuesta completa (sólo 4 casos, frente a los 9 que resultan en el análisis con microscopio).

TABLA 4 – Respuesta radiológica y TRG

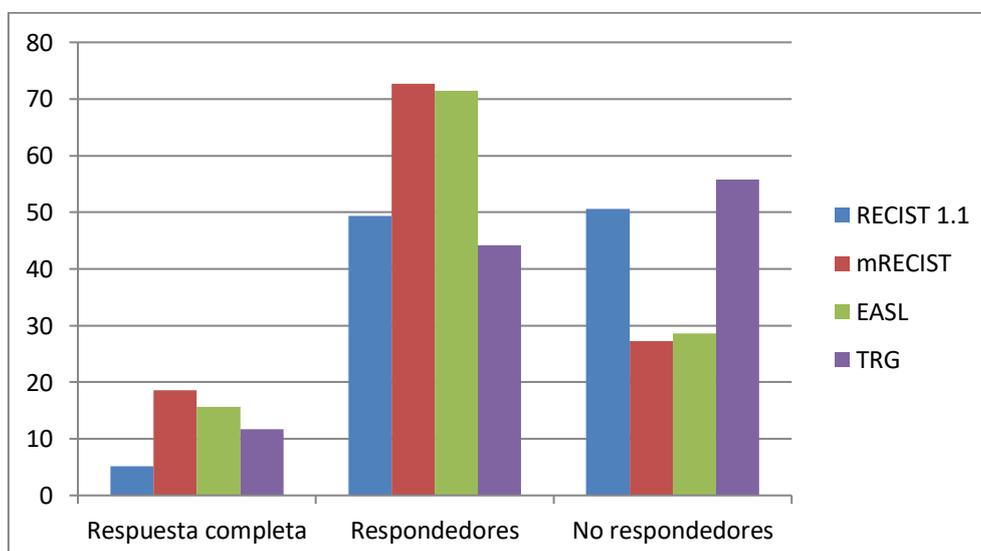
	RECIST 1.1	mRECIST	EASL	TRG
Respuesta completa	4 (5,2%)	12 (18,6%)	12 (15,6%)	9 (11,7%)
Respondedores	38 (49,4%)	56 (72,7%)	55 (71,4%)	34 (44,2%)
No respondedores	39 (50,6%)	21 (27,3%)	22 (28,6%)	43 (55,8%)
Total	77	77	77	77

TRG, Grado de regresión tumoral.

Respondedores: respuesta completa + respuesta parcial, TRG1, TRG2 y TRG3.

No respondedores: enfermedad estable + enfermedad en progresión, TRG 4 y TRG 5.

Fig. 7 – Respuesta radiológica y TRG

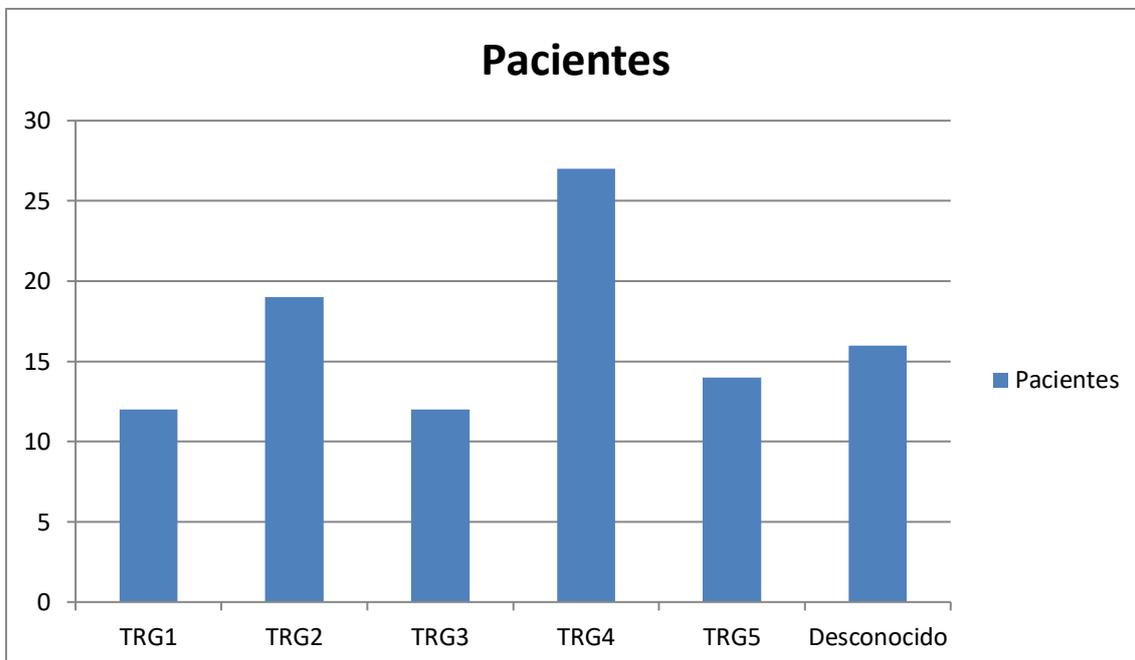


En la **TABLA 5** y **Fig. 8** se dividen los pacientes incluidos en el estudio en base a la respuesta histológica. Si obviamos los 16 pacientes en los que no se pudo analizar la muestra en laboratorio debido a que se desestimó la cirugía de forma intraoperatoria, debido al alcance extendido de la enfermedad, se encuentran un 51,19% de pacientes respondedores con quimioterapia, frente a un 48,81% de pacientes no respondedores.

TABLA 5 – Grados de regresión tumoral

Grado de regresión tumoral	Pacientes
TRG1	12
TRG2	19
TRG3	12
TRG4	27
TRG5	14
Desconocido	16
	100
Respondedores	43 (51,19%)
No respondedores	41 (48,81%)

Fig. 8 – Grados de regresión tumoral



3. Relación entre la respuesta radiológica y la histológica.

Al aplicar el test Chi cuadrado y ajuste mediante el método de Monte Carlo (TABLA 6, 7, 8) encontramos que existe una relación estadísticamente significativa entre los criterios del RECIST 1.1 y el TRG ($p = 0,016$), del mismo modo hay relación significativa entre los criterios del EASL y el TRG ($p = 0,022$). Sin embargo no se alcanza significación cuando se correlacionan los resultados obtenidos mediante el método mRECIST ($p = 0,058$).

La gamma de Goodman-Kruskal (γ) muestra una relación muy significativa entre los tres métodos de respuesta radiológica y la respuesta histológica, siendo $\gamma = 0,4921$, $p < 0,001$ entre RECIST 1.1 y TRG; $\gamma = 0,3194$, $p = 0,001$ entre mRECIST y TRG; y por último, $\gamma = 0,3156$, $p = 0,001$ entre EASL y TRG.

TABLA 6 – Correlación entre RECIST 1.1 y TRG

	Grado de regresión tumoral					
	1	2	3	4	5	Desconocido
Respuesta radiológica (RECIST 1.1)						
- Respuesta completa	3	2	0	1	0	0
- Respuesta parcial	7	13	8	13	5	6
- Enfermedad en estable	2	2	4	6	5	3
- Enfermedad en progresión	0	2	0	7	4	7

Relación estadísticamente significativa entre la respuesta radiológica (RECIST 1.1) y la patológica, $p = 0,016$ (chi cuadrado, ajuste Monte Carlo).

TABLA 7 – Correlación entre mRECIST y TRG

	Grado de regresión tumoral					
	1	2	3	4	5	Desconocido
Respuesta radiológica (mRECIST)						
- Respuesta completa	4	1	2	2	1	0
- Respuesta parcial	5	13	6	12	9	3
- Enfermedad en estable	0	2	2	5	1	6
- Enfermedad en progresión	0	0	0	2	1	3
- Desconocido	3	3	2	6	2	4

No existe relación estadísticamente significativa entre la respuesta radiológica (mRECIST) y la patológica, $p = 0,058$ (chi cuadrado, ajuste Monte Carlo).

TABLA 8 – Correlación entre EASL y TRG

	Grado de regresión tumoral					
	1	2	3	4	5	Desconocido
Respuesta radiológica (EASL)						
- Respuesta completa	4	1	2	2	1	0
- Respuesta parcial	5	13	6	11	9	3
- Enfermedad en estable	0	1	1	7	1	4
- Enfermedad en progresión	0	1	1	1	1	5
- Desconocido	3	3	2	6	2	4

Existe relación estadísticamente significativa entre la respuesta radiológica (EASL) y la patológica, $p = 0,022$ (chi cuadrado, ajuste Monte Carlo).

Las curvas de supervivencia de KM muestran diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes en función del tipo de respuesta radiológica (RC, RP, EE y RP) (TABLA 9 y Fig. 9) (Fig. 10, 11, 12) empleando cualquiera de los tres tipos de criterios.

TABLA 9 – Supervivencia global, criterio radiológico

	Supervivencia (meses)		
	RECIST 1.1	mRECIST	EASL
RC	132,333	76,724	76,724
RP	76,962	52,277	55,207
EE	46,675	40,255	33,839
EP	36,320	23,333	19,689
p	0,004	0,010	< 0,001

RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; EP, enfermedad en progresión.

Fig. 9 – Supervivencia global, criterio radiológico

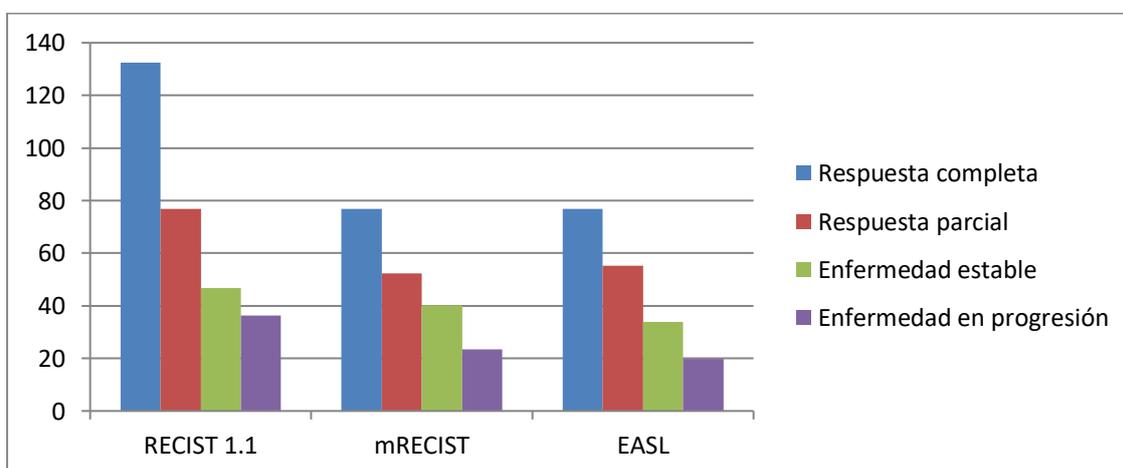
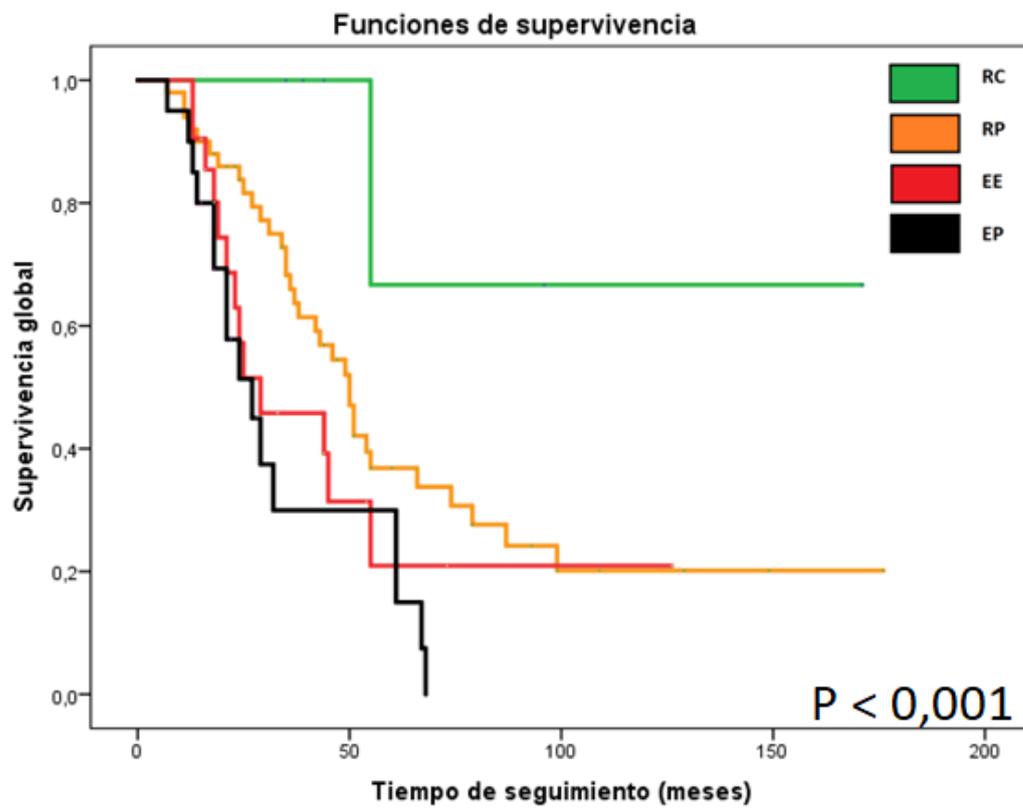
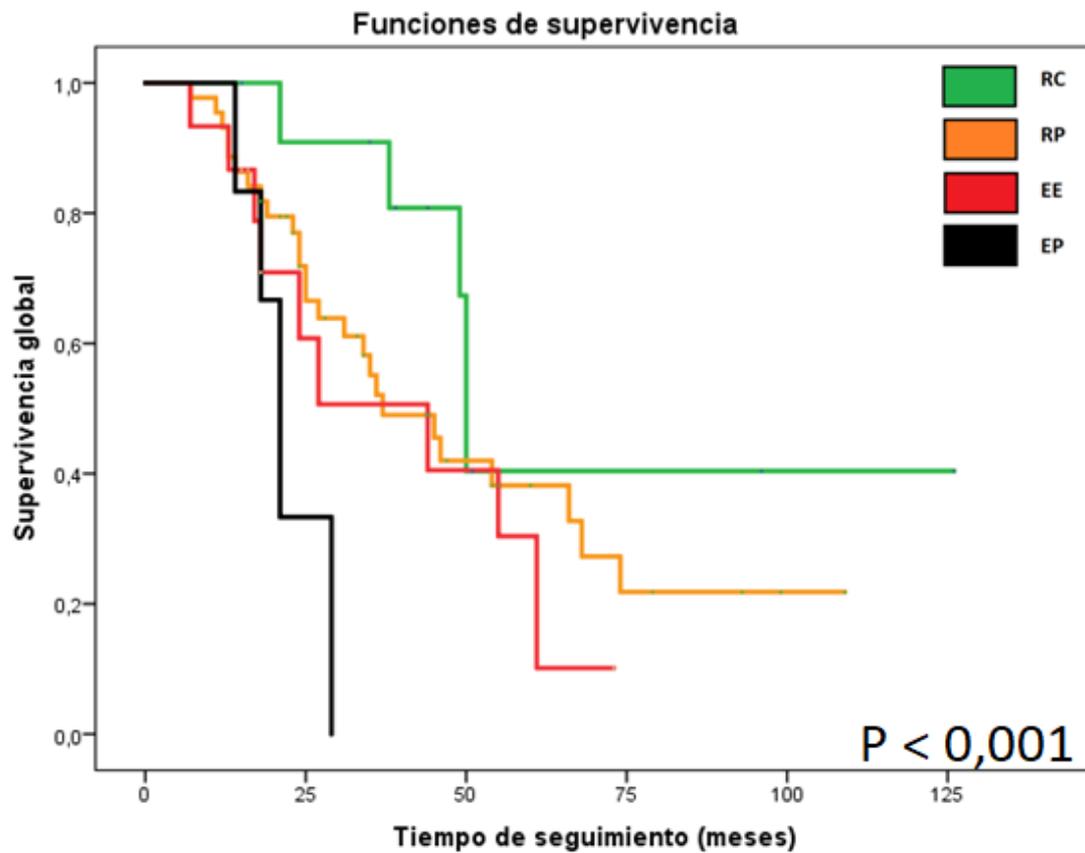


Fig. 10 – Supervivencia global en base a RECIST 1.1



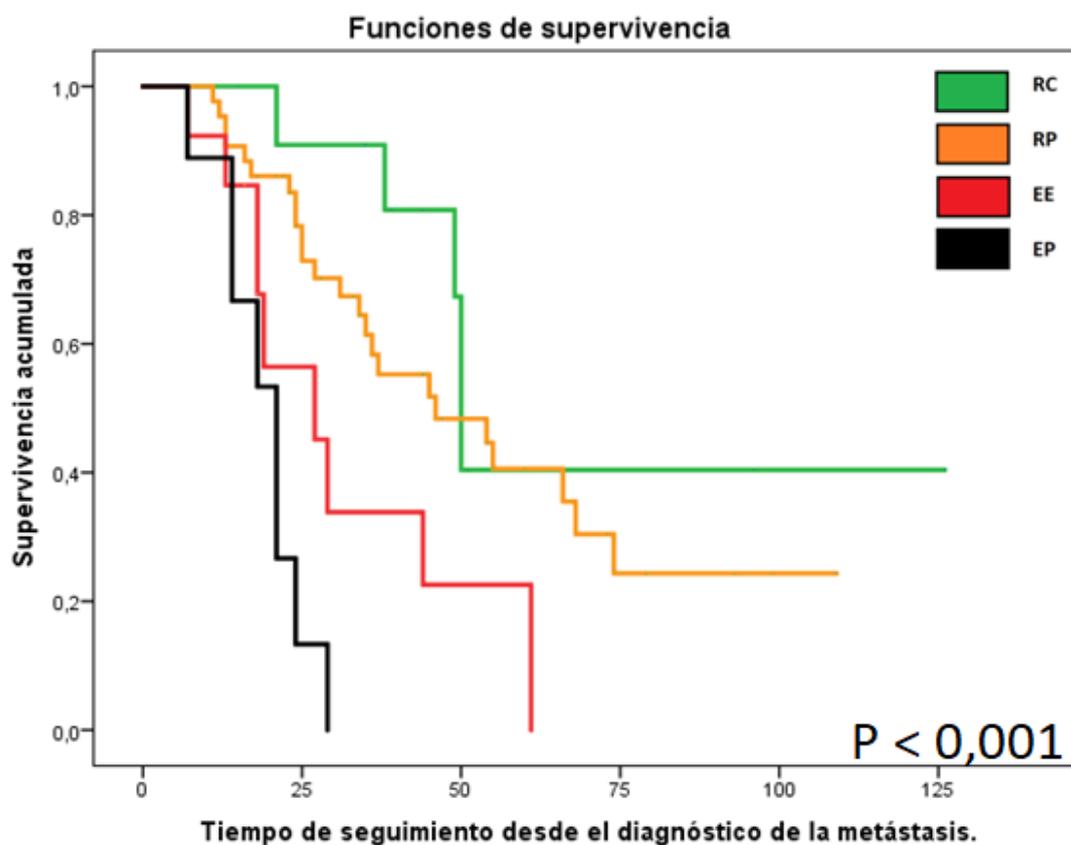
Curva Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia según el método RECIST 1.1, comparando RC vs RP vs EE vs EP. RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad en progresión.

Fig. 11 – Supervivencia global en base a mRECIST



Curva Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia según el método mRECIST, comparando RC vs RP vs EE vs EP.
RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad en progresión.

Fig. 12 – Supervivencia global en base a EASL



Curva Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia según el método EASL, comparando RC vs RP vs EE vs EP.
RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad en progresión.

La supervivencia en meses se prolonga en aquellos pacientes con respuesta completa hasta los 132,3 meses para aquellos con RC evaluada por los criterios RECIST 1.1; o bien 76,7 meses si eran catalogados como RC por los criterios mRECIST y EASL. En cambio, en aquellos pacientes con EP la supervivencia global se reducía hasta los 36,3, 23,3 y 19,7 meses para RECIST 1.1, mRECIST y EASL respectivamente.

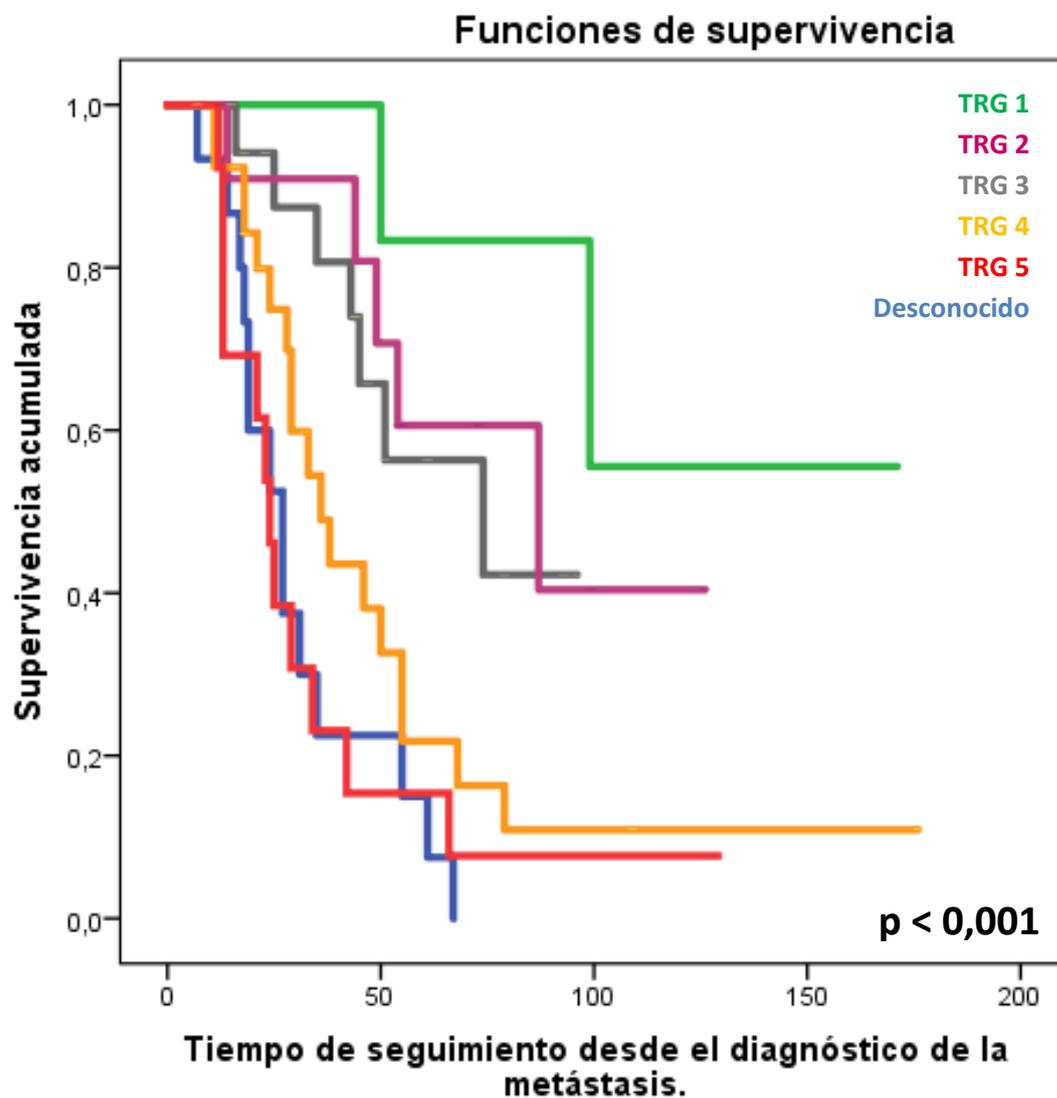
Al analizar la supervivencia global en base a los distintos grados de regresión tumoral, de nuevo las curvas de supervivencia muestran como desciende la supervivencia de los pacientes a medida que empeora el grado de regresión tumoral, con diferencias significativas al aplicar el test log Rank entre los distintos grupos ($p < 0,001$) (TABLA 10, Fig. 13).

TABLA 10 – Supervivencia global, criterio histológico

Grado de regresión tumoral	Supervivencia (meses)
TRG 1	130,833 (DE = 22,011)
TRG 2	67,342 (DE = 7,848)
TRG 3	84,606 (DE = 13,069)
TRG 4	52,917 (DE = 10,545)
TRG 5	34,154 (DE = 8,571)
Desconocido	30,792 (DE = 30,792)
Global	68,314 (DE = 7,211)

p < 0,001
 TRG: grado de regresión tumoral, DE: desviación estándar, Desconocido hace referencia a los pacientes en los que no fue posible la metastasectomía.

Fig. 13 – Supervivencia global en base a TRG



Curva Kaplan-Meier para el análisis de la supervivencia según el TRG, comparando TRG1 vs. TRG2 vs. TRG3 vs. TRG4 vs. TRG5.
 TRG: Grado de regresión tumoral, Desconocido hace referencia a los pacientes en los que no fue posible la metastasectomía.

4. Valor pronóstico de la respuesta radiológica e histológica.

Al realizar el análisis multivariante, cuyos resultados se muestran de forma general en la **TABLA 11**, ajustando la supervivencia según regresión de Cox, hay que tener en cuenta que la variable EASL es colineal con el mRECIST. En la categoría de respuesta completa, ambas variables coinciden por completo; lo que hace imposible analizarlas dentro del mismo modelo, por lo que se compara únicamente la variable RECIST 1.1 con la variable mRECIST. Sólo RECIST 1.1 presenta significación estadística ($p = 0,03$) Se calculó asimismo el HR para cada categoría, con lo que se encontrará un valor creciente de HR a medida que empeora la respuesta radiológica (RC \rightarrow RP \rightarrow EE \rightarrow EP). Los valores aparecen recogidos en la **TABLA 12**, RECIST 1.1 muestra un HR de 0,034 (IC 95% 0,002 – 0,719) para RC hasta 5,810 (IC 95% 0,522 – 11,121) para EP, frente a los valores del mRECIST, HR 0,716 (IC 95% 0,212 – 2,403) para RC y 0,704 (IC 95% 0,286 – 7,264) para EP.

En el análisis multivariante, además del criterio RECIST 1.1, también son factores pronósticos independientes la edad ($p < 0,001$, HR = 1,128, IC 95% 1,063 – 1,196), la realización de cirugía hepática por presencia de metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto previamente ($p = 0,050$, HR = 31,492, IC 95% 1,001 – 990,422) y la localización del tumor primario ($p = 0,021$, HR = 0,303, IC 95% 0,110 – 0,835) en caso de que el origen este en el sigma.

Se repitió el análisis multivariable, en este caso introduciendo únicamente el grado de regresión tumoral. De este modo, la respuesta histológica sí muestra significación estadística, con un HR que se incrementa desde el TRG1 hasta el TRG5, como cabría esperar, a medida que empeora la respuesta histológica (TRG1 \rightarrow TRG2 \rightarrow TRG3 \rightarrow TRG4 \rightarrow TRG5). Los valores aparecen recogidos en la **TABLA 13**, y muestran un HR de 1 para el TRG1 que se incrementa hasta alcanzar un valor de 7,181 para el TRG5 (IC 95% 1,593 – 32,372), con una $p = 0,010$.

TABLA 11 – Modelo de regresión de Cox

Variable	Hazard ratio	p value	IC 95%
Sexo	0,385	0,057	0,145 – 1,030
Edad	1,128	0,000	1,063 – 1,196
Cirugía previa	31.491	0.050	1.001 – 990.422
Resecabilidad	0,361	0,081	0,115 – 1,135
Origen tumor primario			
- Sigma	0.303	0.021	0.110 – 0.835
- Colon derecho	0.416	0.141	0.130 – 1.336
- Recto	1	-	
- Colon izquierdo	2.462	0.122	0.786 – 7.708
Diámetro mayor	1.020	0.121	0.995 – 1.047
Afectación de márgenes	0,888	0,779	0,388 – 2,035
RECIST 1.1			
- RC	0.034	0.037	0.002 – 0.719
- RP	1	-	
- EE	2.786	0.085	0.448 – 4.297
- EP	5.810	0.019	0.522 – 11.121
mRECIST			
- RC	0.716	0.584	0.212 – 2.403
- RP	1	-	
- EE	0.557	0.459	0.272 – 5.567
- EP	0.704	0.676	0.286 – 7.264
Número de metástasis	1.086	0.602	0.797 – 1.478
TBS			
- p0.25	0.978	0.972	0.270 – 3.537
- p0.50	0.660	0.580	0.152 – 2.871
- p0.75	0.267	0.252	0.028 – 2.562
- p1.00	1	-	
Tipo de quimioterapia	1.630	0.157	0.829 – 3.205
Regresión tumoral			
- TRG1	1	-	
- TRG2	1.617	0.602	2.67 – 9.713
- TRG3	1.414	0.706	0.233 – 8.571
- TRG4	2.829	0.225	0.528 – 15.149
- TRG5	5.394	0.079	0.821 – 35.421

RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad en progresión, TBS: tumour burden score, TRG: grado de regresión tumoral.

Cirugía previa hace referencia a la realización de metastasectomía anteriormente.

Diámetro mayor hace referencia al diámetro mayor de la mayor metástasis.

TABLA 12 – Riesgo de exitus en función del tipo de respuesta radiológica

Categoría	RECIST 1.1			mRECIST		
	Hazard ratio	95% IC	Valor de p	Hazard ratio	95% IC	Valor de p
RC	0,034	0,002 – 0,719	0,037	0,716	0,212 – 2,403	0,584
RP	1	-	-	1	-	-
EE	2,786	0,448 – 4,297	0,085	0,557	0,272 – 5,567	0,459
EP	5,810	0,522 – 11,121	0,019	0,704	0,286 – 7,264	0,676

RC, respuesta completa; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; EP, enfermedad en progresión; IC, intervalo de confianza.

TABLA 13 – Modelo de regresión de Cox (6 variables)

	Hazard ratio	95% IC	Valor de p
TRG1	1	-	-
TRG2	1,535	0,317 – 7,430	0,594
TRG3	1,896	0,381 – 9,420	0,434
TRG4	4,599	1,071 – 19,739	0,040
TRG5	7,181	1,593 – 32,372	0,010
Desconocido	6,057	1,350 – 27,167	0,019

TRG: grado de regresión tumoral, IC: intervalo de confianza.

La categoría desconocido corresponde a aquellos pacientes en los que no pudo llevarse a cabo la intervención por progresión

V. DISCUSIÓN

“Todo cirujano guarda en su interior un pequeño cementerio donde acude a rezar de vez en cuando. Un lugar lleno de amargura y pesar, donde ha de encontrar una explicación a sus fracasos”.

René Leriche, *Filosofía de la Cirugía*

La supervivencia asociada a la enfermedad metastásica por cáncer de colon o recto se ha incrementado en los últimos 20 años, pero en términos generales se estima entre un 30 y un 37% a los 5 años⁽²⁾. A día de hoy, la cirugía es el único tratamiento capaz de procurar la curación de los pacientes con enfermedad metastásica hepática^(6,7), con tasas de supervivencia a 5 años cuando se logra resección hepática que pueden alcanzar hasta el 71% en algunas series^(2,3).

La respuesta a la quimioterapia ha significado también un punto de apoyo para el abordaje clínico de los pacientes. La valoración del cambio de la carga tumoral es una característica importante de la evaluación clínica del tratamiento del cáncer: tanto la disminución del tamaño del tumor (respuesta objetiva) como de la progresión de la enfermedad, son datos importantes a analizar en los ensayos clínicos⁽⁶⁹⁾.

Obviamente el método principal mediante el cual determinar la eficacia de la terapia neoadyuvante es mediante el estudio de la respuesta radiológica de lesiones metastásicas, lo que permite fundamentalmente evitar la realización de cirugía innecesarias.

La Dra. Rubbia-Brandt en su estudio publicado en el año 2007 clasifica las muestras recibida de las metastasectomías de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto en 5 categorías. De esta manera demuestra el efecto que tiene sobre las lesiones metastásicas la quimioterapia neoadyuvante y establece un criterio en el cual basar la futura evolución de estos pacientes.

En este trabajo se intentan correlacionar los métodos de análisis de la respuesta a la quimioterapia, radiológicos e histológicos, para ver su relación entre ellos, su validez como factores pronósticos independientes a la hora de predecir la supervivencia de los pacientes, y su utilidad en la práctica clínica diaria.

Los esquemas terapéuticos actuales incluyen quimioterapia neoadyuvante para aquellos pacientes con metástasis de resecabilidad límite^(14,15), en los cuales se utilizan citotóxicos clásicos, como oxaliplatino o irinotecán. Estos citotóxicos han demostrado con su uso supervivencias globales mayores en pacientes con metástasis resecables, de hasta 63,7 meses (95% CI 52,7 – 87,3), frente a 55 meses con cirugía exclusivamente (95% CI 41,9 – 79,4)^(52,63). Los nuevos regímenes incorporan también anticuerpos monoclonales como cetuximab o bevacizumab, que no modifican el tamaño de las metástasis, pero que producen un efecto estabilizador en ellas, lo que da origen a la pregunta de cuál es el mejor método para establecer la respuesta radiológica^(74,75). Lo cual reviste una especial importancia, ya que mediante el análisis de la respuesta radiológica se decide la actitud terapéutica de un paciente, al considerar o no resecables las lesiones metastásicas.

Dentro de nuestro estudio, tanto el mRECIST como el EASL, fallan a la hora de detectar pacientes en los que no se ha producido respuesta histológica (TRG 4 y TRG 5), sobrestimando el efecto de la quimioterapia neoadyuvante. En nuestro análisis los criterios RECIST 1.1 son un factor pronóstico independiente ($p = 0,019$), y los valores de HR se incrementan a medida que empeora el pronóstico ($HR = 0,034 \rightarrow 1 \rightarrow 2,786 \rightarrow 5,810$). Al analizar el comportamiento de mRECIST y EASL no se incrementa el valor de HR a medida que empeora la respuesta

radiológica (HR = 0,716 → 1 → 0,557 → 0,704), tampoco alcanzan significación estadística ($p = 0,459$).

Una explicación para el peor rendimiento del mRECIST y del EASL podría residir en la propia naturaleza del tumor. A diferencia del hepatocarcinoma, las metástasis por cáncer de colon o recto son hipodensas con respecto al resto del parénquima hepático, mientras que el hepatocarcinoma es un tumor hipervasculares⁽⁷⁷⁾. Esto lleva a que las metástasis de CCR sean visibles sobre todo en fase portal, quedando por tanto menos contrastada en las imágenes de TC la porción de tumor viable, lo que dificulta su análisis⁽⁷⁶⁾.

A pesar de que la terapia dirigida con anticuerpos monoclonales estabiliza la metástasis evitando su crecimiento, con escasa repercusión sobre su tamaño final, en nuestro estudio los pacientes que recibieron anticuerpos monoclonales también fueron tratados con citotóxicos clásicos simultáneamente, no empleándose de forma aislada la terapia dirigida. El efecto homogéneo en la metástasis producido por los agentes citotóxicos inducen una reducción del tamaño de la misma⁽⁷⁰⁾. Todo esto favorece un aumento de la precisión del método de análisis del RECIST 1.1, frente a los métodos del mRECIST y EASL⁽⁷⁵⁾.

El test Chi cuadrado para analizar la relación entre los distintos métodos de análisis radiológico y el grado de regresión tumoral muestra una relación significativa entre el método RECIST 1.1 y el TRG ($p = 0,016$), así como entre el método EASL y el TRG ($p = 0,022$). No así, en cambio, entre el método mRECIST y TRG ($0,058$). Al comparar los valores de la γ de Goodman-Kruskal, de nuevo los criterios RECIST 1.1 indican una asociación más fuerte con la respuesta histológica ($\gamma = 0,4921$, $p < 0,001$), frente a los criterios mRECIST y EASL ($\gamma = 0,3194$, $p = 0,001$ y $\gamma = 0,3156$, $p = 0,001$, respectivamente). Estos últimos sobrestiman la respuesta histológica, obteniendo supervivencias menores al comparar el test log Rank aplicado a los distintos métodos, lo que demuestra que no es capaz de discriminar aquellos pacientes con mejores respuestas.

En cuanto a la respuesta histológica, los criterios propuestos por Rubbia-Brandt no han alcanzado significación estadística en nuestro análisis ($p = 0,051$). Al analizar la supervivencia, el riesgo se incrementa a medida que empeora la respuesta histológica de los pacientes; es cierto que se aprecia una inversión entre TRG 2 y 3, lo cual se debe a la laxitud de los criterios de ambas categorías propuestas en el trabajo del propio Rubbia-Brandt⁽¹⁰⁶⁾, ya que tanto las categorías TRG 1, 4 y 5 poseen elementos diferenciadores claros, como son la ausencia de células tumorales, la ausencia de fibrosis o la presencia de necrosis. Por el contrario, los TRG 2 y 3 comparten las mismas características, fibrosis y escasas células tumorales; sólo diferenciándose por la proporción entre ambas, sin determinarse valores concretos, lo que acrecienta la observador-dependencia de su diferenciación. A pesar de no alcanzar significación, lo que sin duda es fruto de la reducida muestra y la introducción de demasiados factores en la ecuación para el modelo de análisis de la regresión de Cox, la forma de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier corroboran la validez de los hallazgos descritos por la Dra. Rubbia-Brandt, donde vemos como la supervivencia disminuye a medida que aumenta la observación de células tumorales bajo el microscopio, demostrándose la existencia de diferencias significativas tras aplicar el test log Rank ($p < 0,001$).

La edad, a diferencia de otros factores pronósticos demográficos como el género, sí puede tener influencia en la supervivencia de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, y así lo refleja nuestro análisis, que lo considera un factor pronóstico independiente ($p < 0,001$). La edad avanzada puede asociarse con un riesgo operatorio alto y la presencia de un mayor número de complicaciones postoperatorias⁽¹²⁾. Asimismo, el origen del tumor primario también es un factor pronóstico independiente ($p = 0,021$). El cáncer de colon o recto no constituye un único tipo de tumor, la evolución de la enfermedad difiere entre los tumores originados en la parte proximal del colon (derecha) y los distales (izquierda, recto). Las respuestas terapéuticas son totalmente diferentes entre ambos tumores. Los pacientes con cáncer de colon o recto izquierdo se benefician más de quimioterapia adyuvante con regímenes basados en 5-fluoracilo, y terapias dirigidas como anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR), además de tener un mejor pronóstico. Los pacientes con cáncer de colon derecho no responden bien a la quimioterapia convencional, pero tienen mejores resultados con inmunoterapia al presentar mayor carga antigénica. En términos generales podemos afirmar que el cáncer de colon derecho tiene mejor pronóstico cuando se trata en estadios precoces (I y II) en comparación con el cáncer de colon izquierdo y recto. Mientras que en estadios avanzados (III y IV), el cáncer de colon izquierdo y recto tiene mejor pronóstico⁽¹⁰⁾.

Si se demostrara una correlación entre la respuesta al tratamiento neoadyuvante y la supervivencia global, sería posible establecer ensayos clínicos más eficientes para evaluar la actividad de nuevas terapias neoadyuvantes. Permitiría asimismo completar el tratamiento adyuvante en aquellos casos con mala respuesta histológica, con la intención de prolongar la supervivencia de los pacientes. La demostración de una asociación entre la respuesta radiológica y la histológica permitiría evitar la realización de cirugías innecesarias en aquellos pacientes con mala respuesta.

Algunos tratamientos oncológicos, como los anticuerpos monoclonales, inmunoterapia o tratamiento loco-regional, han demostrado ser efectivos a pesar de producir una respuesta atípica. En aquellos pacientes con este tipo de tratamientos, los métodos de evaluación de la respuesta radiológica basados en el tamaño, como los criterios RECIST 1.1, muestran limitaciones, ya que subestiman la respuesta real de las metástasis⁽⁷⁴⁾. Akinwande et al.⁽⁷⁶⁾ comparó los resultados ofrecidos por RECIST 1.1, mRECIST y EASL en metástasis hepáticas de CCR que habían sido tratadas con terapia loco-regional. Concluyó que la determinación de los criterios del mRECIST y EASL suponían un desafío en el caso de las metástasis hepáticas de CCR, ya que se trata de lesiones hipovasculares, a diferencia del hepatocarcinoma, en donde ambos métodos habían demostrado su superioridad frente a los criterios del RECIST 1.1. Esta particularidad dificulta la visualización del área de tumor viable. Además demostró que los criterios RECIST 1.1 estratifican mejor la supervivencia en función del tipo de respuesta radiológica, y son un factor pronóstico independiente.

Al analizar los datos de los pacientes en función de su grado de regresión tumoral se alcanzan cifras de respuesta a la quimioterapia de hasta un 51,19%, lo que está en sintonía con los hallazgos descritos por Rubbia-Brandt et al. en su artículo de 2007, donde encontraban tasas de respuesta del 56%⁽¹⁰⁶⁾.

Bismuth et al.⁽⁴²⁾ publica por primera vez en 1996 que la quimioterapia neoadyuvante, empleando oxaliplatino más 5-fluorouracilo y leucovorín, permitía convertir metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto inicialmente irresecables en resecables, con un incremento en la supervivencia a 5 años del 40%. La adición de cetuximab a los esquemas de quimioterapia como FOLFIRI o FOLFOX ha demostrado incrementar la tasa de respuesta y prolongar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global, siempre y cuando las metástasis posean el fenotipo salvaje del oncogén K-RAS^(49,50,54). En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias en la supervivencia global entre pacientes con tratamiento neoadyuvante empleando exclusivamente citotóxicos clásicos o combinados con anticuerpos monoclonales. Esto puede deberse a que no disponemos de información sobre si los pacientes poseían o no el fenotipo salvaje del oncogén K-RAS, ya que aquellos pacientes con mutación se asocian con ineficacia en el uso de cetuximab⁽¹¹²⁾.

Con respecto a las limitaciones de nuestro estudio, además de ser retrospectivo, no hay homogeneidad en el tipo de terapia neoadyuvante administrada, la muestra es reducida, y en ella se producen sólo 66 efectos (66 exitus), que condiciona inestabilidad en los resultados arrojados por la regresión de Cox; de hecho, siendo estrictos, la regresión de Cox debe admitir una variable por cada 10 efectos. Una disminución en el número de variables a analizar ofrecería, entre otros, resultados significativos en referencia al grado de regresión tumoral. Siguiendo este razonamiento se repitió el análisis de la supervivencia mediante regresión de Cox introduciendo únicamente 6 variables, una por cada 10 efectos (exitus) obtenidos en la muestra. Se introdujeron por tanto las variables que componen el grado de regresión tumoral (TRG1, TRG2, TRG3, TRG4, TRG5 y desconocido). Al hacerlo, el grado de regresión de Cox demuestra ser un factor pronóstico independiente, con $p = 0,010$.

VI. CONCLUSIONES

1. La quimioterapia neoadyuvante consigue una tasa de respuesta parcial aceptable, en el presente estudio ligeramente superior al 50%, similar a los resultados publicados. Efectivamente, el porcentaje de pacientes con respuesta completa es bajo, como afirmábamos desde un principio.
2. Una mayor respuesta histológica se asocia a una mayor supervivencia después de la resección quirúrgica. Asimismo, y aunque en el análisis multivariante no pudiera demostrarse que el grado de regresión tumoral es un factor pronóstico independiente, la presencia de un Hazard ratio creciente a medida que empeora el grado de regresión tumoral demuestra que existe una relación directa entre la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante y la supervivencia global.
3. La respuesta radiológica evaluada por TC se correlaciona con la respuesta histológica.
4. Los resultados demuestran que dadas las características radiológicas de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, y el hecho de que la base del tratamiento quimioterápico continúan siendo los fármacos citotóxicos, los criterios del RECIST 1.1 se postulan como los más apropiados a la hora de valorar la respuesta radiológica. Se demuestra que existe una relación directa entre el grado de respuesta y la supervivencia global, siendo además un factor pronóstico independiente.
5. En nuestra muestra hasta un 80,4% de los pacientes considerados irresecables pudieron ser intervenidos tras quimioterapia neoadyuvante. Sólo un 5,6% de los pacientes que fueron catalogados como resecables no pudieron operarse tras recibir quimioterapia neoadyuvante.

Como conclusión final podemos afirmar que mediante el estudio de la respuesta radiológica de las metástasis hepáticas de cáncer de colon o recto, con independencia del tratamiento neoadyuvante recibido, somos capaces de predecir la respuesta histológica y por ende la supervivencia de los pacientes, previniendo de esta forma la práctica de intervenciones quirúrgicas innecesarias.

VII. REFERENCIAS

“El médico, por venerable que sea, debe aceptar el hecho de que la experiencia, aunque sea voluminosa, no puede utilizarse como un indicador sensible de validez científica”.

Bernad Fisher

1. Hadden WJ, de Reuver PR, Brown K, Mittal A, Samra JS, Hugh TJ. Resection of colorectal liver metastases and extra-hepatic disease: a systematic review and proportional meta-analysis of survival outcomes. *HPB*. 2016;18(3):209-220.
2. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254-259.
3. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(1):50-56.
4. Rodríguez Sanjuán JC. Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal. *Rev. Cancer*. 2011;25(3):111-119.
5. Jegatheeswaran S, Mason JM, Hancock HC, Siriwardena AK. The Liver-First Approach to the Management of Colorectal Cancer With Synchronous Hepatic Metastases: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2013;148(4):385–391.
6. 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(10):1225-1239.
7. Smith JJ, D'Angelica MI. Surgical management of hepatic metastases of colorectal cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(1):61-84.
8. Xu F, Tang B, Jin TQ, Dai CL. Current status of surgical treatment of colorectal liver metastases. *World J Clin Cases*. 2018;6(14):716-734.
9. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(8):446-459.
10. Baran B, Mert Ozupek N, Yerli Tetik N, Acar E, Bekcioglu O, Baskin Y. Difference Between Left-Sided and Right-Sided Colorectal Cancer: A Focused Review of Literature. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):264-273.
11. Naxerova K, Reiter JG, Brachtel E, et al. Origins of lymphatic and distant metastases in human colorectal cancer. *Science*. 2017;357(6346):55-60.
12. Donadon M, Lleo A, Di Tommaso L, Soldani C, Franceschini B, Roncalli M et al. The shifting paradigm of prognostic factors of colorectal liver metastases: From tumor-centered to host immune-centered factors. *Front. Oncol*. 2018;28(8):181.
13. Quireze J. C., Brasil A., Morais L. K., Campion E. R., Taveira E. J., Rassi M. C. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis - is it true? *Arq. Gastroenterol*. 2018 ; 55(3):258-263.
14. van Dam RM, Lodewick TM, van den Broek MA, et al. Outcomes of extended versus limited indications for patients undergoing a liver resection for colorectal cancer liver metastases. *HPB*. 2014;16(6):550-559.
15. Khan K, Wale A, Brown G, Chau I. Colorectal cancer with liver metastases: neoadjuvant chemotherapy, surgical resection first or palliation alone? *World J Gastroenterol*. 2014;20(35):12391-12406.
16. Adam R., Hoti E., Bredt L.C. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer ehpático mestastásico. *Cir Esp*. 2011;89:10-19.
17. Elias D, Liberale G, Vernerey D, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(11):900-909.
18. Yamanaka N, Okamoto E, Oriyama T, Fujimoto J, Furukawa K, Kawamura E, et al.. A prediction scoring sistema to select the surgical treatment os liver cancer. *Ann Surg*. 1994;219(4):342–346.
19. Sasaki K, Morioka D, Conci S, et al. The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Ann Surg*. 2018;267(1):132-141.
20. Viganò L, Capussotti L, Majno P, Toso C, Ferrero A, De Rosa G, et al.. Liver resection in

- patients with eight or more colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2015;102(1):92–101.
21. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2009;96(10):1101-1113.
 22. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery?. *Ann Surg*. 2008;248(4):626-637.
 23. Adam R, Wicherts DA, De Haas R, 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):1829–1835.
 24. Andres A, Oldani G, Berney T, Compagnon P, Line P-D, Toso C. Transplantation for colorectal metastases: on the edge of a revolution. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;27(3):74–74.
 25. Dueland S, Guren TK, Hagness M, Glimelius B, Line PD, Pfeiffer P, et al.. Chemotherapy or Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases from Colorectal Cancer? *Ann Surg*. 2015;261(5):956–960.
 26. Hagness M, Foss A, Egge TS, Dueland S. Patterns of recurrence after liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1323–1329.
 27. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al.. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644–658.
 28. 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):223-230.
 29. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, et al. Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(3):318-324.
 30. Pozzo C, Barone C, Kemeny NE. Advances in neoadjuvant therapy for colorectal cancer with liver metastases. *Cancer Treat Rev*. 2008;34(4):293-301.
 31. Power DG, Kemeny NE. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(3):251-264.
 32. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, 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.
 33. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al.. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229–237.
 34. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al.. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *J Clin Oncol*. 2007;25(30):4779–4786.
 35. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):492-501.
 36. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012;255(2):237-247.
 37. 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):1931-1938.
 38. G. Poston, R. Adam, J. Xu, B. Byrne, R. Esser, H. Malik, H. Wasan, J. Xu. The role of cetuximab in converting initially unresectable colorectal cancer liver metastases for

- resection. *Eur J Surg Oncol*. 2017; 43(11):2001-2011.
39. 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(4):1292-1301.
 40. Ruzzenente A, Bagante F, Ratti F, et al. Response to preoperative chemotherapy: impact of change in total burden score and mutational tumor status on prognosis of patients undergoing resection for colorectal liver metastases. *HPB*. 2019;21(9):1230-1239.
 41. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *NEngl JMed*. 2007;356(15):1545–1559.
 42. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996;224(4):509-522.
 43. Devaud N, Kanji ZS, Dhani N, et al. Liver resection after chemotherapy and tumour downsizing in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases. *HPB*. 2014;16(5):475-480.
 44. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, 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):601–611.
 45. Lam VWT, Spiro C, Laurence JM, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, 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;19:1292–1301.
 46. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Castaing D, Bismuth H, Baba H, Adam R. Nomogram for prediction of prognosis in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016;103(5):590-599.
 47. Torzilli G, Viganò L. ASO Author Reflections: Colorectal Liver Metastases Early Progression After Chemotherapy: A Possible Contraindication to Surgery? *Ann Surg Oncol*. 2019;26(3):525-526.
 48. Lim E, Wiggans MG, Shahtahmassebi G, Aroori S, Bowles MJ, Briggs CD, Stell DA. Rebound growth of hepatic colorectal metastases after neo-adjuvant chemotherapy: effect on survival after resection. *HPB*. 2016;18(7):586-592.
 49. 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):663-671.
 50. Somashekhar SP, Ashwin KR, Zaveri SS, Rauthan A, Patil P. Assessment of Tumor Response and Resection Rates in Unresectable Colorectal Liver Metastases Following Neoadjuvant Chemotherapy with Cetuximab. *Indian J Surg Oncol*. 2016;7(1):11-17.
 51. 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):601-611.
 52. Khoo E, O'Neill S, Brown E, Wigmore SJ, Harrison EM. Systematic review of systemic adjuvant, neoadjuvant and perioperative chemotherapy for resectable colorectal-liver metastases. *HPB*. 2016;18(6):485-493.
 53. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al.. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):374–9.
 54. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, et al.. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011–2019.

55. Zhou Y, Zhang J, Dan Pu, et al. Tumor calcification as a prognostic factor in cetuximab plus chemotherapy-treated patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs*. 2019;30(2):195-200.
56. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-1417.
57. Stremitzer S, Stift J, Singh J, Starlinger P, Gruenberger B, Tamandl D, et al.. Histological response, pattern of tumor destruction and clinical outcome after neoadjuvant chemotherapy including bevacizumab or cetuximab in patients undergoing liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):868–874.
58. Kemeny N. Presurgical Chemotherapy in Patients Being Considered for Liver Resection. *Oncologist*. 2007;12(7):825–839.
59. Chun YS, Laurent A, Maru D, Vauthey JN. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol*. 2009;10(3):278-286
60. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(2):492-501.
61. 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):1208-1215.
62. Padmanabhan C, Parikh A. Perioperative chemotherapy for resectable colorectal hepatic metastases—What does the EORTC 40983 trial update mean? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;4(1):80–83.
63. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: What is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surg*. 2014;13(2):1–8.
64. NICE. Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>.
65. D’Angelica MI, Correa-Gallego C, Paty PB, Cercek A, Gewirtz AN, Chou JF, et al.. Phase ii trial of hepatic artery infusional and systemic chemotherapy for patients with unresectable hepatic metastases from colorectal cancer conversion to resection and long-term outcomes. *Ann Surg*. 2015;261(2):353–360.
66. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1999;341(27):2039-2048.
67. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, 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(10):2714–2719.
68. Pietrantonio F, Cotsoglou C, Fucà G, et al. Perioperative Bevacizumab-based Triplet Chemotherapy in Patients With Potentially Resectable Colorectal Cancer Liver Metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2019;18(1):34-43
69. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al.. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228–247.
70. Chung W-S, Park M-S, Shin SJ, Baek S-E, Kim Y-E, Choi JY, et al.. Response Evaluation in Patients With Colorectal Liver Metastases: RECIST Version 1.1 Versus Modified CT Criteria. *Am J Roentgenol*. 2012;199(4):809–815.
71. Egger ME, Cannon RM, Metzger TL, et al. Assessment of chemotherapy response in colorectal liver metastases in patients undergoing hepatic resection and the correlation

- to pathologic residual viable tumor. *J Am Coll Surg*. 2013;216(4):845-857.
72. Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol*. 2011;55(6):1309-1316.
 73. Ronot M, Bouattour M, Wassermann J, et al. Alternative Response Criteria (Choi, European association for the study of the liver, and modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) Versus RECIST 1.1 in patients with advanced hepatocellular carcinoma treated with sorafenib. *Oncologist*. 2014;19(4):394-402.
 74. Grimaldi S, Terroir M, Caramella C. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;62(2):129-139.
 75. Rosen MA. Use of modified RECIST criteria to improve response assessment in targeted therapies: challenges and opportunities. *Cancer Biol Ther*. 2010;9:20-22.
 76. Akinwande O, Philips P, Scoggins CR, Kelly L, Tatum C, Hahl M, et al.. Comparison of tumor response assessment methods in patients with metastatic colorectal cancer after locoregional therapy. *J Surg Oncol*. 2016;113:443–448.
 77. Takada J, Hidaka H, Nakazawa T, Kondo M, Numata K, Tanaka K, Matsunaga K, Okuse C, Kobayashi S, Morimoto M, Ohkawa S, Koizumi W. Modified response evaluation criteria in solid tumors is superior to response evaluation criteria in solid tumors for assessment of responses to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *BMC Res Notes*. 2015 Oct 26;8:609.
 78. Chapiro J, Duran R, Lin M, et al. Early survival prediction after intra-arterial therapies: a 3D quantitative MRI assessment of tumour response after TACE or radioembolization of colorectal cancer metastases to the liver. *Eur Radiol*. 2015;25(7):1993-2003.
 79. Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol*. 2013;24(4):965-973.
 80. Liu L, Wang W, Chen H, et al. EASL- and mRECIST-evaluated responses to combination therapy of sorafenib with transarterial chemoembolization predict survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(6):1623-1631.
 81. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics [published correction appears in *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242]. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143-e152.
 82. Zendel A, Lahat E, Dreznik Y, Bar Zakai B, Eshkenazy R, Ariche A. “Vanishing liver metastases” - A real challenge for liver surgeons. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014;3(5):295–302.
 83. Park MJ, Hong N, Han K, et al. Use of Imaging to Predict Complete Response of Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: MR Imaging versus CT Imaging. *Radiology*. 2017;284(2):423-431.
 84. Kuhlmann K, van Hilst J, Fisher S, Poston G. Management of disappearing colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(12):1798-1805.
 85. Spolverato G, Vitale A, Ejaz A, et al. Hepatic Resection for Disappearing Liver Metastasis: a Cost-Utility Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2015;19(9):1668-1675.
 86. Elias D, Youssef O, Sideris L, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2004;86(1):4-9.
 87. Ekberg H, Tranberg KG, Anderson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al.. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73:727–31.
 88. Fonseca GM, Herman P, Faraj SF, et al. Pathological factors and prognosis of resected liver metastases of colorectal carcinoma: implications and proposal for a pathological reporting protocol. *Histopathology*. 2018;72(3):377-390.
 89. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and

- site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005;241(5):715-724.
90. Hamady ZZ, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ, Lodge JP. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastasis: a critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(5):557-563.
 91. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37(4):336-343.
 92. Laurent C, Adam JP, Denost Q, Smith D, Saric J, Chiche L. Significance of R1 Resection for Advanced Colorectal Liver Metastases in the Era of Modern Effective Chemotherapy. *World J Surg.* 2016;40(5):1191-1199.
 93. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008;143(3):384-93.
 94. Dhir M, Lyden ER, Wang A, Smith LM, Ullrich F, Are C. Influence of margins on overall survival after hepatic resection for colorectal metastasis: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011;254(2):234-42.
 95. Ng JK, Urbanski SJ, Mangat N, McKay A, Sutherland FR, Dixon E, Dowden S, Ernst S, Bathe OF. Colorectal liver metastases contract centripetally with a response to chemotherapy: a histomorphologic study. *Cancer.* 2008;112(2):362-371.
 96. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, Jessup JM, Bothe A, Lalor P, Lovett EJ, Lavin P, Linehan DC. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg.* 1998;227(4):566-571.
 97. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 2002;137(7):833-840.
 98. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, Valera VA, Korita PV, Akazawa K, Ajioka Y, Hatakeyama K. Appraisal of 1 cm hepatectomy margins for intrahepatic micrometastases in patients with colorectal carcinoma liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2472-81.
 99. Wakai T, Shirai Y, Sakata J, et al. Histologic evaluation of intrahepatic micrometastases in patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy for colorectal carcinoma liver metastasis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(4):308-314.
 100. Falcão D, Alexandrino H, Caetano Oliveira R, et al. Histopathologic patterns as markers of prognosis in patients undergoing hepatectomy for colorectal cancer liver metastases - Pushing growth as an independent risk factor for decreased survival. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(8):1212-1219.
 101. Ardito F, Panettieri E, Vellone M, et al. The impact of R1 resection for colorectal liver metastases on local recurrence and overall survival in the era of modern chemotherapy: An analysis of 1,428 resection areas. *Surgery.* 2019;165(4):712-720.
 102. Adam R, de Gramont A, Figueras J, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(9):729-741.
 103. Yamaguchi J, Komuta K, Matsuzaki S, Okudaira S, Fujioka H, Kanematsu T. Mode of infiltrative growth of colorectal liver metastases is a useful predictor of recurrence after hepatic resection. *World J Surg.* 2002;26(9):1122-1125.
 104. Galjart B, Nierop PMH, van der Stok EP, et al. Angiogenic desmoplastic histopathological growth pattern as a prognostic marker of good outcome in patients with colorectal liver metastases. *Angiogenesis.* 2019;22(2):355-368.
 105. Gómez-Dorronsoro M, Miquel R, Ortega L, Hörndler C, Antúnez JR, Villar-Pastor CM, et al.. Recomendaciones para el estudio patológico de las metástasis hepáticas de cáncer

- colorrectal tras neoadyuvancia. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. *Rev Esp Patol*. 2014;47(2):90-98.
106. 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(2):299-304.
 107. 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(21):2338-2344.
 108. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg*. 2009;250(6):935-942.
 109. 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(15):2778-2788.
 110. Pietrantonio F, Mazzaferro V, Miceli R, et al. Pathological response after neoadjuvant bevacizumab- or cetuximab-based chemotherapy in resected colorectal cancer liver metastases. *Med Oncol*. 2015;32(7):182.
 111. Tanis E, Julié C, Emile JF, et al. Prognostic impact of immune response in resectable colorectal liver metastases treated by surgery alone or surgery with perioperative FOLFOX in the randomised EORTC study 40983. *Eur J Cancer*. 2015;51(17):2708-2717.
 112. De Roock W, Piessevaux H, De Schutter J, Janssens M, De Hertogh G, Personeni N, et al. KRAS wild-type state predicts survival and is associated to early radiological response in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *Ann Oncol*. 2008, 19(3):508–515.