

CIRUGIA DE LAS METASTASIS HEPATICAS DE CANCER COLORRECTAL

ARGENTINO SEOANE¹, ENRIQUE L. ROCA², PATRICIO TANOUE³, JUAN JOSE CAPRIA⁴¹ Servicio de Cirugía, ² Sección de Oncología, ³ Servicio de Imágenes, ⁴ Sección de Anestesia, Hospital Municipal de Gastroenterología Dr. Carlos Bonorino Udaondo, Buenos Aires

Resumen Entre octubre de 1986 y marzo de 1995 treinta y cinco pacientes (pac) fueron sometidos a resecciones hepáticas por metástasis de cáncer colorrectal. De ellos, 24 (68,6%) presentaron lesión única. El compromiso hepático fue bilobar en 4 pac (11,4%). Se efectuaron 24 (68,6%) metastasectomías y 11 resecciones regladas. La morbilidad operatoria fue 34,3% (12/35 pac) y la mortalidad 5,7% (2/35 pac). El tiempo medio de internación fue 13,1 días (rango: 6 - 68). El tiempo de seguimiento medio de nuestra población fue 30,3 meses. De los 33 pacientes evaluables (se descartaron del análisis 2 de los 35 por muerte perioperatoria) recayeron 21 pac. El tiempo de sobrevida libre de enfermedad fue 18,9 meses. Fallecieron (todos por progresión de enfermedad) 19/33 pac. La mediana de sobrevida para los 33 pac fue 26,6 meses y de 42,4% la probabilidad de sobrevida a 5 años, comparable con la de grandes series internacionales. Consideramos que factores relacionados con la estricta selección de los pac contribuyeron para lograr estos resultados alentadores. Tanto el trabajo multidisciplinario (que facilitó la selección de los mejores candidatos para la cirugía) como el entrenamiento de los cirujanos, anestesiólogos, oncólogos, imagenólogos e internistas, fueron posibles en un hospital público.

Palabras clave: metástasis hepáticas, cáncer colorrectal

Desde hace 20 años las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal son tratadas, en casos seleccionados, con cirugía^{1, 2}. Esta representa la única posibilidad de curación, ya que 25 a 30% de los pacientes (pac) resecados sobrevive libre de enfermedad a 5 años, mientras que son excepcionales los sobrevivientes con metástasis hepáticas no resecadas (menos del 3%)^{3, 4}. Los bajos índices actuales de morbilidad operatoria, logrados en centros de alta complejidad, permiten que este agresivo enfoque terapéutico sea considerado hoy el estándar como primera línea de tratamiento. No existe un consenso absoluto para definir a los mejores candidatos a la resección hepática⁵. Sin embargo, hay acuerdo en las contraindicaciones: no se justifica la cirugía cuan-

do el tumor primario no está controlado, ni cuando existen metástasis ganglionares en el pedículo hepático². Otros factores pronósticos (número de metástasis, metástasis extrahepáticas asociadas, o márgenes de resección mínimos) no son considerados contraindicación quirúrgica en forma unánime^{3, 6}.

Si bien factores como los métodos de selección de los pacientes, la experiencia del equipo quirúrgico y la infraestructura de la institución hospitalaria no son analizados en la mayoría de las series, pensamos que por su peso, no son despreciables.

En este trabajo tratamos de analizar nuestra experiencia en un hospital público en términos de factibilidad, complicaciones y resultados.

Material y métodos

Entre octubre de 1986 y marzo de 1995 efectuamos 35 resecciones hepáticas por metástasis de cáncer co-

Recibido: 10-V-1996

Aceptado: 25-X-1996

Dirección postal: Dr. Argentino Seoane, Av. Montes de Oca 259, 1270 Buenos Aires, Argentina

lorrectal. La edad media de la población fue de 59,1 años (rango: 33 - 75). Pertenecieron al sexo masculino 40% (14/35) de los pac. Tenían enfermedad sincrónica 48,5% (17/35) de los pac. Hubo lesión única en 68,6% de los pac (24/35), dos lesiones en 14,3% (5/35), tres lesiones en 17,1% (6/35) y cuatro lesiones en 2,9% (1/35). El compromiso hepático fue bilobar sólo en 4 pac (11,4%). Todos los pac pertenecieron al Hospital, y en el momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas se hallaban cumpliendo estadificación prequirúrgica de su cáncer colorrectal o estaban en seguimiento luego de una cirugía con intento curativo de su cáncer colorrectal primario.

Como evaluación preoperatoria se efectuaron en todos los casos: tests de laboratorio básico para conocer estado hematimétrico, coagulograma y función hepato-renal, y estudios de funcionalidad cardiovascular y respiratoria. Para la estadificación pre-resección hepática se realizó: Rx. de tórax, ecografía abdominal, fibro o video-colonoscopia y tomografía computada de abdomen y pelvis. Sólo se realizó tomografía computada de tórax cuando la radiología de tórax convencional fue dudosa. Se evaluó con ecografía y tomografía computada la localización y el número de lesiones. De esta forma, en la mayoría de los pac se pudo planear, antes de la cirugía, el tipo de resección hepática. En una minoría de pacientes el diagnóstico de la(s) metástasis fue intraoperatorio y la resección se decidió en el quirófano.

Todos los casos seleccionados cumplieron con los siguientes criterios: 1) tumor primario controlado o controlable, 2) enfermedad hepática resecable, 3) compromiso de parénquima menor al 70%, y 4) performance status (ECOG): 0 ó 1.

La selección de los pac candidatos a cirugía hepática se hizo a través del Comité de Tumores del Hospital, compuesto por cirujanos, oncólogos, imagenólogos, patólogos, anestesiistas, e internistas. Fueron seleccionados 36 pacientes de los cuales 1 fue descartado para la resección y para el análisis de los datos cuando en el acto operatorio se demostró enfermedad tumoral masiva en el hígado.

Los controles postoperatorios alejados se realizaron en conjunto con la Sección Oncología. Se hicieron exámenes físicos y tests de laboratorio (con dosaje de CEA) cada 2 meses, y Rx Tx y ecografía hepática cada 6 meses en los primeros 3-4 años y luego anualmente. El control endoscópico del colon se hizo según algoritmos previamente establecidos.

Se efectuó un análisis estadístico bivariado previo para determinar la significación de las variables continuas (edad y tiempo de seguimiento) en función de las variables dependientes (recaída y muerte) mediante la prueba t de Student para grupos no apareados y la prueba U de Mann-Whitman. Para las variables dicotómicas (sexo, etc) se utilizó la prueba de chi cuadrado, con

corrección de Yates o la prueba exacta de Fisher según correspondiera.

El estudio del tiempo libre de enfermedad (recaída) y de sobrevida se llevó a cabo por la técnica del producto-límite de Kaplan y Meier; el análisis entre los componentes de cada variable dicotómica (sexo, tumor primario, etc) y sus respuestas al periodo libre de enfermedad y la sobrevida se efectuó mediante el log rank test.

El análisis se completa con un estudio epidemiológico complementario: estimación de las tasas brutas a los 5 años y las tasas ajustadas anuales de recaída y mortalidad.

Todas las contrastaciones fueron consideradas con un nivel de significación $p \leq 0,05$, para dos extremos. Los datos fueron procesados mediante el software CSS/Statística, versión 3,1, (StatSoft Corp, Tulsa, USA).

Resultados

De las 35 resecciones hepáticas 17 fueron sincrónicas, correspondiendo 15 a metastasectomías, 1 a lobectomía izquierda y 1 a segmentectomía lateral izquierda. Entre las 18 metacrónicas, 9 fueron metastasectomías, 6 lobectomías derechas, 2 lobectomías izquierdas y 1 trisegmentectomía derecha.

La morbilidad fue 34,3% (12/35 pac). La colección intraabdominal fue la complicación más frecuente (6/12 pac) debido a absceso en 4 casos, a coleperitoneo en un caso y a hemoperitoneo en otro. Las restantes complicaciones fueron: derrame pleural derecho reaccional en 4 casos, una fístula colocutánea, y una trombosis de vena cava inferior.

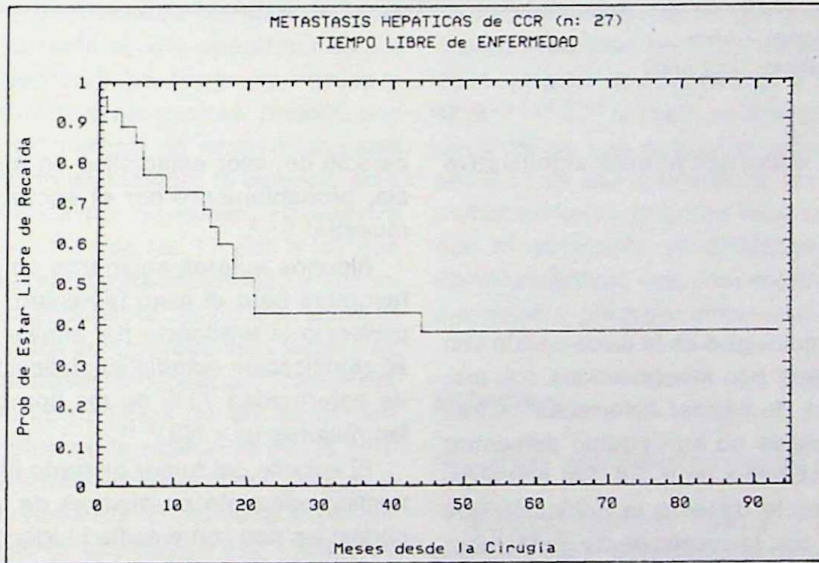
Se reoperaron 6 pacientes por: 3 de los 4 abscesos (el cuarto absceso se resolvió con la colocación de un drenaje percutáneo), una fístula colocutánea, un coleperitoneo y un hemoperitoneo.

La mortalidad operatoria fue de 5,7% (2/35 pac): un pac falleció por sepsis después del drenaje y lavado de un absceso a cielo abierto, y otro pac por una hemorragia postoperatoria que se controló parcialmente en la reintervención, falleciendo a las 24 hs con signos de coagulopatía intravascular diseminada.

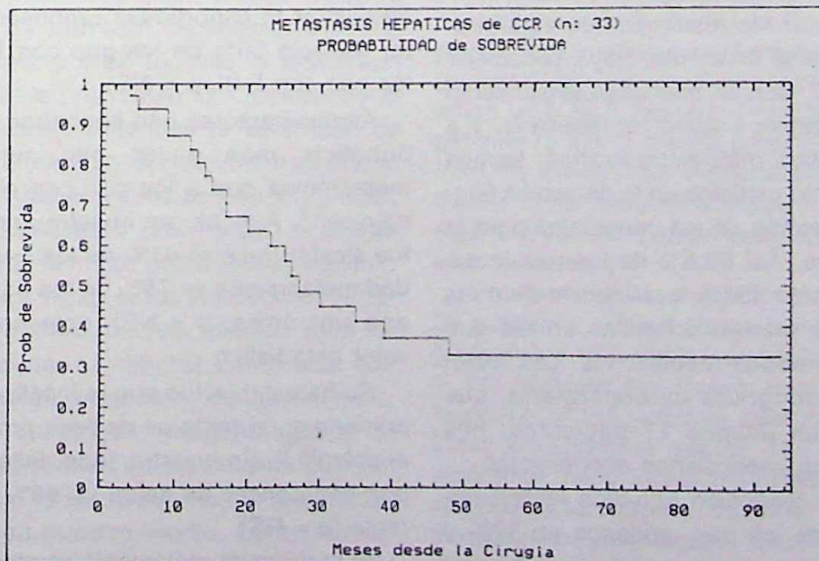
El tiempo medio de internación de nuestros pac fue 13,1 días (rango: 6-68). De los 35 pac operados, consideramos evaluables para el cálculo de SLE y SV a 33 (se descartaron para este análisis

los 2 pac fallecidos en el perioperatorio). Hasta la fecha, con un seguimiento medio de 30,3 meses, recayeron 21/33 pac, y fallecieron 19/33 pac, todos por progresión de enfermedad. La fecha exacta de recaída se obtuvo en 15 pac. La mediana de SLE para 27 pac (los 15 con fecha de recaída conocida más los 12 pac sin evidencia de enfermedad hasta la fecha) fue de 18,9 meses, la mediana de SV fue de 26,6 meses (ver curvas 1 y 2). La SV a 5 años fue 42,4%.

En nuestra población analizamos los siguientes factores pronósticos para SLE y SV: sexo (masculino vs femenino), localización del tumor primario (colon vs recto), tiempo de la resección (sincrónica vs metacrónica), estadio del tumor primario (E.II: sin metástasis ganglionares vs. E.III: con metástasis ganglionares), tipo de resección (metastasectomía vs. resección reglada) y bordes de resección de la(s) metástasis (positivo vs. negativo). Ninguno de estos factores analizados tuvo



Curva No. 1: tiempo libre de enfermedad en 27 pac evaluables.



Curva No. 2: probabilidad de supervivencia en 33 pac evaluables.

TABLA 1.— *Resultados de la resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Comparación de series recientes*

Autor y año (Cita)	No. de PAC	Mortalidad Operat. (%)	SV/a 5 años (%)	Mediana de SV (meses)
Sugihara, 1993 ¹	109	4	48*	No publicada
Rosen, 1992 ²	280	4	25	34
Van Ooijen, 1991 ⁹	118	8	21	26
Scheele, 1991 ¹⁰	219	6	37	28
Schlag, 1990 ¹⁰	122	4	30	32
Hughes, 1988 ³	859	No publicada	33	No publicada
Seoane, 1996	35	6	42**	27

* Seguimiento: 3 años

** Seguimiento: 30,3 años

valor pronóstico estadísticamente significativo para SLE o SV.

Discusión

El tratamiento quirúrgico es la única opción con intento curativo para pac seleccionados con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal⁵. Otras opciones terapéuticas no han podido demostrar prolongación significativa de la SV. Sin embargo, no está exactamente definida la población que más se beneficia con la resección de metástasis. Diferentes autores han evaluado factores pronósticos como edad, sexo, sitio y estadio del tumor primario, número de metástasis, etc. como un intento para mejorar los resultados de esta cirugía sin que, hasta el momento, haya conclusiones definitivas^{3, 7, 10}. Con un adecuado seguimiento de los pac con cáncer colorrectal resecado, y a través de reuniones multidisciplinarias, hemos sido particularmente estrictos en la detección temprana y en la selección de los candidatos para la resección hepática. Así 68,6% de los pac requirió sólo metastasectomía(s), a diferencia de otras series nacionales e internacionales en las que predominan las grandes resecciones. Las lesiones únicas y la ecografía intraoperatoria, que efectuamos en los últimos 17 pacientes, nos permitieron realizar resecciones económicas.

Los bordes de resección hepática fueron negativos en 71% de los pac, dudosos en 17% y considerados insuficientes en 11%. Este hecho, que tiene importancia pronóstica en la literatura,

careció de valor estadístico en nuestra experiencia, probablemente por el escaso tamaño de la muestra^{1, 3, 7, 9}.

Algunos autores sugirieron un pronóstico más favorable para el sexo femenino. En nuestra experiencia la tendencia fue similar pero no alcanzó significación estadística: falleció por progresión de enfermedad 71% de los hombres vs 47% de las mujeres ($p = NS$)^{8, 11}.

El estadio del tumor primario fue un factor pronóstico relevante en algunas de las series publicadas: los pac con estadio III (ganglios +) tendrían peor evolución, luego de la cirugía hepática, que los pac con estadio II (ganglios-)^{3, 8, 12, 13}. Es posible que el reducido número de pac nos impida demostrar la importancia pronóstica de este factor (falleció 50% de los pac con E.II vs 61% de los pac con E.III, $p = NS$).

Algunos autores han encontrado que la cirugía beneficia más a los pac con enfermedad metacrónica que a los pac con enfermedad sincrónica^{3, 5}. Aunque, en nuestra serie la tendencia fue similar (falleció 41% de los pac con enfermedad metacrónica vs 75% de los pac con enfermedad sincrónica, $p = NS$), este hallazgo no tuvo valor estadístico.

Se ha establecido que la localización del tumor primario en el recto es de peor pronóstico que en el colon^{14, 15}. En nuestra serie, falleció 47% de los pac con cáncer de colon vs 69% con cáncer de recto ($p = NS$).

El número de metástasis es otro factor pronóstico muy debatido en la literatura^{9, 16, 17}. En gene-

ral, se acepta que el pronóstico es significativamente mejor en pacientes con 1 a 3 lesiones resecadas que en aquellos con 4 ó más. La mayoría de nuestros pacientes presentaba lesión única (sólo uno tenía 4 metástasis), de manera que, con nuestros datos, tampoco podemos sacar conclusiones sobre este punto. Creemos que la topografía y el porcentaje de parénquima hepático comprometido (mayor o menor de 70%) son parámetros de gran importancia para la morbilidad operatoria y la SV. La predominancia de resecciones económicas, en nuestra serie, impide el análisis de este factor.

Se han descrito metástasis hepáticas ocultas para el cirujano durante el acto operatorio en 5 a 20% de los pacientes¹⁸. La ecografía intraoperatoria, al contribuir a evidenciarlas, permite una cirugía con menor margen de error e inclusive ayuda en la decisión de resignar la exéresis ante enfermedad hepática no resecable. En nuestra experiencia en 2 (12%) de los 17 pac a los que se les efectuó ecografía intraoperatoria se encontraron lesiones no diagnosticadas en la evaluación preoperatoria. Hemos incorporado esta técnica en la cirugía de las metástasis hepáticas. Trataremos de evaluar costos/beneficios de su implementación, también, durante la resección de los cánceres colorectales primarios sin sospecha previa de secundarismo hepático. En nuestra experiencia, la duración de la internación (13,1 días) no parece ser exagerada al compararla con los datos internacionales.

En nuestros pacientes tanto la SLE como la probabilidad de SV han sido semejantes a los de las mejores series, y creemos que la morbilidad es aceptable (ver Tabla 1). Consideramos que factores relacionados con la selección de pacientes (controlados en el Hospital, estudiados siempre por nuestros ecografistas y tomografistas, la mayoría con metástasis única y con la cirugía hepática efectuada siempre por el mismo equipo), contribuyeron para lograr estos alentadores resultados. Tanto el trabajo multidisciplinario (que facilitó la selección de los mejores candidatos quirúrgicos), como el entrenamiento de los cirujanos, anesthesiólogos, oncólogos, imagenólogos e internistas, fueron posibles en un hospital público.

En conclusión: 1) Demostramos la factibilidad de esta cirugía en nuestro medio. La morbilidad, la longitud de internación, la SLE y la SV

son comparables con las cifras de las más importantes series internacionales. 2) Pensamos que nuestra serie ratifica el valor de la exéresis de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en pacientes seleccionados. 3) Fue fundamental el rol de la estadificación de la enfermedad pre e intraoperatoria y la discusión interdisciplinaria para seleccionar a los mejores candidatos para esta cirugía. 4) Si bien los resultados quirúrgicos fueron alentadores, la mayoría de los pac con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal fallecen por progresión de la enfermedad. Se requiere imperiosamente más investigación clínica en tratamientos no quirúrgicos (quimioterapia adyuvante o post-resección hepática de las metástasis, ya sean tratamientos sistémicos o regionales hepáticos^{5, 19, 20}). 5) Tal como ocurre en otras patologías oncológicas que requieren procedimientos terapéuticos de alta complejidad, los resultados y las complicaciones guardan muy estrecha relación con el desarrollo de unidades de tratamiento interdisciplinario, que concentren alto número de pacientes y permitan entrenamiento intensivo.

Summary

Resection of hepatic colorectal metastases

Between October 1986 and March 1995, 35 patients had hepatic resections because of metastases of colorectal cancer: 24 (68.6%) metastasectomies were carried out and 11 formal resections. The surgical morbidity was 34.3% (12/35 patients) and the mortality 5.7% (2/35 patients). The medium hospitalization was 13.1 days (range: 6-68). The medium follow up of our population was 30.3 months. From the 33 evaluable patients (2 out of the 35 patients were discarded from the analysis for intraoperative death) 21 relapsed. The medium disease free survival was 18.9 months; 19/33 patients died (all from progressive disease).

The medium survival for the 33 patients was 26.6 months. The 5 years survival was 42.4%, comparable with other international series.

We consider that factors related with the strict selection of the patients contributed to achieve these encouraging results. The multidisciplinary work (that made easier the selection of the better candidates for surgery) involving surgeons, anesthesiologists, oncologists, radiologists and internists, were made possible in a public hospital.

Bibliografía

1. Sugihara K, Hojo K, Moriya Y, et al. Pattern of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1993; 80: 1032-5.
2. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, et al. Perioperative blood transfusion and determinations of survival after resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* 1992; 216: 493-505.
3. Hughes K, Simon R, Songhorabodi C, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: A multiinstitutional study of indications for resection. Registry of hepatic metastases. *Surgery* 1988; 103: 278-88.
4. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, et al. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199: 502-8.
5. Bush E, Kemeny MM, et al: Colorectal cancer hepatic-directed therapy- The role of surgery, regional chemotherapy, and novel modalities. *Sem Oncol* 1995; 22: 494-508.
6. Elias D, Lasser P, Rougier P, et al. Another failure in the attempt of definition of the indications to the resection of liver metastases of colorectal origin. *J Chir (Paris)* 1992; 129: 59-65.
7. Cady B, Stone M, McDermott W, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* 1992; 127: 561-9.
8. Doci R, Gennari L, Bignami P, et al. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: Analysis of prognostic determinants. *Br J Surg* 1991; 78: 797-801.
9. Van Ooijen B, Wiggers T, Meijer S, et al. Hepatic resection of colorectal metastases in The Netherlands-A multiinstitutional 10-year study. *Cancer* 1992; 70: 28-34.
10. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, et al. Indicators of prognosis after hepatic resection for colorectal secondaries. *Surgery* 1991; 110: 13-29.
11. Wilson SM, Adson MA, et al. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancers. *Arch Surg* 1976; 111: 330-4.
12. Fegiz G, Ramacciato G, Gennari L, et al. Hepatic resections for colorectal metastases: The Italian multicenter experience. *J Surg Oncol* 1991 (Suppl); 2: 144-54.
13. Iwatsuki S, Esquivel CO, Gordon RD, et al Liver resection for metastatic colorectal cancer. *Surgery* 1986; 221: 804-10.
14. Younes RN, Rogatko A, Brennan MF, et al. The influence of intraoperative hypotension and perioperative blood transfusion on disease free survival in patients with complete resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1991; 214: 107-13.
15. Sheiner PA, Brower ST, et al. Treatment of metastatic cancer to the liver. *Sem Liver Dis* 1994; 14: 169-77.
16. Blumgart LH, Fong Y, et al Surgical options in the treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995; 32: 341-421.
17. Nordlinger B, Parc R, Delva E, et al. Hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 205: 256-63.
18. Russo A, Sparacino G, Plaja S, et al. Role of intraoperative ultrasound in the screening of liver metastases from colorectal carcinoma: Initial experiences. *J Surg Onc* 1989; 42: 249-55.
19. Schlag P, Hohenberger P, Holting T, et al. Hepatic arterial infusion (HAI) chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer using 5-FU. *Eur J Surg* 1990; 16: 99-104.
20. Kemeny MM, Alava G, Oliver JM, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992; 69: 327-34.