Quimioterapia complementaria tras resección de metástasis hepáticas en el carcinoma colorrectal

J. M. Viéitez, E. Uña, B. Mareque

Se ha calculado que el 60% de los pacientes intervenidos de un carcinoma colorrectal va a desarrollar metástasis hepática de forma meta crónica y que entre el 15-25% de los pacientes son diagnosticados con metástasis hepáticas sincrónicas. Además, los resultados de estudios sobre biopsias confirman que las metástasis se mantienen confinadas en el hígado en 1/3 de los pacientes¹. En base a estos datos se ha intentado mejorar los resultados del carcinoma de colon empleando tratamientos locorregionales sobre el hígado, tanto en enfermedad hepática irresecable como en tratamientos complementarios.

Aunque las metástasis hepáticas se nutren por la arteria hepática, las micrometástasis lo hacen inicialmente a través del flujo venoso de la porta. Esto hizo que fuera la vía portal la que se empleó con más asiduidad para los primeros tratamientos locorregionales. Este es un procedimiento de cierta complejidad técnica y se ensayó tras resección de tumores primarios en un buen número de ensayos²⁻⁸. Aunque en alguno de ellos se detectó un aumento en la supervivencia, en el mayor de ellos⁷ fue sin mejorar el control hepático, por lo que se atribuyó su efecto al paso sistémico de la droga. Además, el metaanálisis de 1997 demostró un beneficio absoluto en la supervivencia de tan sólo un 4,7%⁹, por lo que esta modalidad de tratamiento cayó en desuso (Tabla I).

En cuanto a los tratamientos paliativos intraarteriales, hay una controversia no zanjada. Parece claro que existe un mejor porcentaje de respuestas, e incluso un tiempo más prolongado hasta la progresión; no obstante, tan sólo el metaanálisis publicado en 1996¹⁰ y el estudio de Rougier y col¹¹, han podido demostrar una mejoría de la supervivencia. Probablemente esto haya sido porque en algunos estudios se permitió cruzar los brazos^{12, 13}, se permitió incluir pacientes con ganglios en hilio hepático¹³ (lo cual amortigua el posible

beneficio al tener enfermedad extrahepática), el número de pacientes de algunos estudios fue muy pequeño¹⁴, muchos pacientes no recibieron el tratamiento previsto¹⁵, y en algunos estudios el tratamiento no se comenzó hasta la aparición de síntomas¹⁶ (se sabe que esto repercute negativamente en la supervivencia)¹⁷.

Caso contrario ha sido el de los tratamientos intraarteriales complementarios. Conceptualmente no parece tan claro su hipotético beneficio, ya que las micrometástasis se nutren de ramas de la arteria porta. No obstante, es posible que en el contexto de una enfermedad diseminada en el hígado, lo que haya que combatir sea algo mayor que micrometástasis. Desde hace más de 10 años se vienen realizando intentos terapéuticos no aleatorizados en este grupo de pacientes. Los resultados fueron realmente alentadores, ya que encontraron tasas de supervivencia muy altas¹⁸⁻²³, controles hepáticos que llegaron al 100%²⁰, y algunos de ellos observaron diferencias significativas con respecto a controles no aleatorizados^{18, 21, 22}. La variedad de esquemas empleados fue muy grande: 5Fu intra-arterial directo¹⁸, fluoropirimidinas en asociación con mitomicina C^{20, 22, 23}, o con interleukina-2²⁰. Tabla II.

Con respecto a los estudios aleatorizados hay que destacar el de Kemeny N y col²⁴, en donde se obtuvieron mejores supervivencias a 2 años, mejores medianas de supervivencias, mejor control hepático y mejor supervivencia libre de progresión, en los pacientes tratados con quimioterapia intraarterial y endovenosa que con quimioterapia endovenosa exclusivamente. Este estudio fue diseñado para aflorar diferencias en la mediana de supervivencia, por lo que su dimensión fue demasiado pequeña como para observar otras diferencias. No obstante ha sido el primer estudio donde se ha podido comprobar algún impacto claro en la evolución de estos pacientes. La mejoría en el control hepático fue evidente, lo que permitió que con el tiempo afloraran lesiones en otros órganos que presumiblemente no se hubieran evidenciado clínicamente de otro modo. Desafortunadamente, clínicamente es muy difícil que los pacientes no "exijan" algún tipo de tratamiento tras una resección de metástasis hepática, por lo que todavía no tenemos el dato de si la QT endovenosa convencional aporta algún beneficio a la cirugía sin tratamiento complementario. Sólo se ha podido constatar que la QT intraarterial junto con la quimioterapia IV prolon-

TABLA I

Quimioterapia intraportal tras resección de cáncer de colon						
Autor	Tumor	Estadio	Tto	Nº pacientes	_de mts hepáticas	_de supervivencia
Taylor (2)	Colon/recto	A, B, C	5Fu IA vs control	127 117	SI	SI
Australia- new Zealand (3)	Colon/Recto	B, C	5Fu IP e IV vs control	372 en total	-	SI
Wereldsma (4)		A, B, C	5Fu ¿? vs uroquinasa vs control	99	SI	NO
				103 102		
SAKK (5)	Colon/recto	A, B, C	5Fu mitomicina ¿? vs control	252 253	NO	SI
NCCTG (6)	Colon/recto	B2, C	5Fu vs control	110 109	NO	NO
NSABP CO2 (7)	Colon	A, B, C	5Fu vs control	442	NO	SI
Fielding (8)	Colon/recto	A, B, C	5Fu vs Heparina vs control	130 123 145	NO	NO

IV, intravenoso; IP, intraportal; 5Fu, 5-Fluorouracilo

TABLA III

Resultados de estudios no aleatorizados con quimioterapia intra-arterial				
Autor	Nº enf	Tto	Meiana Sup	Control Hepático
Curley y col (18)	20	5Fu IA Dir	33	83%
Lorenz M y col (19)	60	5Fu ó FUdr	52	50%*
Okuno y col (20)	18	IL-2+5Fu+MMC	28.5+	100%
Ambiru y col (21)	78	5Fu+aclarubicina	(48	71%
Kokudo y col (22)	38	5Fu+FC ó MMC+5Fu	43	—
Nonami y col (23)	31	5Fu+antraciclina MMC	60+	—

*a 63 meses

ga el intervalo libre de progresión (estudio de Kemeny M y col. en el que el reclutamiento fue extremadamente corto, probablemente debido a que los pacientes no aceptaban el brazo control: 70 pacientes en 7 años)²⁵. Existen dos estudios (con resultados positivos) con QT intrarterial y sin QT endovenosa, pero el número de pacientes es tan pequeño que sería aventurado esbozar algún tipo de conclusión^{26, 27}. No obstante, no todos los ensayos realizados con QT intraarterial complementaria resultaron positivos, ya que no sirve cualquier fármaco o cualquier esquema para el tratamiento de los tumores colorrectales. Así tenemos el estudio de Lorenz y col²⁸ en el que se emplea una infusión de 5 días/4 semanas de 5-FU modulado con FC intraarterial. La adherencia al protocolo fue escasa y la toxicidad no fue despreciable (a la que probablemente habrá contribuido el leucovorín por vía arterial). Otro estudio que tampoco pudo demostrar diferencias fue el de Rudroff y col²⁹ (sólo 42 pacientes) en el que se

empleó también una infusión de 5-FU de 5 días/4 semanas junto con mitomicina C intrarterial. En este caso las diferencias que existen a favor del tratamiento intraarterial no pudieron ser significativas a pesar del mejor control local, a causa del pequeño número de la muestra (Tabla III). Otra cuestión sin resolver es el papel que pueden desempeñar las combinaciones de estos fármacos nuevos con fluoropirimidinas (Folfox, Folfiri, Saltz...). Desgraciadamente esta es una cuestión por resolver incluso en el ámbito de los estadios III del cáncer de colon. Lo que sí parece claro es que es factible la administración de el 5-FU intraarterial junto con las nuevas drogas por vía IV³⁰, e incluso junto a las nuevas drogas por vía arterial³¹. La experiencia acumulada en la literatura sobre diversos estudios fase I, II, y III es muy amplia por lo que la aplicación de dicha modalidad podría ser implantada al ámbito español sin dificultades insalvables³²⁻³⁹, aunque sin despreciar la

TABLA III

Estudios aleatorizados con quimioterapia intraarterial complementaria						
Autor	Tto	Nº Enf	Supervivencia		Recurrencias	
			%	Mediana	Cualquiera	Hepática
Kemeny MM (25)	*Control	56	52.7	47.5 m	77.8% _	68% _
	*FUDR IA + Fu IV	53	61.5 a 4 años	34.2 m	53%	50%
Kemeny N (24)	*Fu+FC	82	72 _	59 m	59	41% _
	*Fu+FC IV + FUDR IA	74	86 a 2 años	72 m	45	11%
Lygidakis NJ (27)	*Control	20		11 m _		
	*quimio-inmunoterapia IA	20		30 m		
Lorenz M (28)	*Control	113		40.8 m		36.7%
	*5Fu+FC IA	113		34.5 m		33.3%
Tono T (26)	*Control	10	50	33 m _	80	60% _
	*5Fu IA	9	78 a 5 años	72+ m	33	11%
Rudroff C y col (29)	*Control	16	25			
	*5Fu+MMC IA	14	31 a 5 años			

*sup a 4 años; m, meses; Enf, enfermos; _ , estadísticamente significativo

TABLA IV

Estudios abiertos de quimioterapia complementaria tras la resección de metástasis hepáticas				
Estudio	Fase	Nº enf	QT IA	QT IV
EORTC-40983 *	III	330	-	Oxaliplatino/5Fu/FC
MSKCC-98072	I-II	50	Floxuridine dexametasona	CPT11
NCCTG-N9945,	II	15-75	floxuridina dexametasona	oxaliplatino capecitabina
ACOSOG-Z05032	Phase II	28-94	floxuridina	irinotecan
MDA-ID-02636 *	Phase II	80	-	Oxaliplatino
MSKCC-03005	Phase I	2-48	floxuridina dexametasona	Capecitabina vo
				Oxaliplatino
				5Fu/FC

* con quimioterapia neoadyuvante y adyuvante; 5FU, 5-Fluorouracil; VO, Vía oral; QT, quimioterapia; IV, intravenoso; IA, intraarterial.

potencial toxicidad (sobre todo del Fudr) que podría impactar negativamente en la supervivencia⁴⁰.

En este momento, en el ámbito de la oncología médica en España es habitual administrar tratamiento complementario con esquemas tipo Folfox o Folfiri tras la resección de metástasis hepáticas. Realmente la evidencia de esta indicación está basada fundamentalmente en la lógica y no en el empirismo, por lo que hasta que no tengamos resultados de los estudios que actualmente están en marcha, tanto con quimioterapia IA como con quimioterapia IV, el mayor peso de la evidencia recae sobre los tratamientos IA con fluoropirimidinas. En la Tabla IV se resumen los estudios abiertos registrados en esta patología en la página del "National Cancer Institute" <http://cancer.gov/cancerinformation> en el mes de Febrero de 2004. El estudio de la EORTC 40983 aclarará el papel de la quimioterapia IV; más adelante tendrá que aclararse cual es la vía idónea de utilización de fluoropirimidinas (IA vs IV) con posteriores estudios aleatorizados.

Técnicas para la realización de quimioterapia intraarterial

Existen dos formas de realizarla. Una de ellas es la cateterización de la arteria hepática de forma percutánea, lo cual requiere un procedimiento invasivo previo a cada uno de los tratamientos. Tras la punción de la arteria femoral, de forma retrógrada se alcanza primero el tronco celiaco y después se llega a la arteria hepática. Antes de proceder a la administración de la medicación hay que sobrepasar la salida de las arterias pilóricas y gastroduodenal (ramas de la arteria hepática). Esta estrategia de tratamiento es poco utilizada por engorrosa.

La otra manera de realizar estos tratamientos es mediante la implantación durante el acto quirúrgico (habitualmente en la resección de las metástasis hepáticas) de un catéter en la arteria gastroduodenal, en la entrada en la arteria hepática común. El extremo proximal del catéter se puede conectar a

un reservorio subcutáneo (análogo a los que todos conocemos para la administración de quimioterapia IV) o a una bomba de infusión subcutánea programable que se rellena a través de una membrana de silicona. En el primer caso la administración se realiza a través de infusores "externos" y el reservorio subcutáneo queda alojado sobre las últimas costillas flotantes.

En cualquiera de los dos casos hay que proceder durante el acto quirúrgico a la liberación de la arteria gastroduodenal, desde su salida de la arteria hepática común hasta su introducción en la cabeza del páncreas (usualmente un recorrido de 2-4 cm), a la ligadura y sección de las ramitas colaterales de la arteria hepática común y propia, incluyendo la arteria pilórica, que pueden irrigar al antro gástrico y duodeno y a realizar una colecistectomía.

Bibliografía

1. Gilbert HA, Kagan AR. Metastases: Incidence, detection, and evaluation without histologic confirmation. In: Weiss L, ed. *Fundamental aspect of metastasis*. Amsterdam: North-Holland Publishing, 1976; 385-405.
2. Taylor I, Machin D, Mullee M, Trotter G, Cooke T, West C. A randomized controlled trial of adjuvant portal vein cytotoxic perfusion in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985; 72: 359-63.
3. Gray BN, de Zwart J, Fisher R, y col. The Australia and New Zealand trial of adjuvant chemotherapy in colon cancer. In Salmon SE, ed. *Adjuvant therapy of cancer*, ed 5. New York: Grune & Stratton.
4. Wereldsma CJC, Bruggink ERM, Meijer WS, Roukema JA, Van Putten WLJ. Adjuvant portal liver infusion in colorectal cancer with 5-fluorouracil/heparin versus urokinase versus control. Results of a prospective randomized clinical trial (colorectal adenocarcinoma trial). *Cancer* 1990; 65:425-32.
5. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). Long Term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Lancet* 1995; 345:349-53.
6. Beart RW, Moertel CG, Wieand HS y col. Adjuvant therapy for resectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion. *Arch Surg* 1990; 125: 897-901.
7. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, y col. Adjuvant therapy of Duke's A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal vein infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990; 8:1466-75.
8. Fielding LPH, Grace RH. Randomized controlled trial of adjuvant chemotherapy by portal vein perfusion after curative resection for colorectal adenocarcinoma. *Lancet* 1992; 340:502-6.
9. Liver infusion Meta-analysis group. Portal vein Chemotherapy for colorectal cancer: a meta-analysis Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:497-505.
10. Reappraisal of hepatic arterial infusion in the treatment of non resectable liver metastases from colorectal cancer. Meta-analysis Group in Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 252-8.
11. Rougier P, Laplanche A, Huguier M, y col. Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma: long-term results of a prospective randomised trial. *J Clin Oncol* 1992; 10:1986-8.
12. Kemeny N, Daly J, Reichman B, Sella N, Botet J, Oderman P. Intrahepatic or systemic infusion of fluorodeoxyuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Intern Med* 1987; 107:459-65.
13. Hohn D, Stagg R, Friedman M, y col. A randomised trial of continuous intravenous versus hepatic intraarterial floxuridine in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: the northern California oncology group trial. *J Clin Oncol* 1989; 7:1646-54.
14. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH. A prospective randomised trial of regional versus systemic continuous 5-fluorodeoxyuridine chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987; 206:685-93.
15. Martin JK jr, O'Connell MJ, Wieand HS, y col. Intraarterial floxuridine versus systemic fluorouracil for hepatic metastases from colorectal cancer: A randomized trial. *Arch Surg* 1990; 125:1022-7.
16. Rougier PH, Hay JM, Olivier JM, y col. A controlled multicentric trial of intrahepatic chemotherapy vs standard palliative treatment for colorectal liver metastases. *Resúmenes de ASCO* 1990; 9:403.
17. Expectancy or primary chemotherapy in patients with advanced asymptomatic colorectal cancer: a randomised trial. Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group. *J Clin Oncol* 1992; 10:904-11.
18. Curley SA, Roh MS, Chase JL. Adjuvant hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases. *Am J Surg* 1993; 66:743-6.
19. Lorenz M, Staib-Sebler E, Loch B. The value of postoperative hepatic arterial infusion following curative liver resection. *Anticancer Res* 1997; 17:3825-33.
20. Okuno K, Shigeoka H, Lee YS. Adjuvant hepatic arterial IL-2 and MMC, 5-FU after curative resection of colorectal liver metastases. *Hepato-gastroenterology* 1996; 43:688-91.
21. Ambiru S, Miyazaki H, Ito H. Adjuvant regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Br J Surg* 1999; 86:1025-31.
22. Kokudo N, Seki M, Ohta H, et al. Effects of systemic and regional chemotherapy after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 1998; 5:706-12.
23. Nonami T, Takeuchi Y, Yasui M. Adjuvant chemotherapy after partial hepatectomy for metastatic colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 1997; 24:s6-130.
24. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, y col. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999; 34:2039-48.
25. Kemeny M, Adak S, Gray B, y col. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy- An intergroup Study. *J Clin Oncol* 2002; 20:1499-505.
26. Tono T, Hasuiki Y, Ohzato H, Takatsuka Y, Kikkawa N. Limited but definite efficacy of prophylactic hepatic arterial infusion chemotherapy after curative resection of colorectal liver metastases: A randomized study. *Cancer* 2000; 88:1549-56.
27. Lygidakis Nj, Ziras N, Parissis J. Resection versus resection combined with adjuvant pre- and post-operative chemotherapy-immunotherapy for metastatic colorectal cancer. A new look at an old problem. *Hepatogastroenterology* 1995; 42:155-61.
28. Lorenz M, Muller HH, Schramm H, y col. Randomized trial of surgery versus surgery followed by adjuvant hepatic arterial infusion with 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases of

- colorectal cancer. German Cooperative on Liver Metastases. *Ann Surg* 1998; 228:756-62.
29. Rudroff C, Altendorf-Hoffmann A, Stangl R, Scheele J. Prospective randomised trial on adjuvant hepatic-artery infusion chemotherapy after R0 resection of colorectal liver metastases. *Arch Surg* 1999; 384:243-9.
30. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, y col. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2687-95.
31. Kern W, Beckert B, Lang N, y col. Phase I and pharmacokinetic study of hepatic arterial infusion with oxaliplatin in combination with folinic acid and 5-fluorouracil in patients with hepatic metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:599-603.
32. Porta C, Danova M, Accurso S. Sequential intrahepatic and systemic fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer confined to the liver. A phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47:423-8.
33. Berlin J, Merrick HW, Smith TJ, Lerner H. Phase II evaluation of treatment of complete resection of hepatic metastases from colorectal cancer and adjuvant hepatic arterial infusion of floxuridine: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (PB083). *Am J Clin Oncol* 1999; 22:291-3.
34. O'Connell MJ, Nagorney DM, Bernath AM, y col. Sequential intrahepatic fluorodeoxyuridine and systemic fluorouracil plus leucovorin for the treatment of metastatic colorectal cancer confined to the liver. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2528-33.
35. Lorenz M, Mueller HH, Mattes E, y col. Phase II study of weekly 24-hour intra-arterial high-dose infusion of 5-fluorouracil and folinic acid for liver metastases from colorectal carcinomas. *Ann Oncol* 2001; 12:321-5.
36. Copur MS, Capadano M, Lynch J, y col. Alternating hepatic arterial infusion and systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer: a phase II trial using intermittent percutaneous hepatic arterial access. *J Clin Oncol* 2001; 19:2404-12.
37. Van Riel JM, van Groenigen CJ, Albers SH, y col. Hepatic arterial 5-fluorouracil in patients with liver metastases of colorectal cancer: single-centre experience in 145 patients. *Ann Oncol* 2000; 11:1563-70.
38. Kurihara A, Nakazaki H, Watanabe M, y col. Hepatectomy and intraarterial infusion chemotherapy for liver metastasis from colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002; 29:2104-7.
39. Hidalgo OF, Rebollo J, Viéitez JM. Itraarterial hepatic treatment with carboplatin (CBDCA) and 5-Fluorouracil (5-Fu) in metastases from colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol*; 16:30-3.
40. Berlin J, Merrick HW, Smith TJ, Lerner H. Phase II evaluation of treatment of complete resection of hepatic metastases from colorectal cancer and adjuvant hepatic arterial infusion of floxuridine: an Eastern Cooperative Oncology Group Study (PB083). *Am J Clin Oncol* 1999 Jun 22; 22:291-3.