



Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Algoritmo terapéutico de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal

Autor:

Iñigo De Serra Tejada

Director:

Ignacio García-Alonso Montoya



GRALaren ZUZENDARIAREN AMAIERAKO TXOSTENA
INFORME FINAL DEL DIRECTOR DEL TFG

Algoritmo terapéutico de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal

Egilea/Autor:

Iñigo De Serra Tejada

Zuzendaria/Director:

Ignacio García-Alonso Montoya

Kalifikazioa/ Calificación:

Zenbakiaz/ En número (0-10)	10
Letraz/ En letra	Diez

Zuzendariaren Oharrak eta balorazioak /

Consideraciones y valoraciones del Director:

Ha realizado el estudio con gran dedicación, siguiendo adecuadamente las indicaciones recibidas y proponiendo alternativas con un grado de iniciativa adecuado a su formación. Se han mantenido nueve sesiones de tutoría en las que ha demostrado adecuado nivel de comprensión del tema.

Lekua eta data / Lugar y fecha: En Leioa, a cinco de abril de 2018

Firmado/lzenpea:

GRALeko zuzendaria / Director del TFG

GRADU AMAIERAKO LANA / TRABAJO FIN DE GRADO

UPV/EHUren GORDAILU DIGITALEAN (ADDIn) ARGITARATZEKO BAIMENA AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UPV/EHU (ADDI)

GRALaren izenburua / Título del TFG:

1. IKASLEA / ALUMNO

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u>	<u>NAN/DNI</u>
<u>Gradua/Grado</u>	<u>Ikasturtea/Curso Académico</u>

2. GRALaren ZUZENDARIA / DIRECTOR DEL TFG

<u>Izen-abizenak/Nombre Apellidos</u>
<u>Saila/Departamento</u>

Behean sinatzen dutenak: / Los abajo firmantes:

EZ DUTE BAIMENIK EMATEN / NO AUTORIZAN

BAIMENA EMATEN DUTE/ AUTORIZAN

GRAL hau Unibertsitatearen Erakunde-biltegian (ADDIn) gordetzeko, **LIBREKI KONTSULTATU** ahal izateko, **honako modalitate honetan:** / El depósito de este TFG en el Repositorio Institucional de la Universidad (ADDI) para ser consultado en **ACCESO ABIERTO, en la modalidad siguiente:**

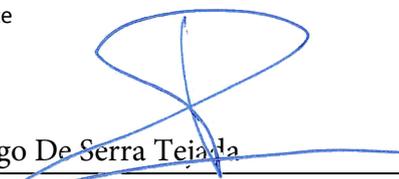
Oharra: Zentroak ezarritako gutxieneko nota gairiditu duten GRALak argitaratuko dira soilik.

Nota: Solo se publicarán los TFG que hayan superado la nota de corte establecida por el Centro.

(adierazi X batekin zer modalitate aukeratu duzun/ marca con una X la modalidad elegida)

1	<input type="checkbox"/>	© Eskubide guztiak gordeta/ Con todos los derechos reservados
2	<input type="checkbox"/>	Creative Commons lizentzia honekin / Con la licencia Creative Commons
		<input type="checkbox"/> Aitortu /Reconocimiento (cc by)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – PartekatuBerdin /Reconocimiento – CompartirIgual (cc by-sa)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-SinObraDerivada (cc by-nd)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala / Reconocimiento-NoComercial (cc by-nc)
		<input type="checkbox"/> Aitortu – EzKomertziala – PartekatuBerdin /Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual (cc by-nc-sa)
		Aitortu – EzKomertziala – LanEratorririkGabe /Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada (cc by-nc-nd)
Informazio gehiago/ Mas información: http://es.creativecommons.org/blog/licencias/		

Leioan,(ko)arena / En Leioa, a de de

Ikaslea/ Estudiante  Stua./ Fdo. Iñigo De Serra Tejada	GRALaren Zuzendaria / Director del TFG  Stua./ Fdo. Ignacio García-Alonso Montoya
---	--

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS	5
RESULTADOS.....	8
HEPATECTOMÍA.....	8
Criterios de hepatectomía en Osakidetza	10
Resección hepática en recidivas.....	11
OTRAS TÉCNICAS	13
Embolización portal	13
Quimioterapia.....	14
Preoperatoria	14
Metástasis hepáticas colorrectales resecables vs. Irresecables	16
Anticuerpos monoclonales GFR	17
Postoperatoria.....	19
Infusión intraarterial hepática	21
Técnicas de ablación	22
Radiofrecuencia.....	23
Ablación por ultrasonidos	24
Crioablación	25
Recomendaciones para la validación clínica.....	26
Inyección percutánea de etanol	27
Combinación de terapias	27
Electroporación irreversible	28
Indicaciones y contraindicaciones.....	29
Terapias transarteriales.....	30
Quimioembolización transarterial	31
Embolización transarterial	32
Radioterapia interna selectiva	32
Daño hepático inducido por radioterapia	34
Radioterapia estereotáctica.....	35
Hipertermia	36
Nanopartículas.....	38
ALGORITMO TERAPEUTICO	39

CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA.....	42

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercero más común en varones, y el segundo más común en mujeres a nivel mundial. En 2012 se registraron 746.000 casos en hombres (10% de la incidencia total de cánceres en varones) y 614.000 casos en mujeres (9,2% de la incidencia total de cánceres en mujeres). Aproximadamente, el 55% de los casos ocurrieron en los países más desarrollados. Aunque existen diferencias importantes en la incidencia entre diferentes zonas del mundo, sin embargo, los patrones geográficos son muy similares en hombres y mujeres [1].

En lo que respecta a los datos de nuestro entorno más próximo (Bizkaia, ver Tabla 1), entre los varones, el carcinoma colorrectal es el más frecuente en incidencia (809 casos nuevos en 2012) y el segundo en prevalencia (con 2.802 casos en ese año), después del cáncer de próstata [28]. En cambio, entre las mujeres, se sitúa en segundo lugar, detrás del cáncer de mama, tanto en incidencia (con 498 casos nuevos) como en prevalencia (1.623 casos vs 3.613 casos; ver tabla 2) [28].

Tabla 1: Incidencia (2014) y prevalencia (2010 – 2014) de los tumores más frecuentes en hombres. Bizkaia.

Localización	HOMBRES			Prevalencia (2010-2014)							
	Incidencia 2014		Edad media	Todas las edades		0-44 años		45-64 años		>= 65 años	
	N	TC		N	TC	N	TC	N	TC	N	TC
CCR	809	147,10	69	2802	509,47	48	16,87	754	462,23	2000	1954,52
Próstata	748	136,00	69	3596	653,84	4	1,41	786	481,84	2809	2745,12
Pulmón	683	124,19	69	878	159,64	13	4,57	324	198,62	541	528,70
Vejiga	305	55,46	72	1121	203,82	6	2,11	285	174,71	830	811,13
Boca-faringe	186	33,82	65	574	104,37	24	8,43	247	151,42	303	296,11
Estómago	186	33,82	72	374	68,00	6	2,11	114	69,89	254	248,22
Linfoma no Hodgkin	159	28,91	63	573	104,18	78	27,41	181	110,96	314	306,86
Hígado	157	28,55	65	271	49,27	3	1,05	117	71,73	151	147,57
Riñón	147	26,73	65	555	100,91	28	9,84	223	136,71	304	297,09
Páncreas	142	25,82	70	122	22,18	3	1,05	50	30,65	69	67,43
Laringe	118	21,46	65	385	70,00	8	2,81	167	102,38	210	205,22
Melanoma	114	20,73	62	357	64,91	84	29,52	127	77,86	146	142,68
Tiroides	39	7,09	59	127	23,09	25	8,79	62	38,01	40	39,09
Testículo	35	6,36	40	150	27,27	116	40,77	26	15,94	8	7,82

Tabla 2: Incidencia (2014) y prevalencia (2010 – 2014) de los tumores más frecuentes en mujeres. Bizkaia.

MUJERES Localización	Incidencia 2014			Prevalencia (2010-2014)							
	N	TC	Edad media	Todas las edades		0-44 años		45-64 años		>= 65 años	
				N	TC	N	TC	N	TC	N	TC
Mama	792	133,91	60	3616	611,37	330	119,88	1772	1031,92	1514	1048,01
CCR	498	84,20	71	1623	274,41	33	11,99	497	289,43	1093	756,59
Pulmón	203	34,32	67	320	54,10	8	2,91	171	99,58	141	97,60
Útero	176	29,76	66	685	65,60	19	6,90	278	161,89	388	268,58
Estómago	143	24,18	72	237	40,07	12	4,36	61	35,52	164	113,52
Linfoma no Hodgkin	119	20,12	66	471	79,63	52	18,89	141	82,11	278	192,44
Páncreas	104	17,58	75	80	13,53	2	0,73	26	15,14	52	36,00
Melanoma	103	17,41	63	427	72,19	93	33,78	143	83,28	191	132,21
Tiroides	102	17,25	56	450	76,08	124	45,05	200	116,47	126	87,22
Ovario	96	16,23	64	285	48,19	25	9,08	135	78,62	125	86,53
Vejiga	76	12,85	72	284	48,02	6	2,18	97	56,49	181	125,29
Riñón	74	12,51	69	246	41,59	19	6,90	72	41,93	155	107,29
Boca-faringe	64	10,82	68	234	39,56	10	3,63	86	50,08	138	95,53
Cérvix	54	9,13	56	167	28,24	35	12,71	84	48,92	48	33,23

En cuanto a la evolución de los pacientes con carcinoma colorrectal, hasta un 50% desarrollarán metástasis hepáticas [2]. En estos pacientes las metástasis hepáticas son la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionada con su cáncer. Para estas metástasis, la hepatectomía es el único tratamiento potencialmente curativo; y, aun así, las tasas de supervivencia 5 años después de la resección oscilan entre el 35 – 60% [2]. No obstante, más del 80% de los pacientes no son candidatos a la resección hepática. Para ellos, la quimioterapia sistémica neoadyuvante puede, en algunos casos, lograr una reducción significativa que las convierta en resecables; lamentablemente, esto sólo se consigue en un 10 – 30% de los casos [3]. Otra de las opciones existentes para lograr pacientes aptos para el tratamiento quirúrgico es la embolización de la vena porta [5].

En el caso de que las metástasis hepáticas sean inoperables y exista una ausencia de respuesta a la quimioterapia sistémica con FOLFIRI o FOLFOX (en combinación o no con agentes biológicos), se consideran varios métodos de radiología intervencionista como tratamiento alternativo en el manejo multidisciplinar. Esos tratamientos incluyen la quimioembolización transarterial (TACE), embolización arterial (TAE), ablación con radiofrecuencia (RFA), crioterapia, ablación con ultrasonidos (MWA) y la radioterapia interna selectiva (SIRT) [3]. También pueden

ser utilizados como métodos para incrementar la proporción de pacientes candidatos para un tratamiento quirúrgico completo [5].

Otra de las alternativas a tener en cuenta en el arsenal terapéutico de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal es la radioterapia estereotáctica corporal.

Se trata de un algoritmo terapéutico que está en constante evolución, y entre los nuevos campos de investigación se encuentra el uso de la hipertermia como radio – sensibilizador y las nanopartículas como transporte de agentes quimioterápicos a la localización tumoral y de esta manera aumentar su concentración en el sitio del tumor y reducir sus efectos adversos en el resto de los órganos.

Por ello, para el desarrollo de un algoritmo terapéutico adecuado es necesario considerar las opciones médicas como la quimioterapia, las opciones quirúrgicas como la resección hepática y las opciones loco - regionales como las técnicas de ablación y las terapias de embolización transarterial [4].

OBJETIVO

En los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales la hepatectomía es el único tratamiento potencialmente curativo. A pesar de ello, más del 80% de los pacientes no son aptos para la resección hepática. En los últimos años se han propuesto diversas terapias alternativas/complementarias para el manejo de estos pacientes.

El presente trabajo fin de grado se ha planteado con dos objetivos principales:

1. Realizar, mediante análisis bibliográfico, un elenco exhaustivo de las diferentes terapias disponibles para el control de las metástasis hepáticas.
2. Desarrollar un algoritmo que recoja las indicaciones de las diferentes terapias disponibles para el tratamiento de pacientes portadores de metástasis hepáticas originadas por cáncer colorrectal.

MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en dos tiempos. En una primera aproximación se me encargó obtener un conjunto de trabajos de revisión sobre manejo de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal que cumplieran los siguientes requisitos:

- Incluir modalidades terapéuticas quirúrgicas y no quirúrgicas
- De más de cuatro grupos de trabajo diferentes
- Publicación en fechas recientes (determinando el ámbito temporal en función del volumen de publicaciones encontrado)

Para la búsqueda se ha utilizado la base de datos PubMed, accedida bajo la Licencia Institucional de la UPV/EHU. Mediante la opción de búsqueda avanzada se combinaron los términos siguientes:

- Liver metastases
- Colorrectal cancer
- Treatment

Sin otros filtros, la búsqueda arrojaba 8.663 artículos. Al añadir el filtro “review” se redujo a 1.402 trabajos. Sin embargo, ya entre los primeros artículos se encontraban ensayos en animales de experimentación, por lo que se decidió añadir el filtro “humans”, que redujo a 1.327.

A continuación se filtraron aquellos artículos cuyo texto completo no está disponible en la base de datos, quedándonos con 970.

Por último, se procedió a acotar el ámbito temporal, para quedarnos con los más recientes. Al seleccionar los dos últimos años se recogían un total de 103 artículos, lo que el Director del trabajo consideró suficientemente restringido para seleccionar de entre ellos los 10 más relevantes para nuestro trabajo.

De esta manera, la estrategia definitiva de búsqueda fue la que se detalla a continuación (Figura 1):

(colorectal[All Fields] AND ("liver"[MeSH Terms] OR "liver"[All Fields]) AND ("neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND

"metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastases"[All Fields]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND (Review[ptyp] AND "loattrfull text"[sb] AND ("2016/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms])

The screenshot displays the PubMed search results for the query "(colorrectal liver metastases) AND treatment". The search filters are set to "Review, Full text, Publication date from 2016/01/01 to 2017/12/31, Humans". The search details box shows the query: "AND "loattrfull text"[sb] AND ("2016/01/01"[PDAT] : "2017/12/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]".

Figura 1. Resultados de la estrategia definitiva de búsqueda realizada en PubMed.

A partir del estudio de la bibliografía seleccionada por el Director del Trabajo, se elaboró un esquema ordenado que sistematizaba el conjunto de técnicas descritas, procediendo a describir sus aspectos más fundamentales así como las indicaciones de las mismas.

Durante este proceso de redacción, se realizaron nuevas búsquedas bibliográficas utilizando como criterios

[Técnica] + Liver metastases + colorrectal cancer + treatment + multidisciplinary

En cada una de esas búsquedas, a propuesta del autor y con el visto bueno del Director, se seleccionaron los artículos más relevantes. Dichos artículos son los incluidos en la bibliografía del trabajo.

Una vez completada la redacción del trabajo, y, por tanto, sistematizado todo lo leído sobre las indicaciones y contraindicaciones de las diferentes terapéuticas disponibles, se procedió a resumir lo escrito en forma de un algoritmo gráfico. Para el diseño del mismo se ensayaron dos programas informáticos de “mindmapping” (iThoughts® y Coogler®) que no resultaron suficientemente flexibles, por lo que finalmente se utilizó PowerPoint®.

RESULTADOS

A día de hoy, la hepatectomía se considera el único tratamiento potencialmente curativo de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal [2]. La decisión de llevar a cabo la resección hepática se toma en base a una serie de criterios que se están expandiendo continuamente [6]. El único requerimiento local que debe de cumplirse es la anticipación de un margen negativo R0 y una reserva hepática suficiente [6,7].

HEPATECTOMÍA

Un factor importante a la hora de llevar a cabo la resección quirúrgica es la presencia de metástasis pulmonares, que representan la forma más común de metástasis extrahepáticas en el cáncer colorrectal. La presencia simultánea de metástasis hepáticas y pulmonares es un área de controversia respecto a la agresividad del tratamiento que debe de ser llevado a cabo. Múltiples estudios han afirmado que la supervivencia global aumenta en una media de 24,2 meses cuando se realiza una resección agresiva de las metástasis hepáticas y pulmonares en pacientes seleccionados [6].

En el caso de los ganglios linfáticos mediastínicos, su infiltración supone un factor pronóstico pobre. En un estudio en el que se comparó la resección en un grupo con metástasis hepáticas que infiltraban los ganglios intrapulmonares y otro grupo con metástasis hepáticas que infiltraban los ganglios linfáticos mediastínicos, en el primero se logró una supervivencia media de 86 meses, mientras que en el segundo la supervivencia media fue de 34.7 meses. Las diferencias en la supervivencia media fueron estadísticamente significativas ($p = 0,008$) [6].

Por ello, la *International Hepatobiliarypancreatic Asociation* IHBPA ha propuesto que la decisión de resecar las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal en presencia de enfermedad extrahepática, sólo se lleve a cabo cuando la enfermedad extrahepática sea resecable quirúrgicamente o controlable a largo plazo con terapias adyuvantes [6]. Sin embargo, se puede decir que la presencia de enfermedad extrahepática y el número de metástasis (hepáticas y extrahepáticas) influyen en el pronóstico. Incluso cuando la enfermedad extrahepática está controlada, la supervivencia en estos pacientes es la mitad respecto aquellos pacientes en los que se

ha realizado una resección hepática de las metástasis hepáticas colorrectales sin enfermedad extrahepática. Por lo tanto, sólo un grupo seleccionado de pacientes se puede beneficiar de este tratamiento [6].

Múltiples meta-análisis han demostrado que la resección simultánea del primario y las metástasis hepáticas es igual o superior a la resección en varios pasos por lo que respecta a mortalidad postoperatoria, morbilidad, estancia hospitalaria, supervivencia global y periodo libre de enfermedad. Esto permite proponer que la resección simultánea del primario y de la metástasis hepáticas colorrectales es una estrategia que puede ahorrar al paciente la carga de someterse a dos intervenciones quirúrgicas [6]. Sin embargo, hay autores que argumentan que el retraso de la cirugía hepática favorecería la aparición de las metástasis ocultas, permitiendo así una mejor selección de los pacientes y evitando la realización de intervenciones quirúrgicas en aquellos pacientes con metástasis hepáticas irresecables [6]. No obstante, de acuerdo a la teoría de la “cascada”, las células cancerosas migrarían del hígado al tumor en el periodo de espera entre la resección del tumor primario y las metástasis hepáticas sincrónicas. Esto último supone un argumento a favor de la resección simultánea, ya que se prevendría la diseminación de las células tumorales. Yin et al., en su meta-análisis, establecieron una serie de criterios de selección de pacientes para la realización de una resección simultánea:

- Resección de no más de tres segmentos hepáticos
- Colectomía derecha
- Pacientes menores de 70 años sin enfermedades coexistentes

Muchos autores han intentado desarrollar *scores* preoperatorios para predecir el pronóstico de los pacientes sometidos a resección de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal. De esta manera, se pretende seleccionar correctamente a los sujetos que obtendrán un máximo beneficio del procedimiento [6]. Robert et. al evaluaron, mediante un análisis estadístico de concordancia, la capacidad predicción de ocho scores preoperatorios. En dicho estudio propusieron que aquellos scores que obtuvieran una puntuación de 0,7 podrían aceptarse como “razonables”, calificando como “fuertes” los que llegaran a 0,8 y “perfectos” aquellos que alcanzaran el valor

de concordancia de 1. El único score que encontraron con una puntuación superior a 0,7 fue el Índice de Rees Postoperatorio [6]:

- Número de metástasis hepáticas superior a 3.
- Invasión ganglionar positiva en el tumor primario.
- Tumor primario pobremente diferenciado.
- Enfermedad extrahepática.
- Diámetro tumoral igual o mayor a 5cm.
- Nivel de antígeno carcinoembrionario mayor a 60 ng/ml.
- Márgenes de resección positivos.

Si bien es verdad que los scores pueden ayudar a la selección y vigilancia, no se debe de obviar la importancia del enfoque multidisciplinar y el manejo individualizado del paciente [6,7].

Criterios de hepatectomía en Osakidetza

Los criterios de selección para ser sometidos a hepatectomía en los pacientes con metástasis hepáticas en el carcinoma colorrectal en Osakidetza están en constante evolución y han ido incrementado en los últimos años (ver Tabla 3). Aún así, cabe recordar la importancia de la atención individualizada y el enfoque multidisciplinar.

Los factores que este Protocolo considera contraindicaciones de la hepatectomía en las metástasis hepáticas colorrectales son [29]:

- La inoperabilidad del paciente
- La presencia de lesión bilobular o voluminosa que afecte a >70% del parénquima hepático
- La presencia de enfermedad extrahepática no controlable.
- La afectación vascular o biliar que impida una resección R0.

Tablas 3: Criterios de selección en Osakidetza para la hepatectomía en los pacientes con metástasis hepáticas en el carcinoma colorrectal [28].

Indicaciones convencionales	Estrategia agresiva moderna
< 4 metástasis, enfermedad unilobar	No límites. Múltiple/bilobar, si se consigue R0 y reserva hepática >30%.
Tamaño < 5 cm	No límite
No enfermedad extrahepática	Metástasis pulmonares resecables
Margen de resección > 1 cm	Margen de resección < 1 cm
Remanente hepático adecuado	Embolización portal para incrementar el volumen
Resección de toda la enfermedad macroscópica	No evidencia de enfermedad: resección combinada con radiofrecuencia
Metastasis hepáticas metácronas	Síncronas o metácronas
Ausencia de invasión de vena cava o suprahepáticas	No límite
Ausencia de ganglios linfáticos en el pedículo hepático	En ausencia de otras localizaciones, la linfadenectomía del pedículo se puede realizar con mejora de la supervivencia a 3 años

En estos casos de irresecabilidad se pueden emplear poliquimioterapia o técnicas intervencionistas como tratamiento paliativo o con el objetivo de aumentar las tasas de resecabilidad. La elección de una terapia u otra dependerá de diversos factores, como por ejemplo, patología concomitante, tratamiento adyuvante previo o el estado del K-RAS (en los casos en los que se añade anticuerpos monoclonales) [29].

Resección hepática en recidivas

Tras el tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal, el lugar más común de recidiva es el hígado remanente. Cada vez se extiende más la indicación de una segunda resección hepática para pacientes con recidiva tumoral en el hígado. De hecho, en un gran número de centros médicos, los cirujanos están seleccionando a los pacientes para la segunda hepatectomía utilizando los mismos criterios que para la primera hepatectomía [33].

En estudios recientes se ha observado que las recidivas de las metástasis hepáticas colorrectales tienden a ser solitarias y de menor tamaño que las iniciales. Así, los nódulos bilobares y aquellos de un tamaño mayor a 3 o 5 cm son mucho menos frecuentes que en las metástasis hepáticas iniciales del cáncer colorrectal. Estos descubrimientos explican que se empleen mayores resecciones en la primera

hepatectomía, mientras que existe la tendencia entre los cirujanos de realizar resecciones menores en la segunda hepatectomía. Sin embargo, el tiempo intraoperatorio y las pérdidas de sangre son mayores en la segunda hepatectomía. A pesar de estas complicaciones técnicas, la seguridad en la segunda resección hepática no se encuentra reducida [21].

El estudio de L. Luo et al. reporta la viabilidad y la eficacia de la segunda hepatectomía en los pacientes con recurrencias de las metástasis hepáticas colorrectales. Sin embargo, se observaron diferencias en la supervivencia a largo plazo entre los pacientes. Por ejemplo, los pacientes sin enfermedad extrahepática tras la segunda hepatectomía ganaron una tasa de supervivencia a los 3 y a los 5 años del 63% y 35% respectivamente. Mientras que ninguno de los pacientes con enfermedad extrahepática sobrevivió más de 3 años. Teniendo en cuenta que el beneficio de la cirugía sólo se demuestra en pacientes seleccionados, el desarrollo de unos criterios para seleccionar los mejores candidatos para una segunda hepatectomía es una necesidad imperiosa. El meta-análisis realizado por L. Luo et al. concluye 6 criterios como predictores de larga supervivencia tras la segunda cirugía [21]:

1. El intervalo libre de enfermedad después de la hepatectomía inicial debe de ser mayor a 1 año.
2. La metástasis hepática colorrectal debe de ser solitaria en la segunda hepatectomía.
3. La metástasis hepática debe de ser unilobar en la segunda hepatectomía.
4. El tamaño máximo de la metástasis hepática colorrectal en la segunda hepatectomía debe de ser menor o igual a 5cm.
5. Falta de metástasis hepáticas concomitantes en la segunda hepatectomía.
6. Resección R0 en la segunda hepatectomía.

Generalmente se acepta que los pacientes que cumplen del criterio 1 al 5 son los más adecuados para la segunda hepatectomía. Para los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales múltiples, bilobares y de mayor tamaño con un intervalo libre de enfermedad menor y metástasis extrahepáticas, no debe de proponerse el tratamiento quirúrgico [21].

Así pues, la segunda hepatectomía se considera segura y viable en los pacientes con recidivas de metástasis hepáticas colorrectales tras la primera hepatectomía. En los pacientes bien seleccionados, ofrece una supervivencia media mayor que la que se obtiene tras la realización de una hepatectomía única [21].

OTRAS TÉCNICAS

A pesar de que la hepatectomía se considera la única opción potencialmente curativa en las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal, más del 80% de los pacientes no son candidatos a la resección hepática [2]. Esto es debido a criterios de irresecabilidad como enfermedad peritoneal e invasión de la vena portal [7]. Por, ello se han desarrollado técnicas orientadas a conseguir la reconversión de metástasis hepáticas colorrectales irresecables en resecables.

Embolización portal

Una de las opciones existentes para conseguir pacientes aptos para la resección hepática es la embolización de la vena porta. Un remanente hepático de pequeño tamaño incrementa el riesgo post-operatorio de fallo hepático tras la hepatectomía [8]. Sin embargo, este riesgo puede ser evitado induciendo una atrofia ipsilateral en la parte del hígado en la que se encuentra el tumor y una hipertrofia compensatoria en el futuro remanente hepático realizando una oclusión selectiva del flujo sanguíneo portal en la parte donde está localizado el tumor [5,8]. La embolización portal se indica en pacientes con una función hepática normal y un futuro remanente hepático del 25 – 30%. También puede ser ofrecida a aquellos pacientes con un compromiso hepático, como por ejemplo, daño hepático post – quimioterapia, fibrosis y colestasis y un futuro remanente hepático del 35 – 40% [8].

En los pacientes sometidos a embolización de la vena portal, la hipertrofia del futuro remanente hepático tardará entre 3 y 4 semanas en alcanzarse. Este proceso se verá retrasado aún más en los pacientes que padezcan diabetes o cirrosis; en estos casos se necesitarán entre 3 y 4 semanas adicionales para lograr una respuesta completa [8].

La embolización de la vena portal puede ser utilizada como una prueba de estrés para el hígado. Los pacientes con buena hipertrofia pueden obtener buenos resultados tras

la hepatectomía, mientras que los sujetos con una hipertrofia insuficiente tienen más probabilidades de sufrir complicaciones y fallo hepático postoperatorio [8]. Los tres criterios siguientes deben de ser tenido en cuenta a la hora de evitar el fallo hepático post-hepatectomía: un incremento absoluto del 5%, una tasa de crecimiento cinético > 2% por semana del futuro remanente hepático y un tamaño global del remanente >30% tras quimioterapia y >40% para cirrosis o fibrosis temprana [8,9].

Quimioterapia

Preoperatoria

La quimioterapia sistémica neoadyuvante sólo logra una reducción del volumen tumoral suficiente para revertir la irresecabilidad de las metástasis hepáticas en un 10 – 30% de los pacientes en los que se aplica [3].

Además, se ha observado un incremento del periodo libre de enfermedad en aquellos pacientes con metástasis hepáticas colorrectales a los que se les ha sometido a quimioterapia preoperatoria y resección hepática [6]. Sin embargo, existe controversia respecto en la relación de la quimioterapia preoperatoria y las complicaciones post-hepatectomía en aquellos pacientes con metástasis hepáticas resecables. Muchos autores han notificado un incremento significativo de las complicaciones tras la quimioterapia neoadyuvante. Además, en la revisión sistemática llevada a cabo por Nigri et al. se observó que no había mejoría en la supervivencia de los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria respecto a aquellos que se sometieron a cirugía sola. Por ello, la información es insuficiente para considerar el papel de la quimioterapia neoadyuvante clave en la atención de los pacientes con metástasis hepáticas inicialmente resecables [6].

No se debe de prolongar demasiado el tiempo de la quimioterapia neoadyuvante, ya que existe el riesgo de inducir las llamadas “metástasis ocultas”. Es decir, la quimioterapia puede “ocultar” algunas metástasis, sin eliminarlas; de tal manera que al no poder verlas durante la cirugía no se resecan, y después recidivan con gran fuerza. Se trata de un evento indeseable debido a un sobretratamiento preoperatorio que impide la realización de una cirugía radical [10].

Como consecuencia de un aumento de la tasa de respuesta a los quimioterápicos modernos, y a pesar de un incremento de la sensibilidad en las técnicas de visualización hepática, se ha producido un incremento de las metástasis ocultas del 10 – 24% en recientes estudios [10, 11]. Los principales factores para desarrollar metástasis hepáticas ocultas son un tamaño pequeño del tumor inicial, niveles bajos de CEA, una rápida normalización del CEA tras quimioterapia y el uso de infusión hepática intraarterial de quimioterapia [10]. En aquellos casos en los que se ha podido realizar un seguimiento de las metástasis hepáticas ocultas, se ha visto que la recidiva local aparece en torno a 20 meses después de suspender la quimioterapia, lo que se considera un plazo corto [10]. Sin embargo, cada vez son más los autores que consideran que esto debería de ser reevaluado, ya que estudios recientes demuestran que las metástasis ocultas no reaparecen hasta transcurrido un periodo de tiempo sensiblemente más largo [11].

El manejo de estas metástasis hepáticas ocultas sigue siendo controvertido. La resección es el tratamiento recomendado siempre y cuando sea técnicamente posible reseca los lugares originales donde se localizan las metástasis hepáticas ocultas. Si los lugares originales no pueden ser reseca, se considera razonable reseca la enfermedad macroscópica y dejar los lugares de las metástasis hepáticas ocultas in situ, para tratarlas una vez que sean macroscópicas [8].

Sin embargo, en los pacientes con metástasis hepáticas irresecables la inducción de metástasis hepáticas ocultas puede ser considerada como una línea de tratamiento. Para ello, en primer lugar se debe de cambiar la quimioterapia de primera línea de paliativa a un régimen intensivo, incluyendo la posibilidad de infusión arterial de quimioterapia. Si se consigue el objetivo, siempre que sea posible puede ser utilizada tanto cirugía adyuvante como la ablación para la destrucción local [10]. Para poder ser realizado este proceso es necesario una correcta selección de los pacientes. Los criterios que deben de ser cumplidos son los siguientes: Predominantemente metástasis hepáticas unilobares y contralaterales pequeñas y un nivel de CEA pequeño en la presentación [10].

La mayoría de los pacientes reciben quimioterapia antes de la resección hepática, siendo FOLFIRI y FOLFOX la columna vertebral de la quimioterapia moderna [8].

Se están llevando a cabo periodos más largos de tratamiento con quimioterapia con el objetivo de aumentar las tasas de curación y de conversión de metástasis hepáticas colorrectales irresecables a resecables. Sin embargo, el uso de más de 8 ciclos de quimioterapia lleva a daño hepático asociado a quimioterapia sin incrementar la tasa de curación [8]. El objetivo de la quimioterapia debe de ser facilitar la resección más que maximizar la respuesta antes de la hepatectomía [8].

El FOLFOX es un tipo de quimioterapia combinada que contiene los medicamentos leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y oxaliplatino [12]. Generalmente los efectos adversos que produce este régimen son alteraciones plaquetarias y sensoriales [8]. El oxaliplatino está asociado con daño sinusoidal, y como consecuencia, puede aparecer el síndrome de obstrucción sinusoidal. De hecho, una mayor duración en el uso del oxilaplatino puede incrementar el riesgo de hipertensión portal, lo cual sería visualizado en el escáner preoperatorio como esplenomegalia y ascitis [8].

El FOLFIRI es un tipo de quimioterapia combinada que contiene leucovorina cálcica (ácido folínico), fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán [12]. Generalmente los efectos adversos que producen son gastrointestinales y hepáticos [8]. El irinotecán está asociado con esteatohepatitis, especialmente en los pacientes obesos y diabéticos. En consecuencia, tiende a aparecer el “hígado amarillo”. La esteatohepatitis asociada a irinotecán a demostrado que incrementa el riesgo de fallo hepático post-hepatectomía. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la morbilidad no está influenciada por el tipo de quimioterapia utilizada [8].

Metástasis hepáticas colorrectales resecables vs. Irresecables

En el caso de las metástasis hepáticas resecables el uso de la quimioterapia preoperatoria induce una mejoría en la supervivencia sin progresión de la enfermedad; sin embargo, no ha mostrado ningún beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global [34]. Por lo que el uso de la quimioterapia preoperatoria en los pacientes con enfermedad resecable sigue siendo controvertido. Aun así, la mayoría de los oncólogos recomienda un periodo corto de quimioterapia de 2 a 3 meses antes de la resección quirúrgica con el objetivo de asegurarse la respuesta del tumor a la quimioterapia sistémica [34]. Periodos largos de

quimioterapia antes de la resección hepática pueden conducir a dos problemas: la esteatohepatitis o daño hepático inducido por quimioterapia y metástasis hepáticas ocultas [8].

Por el contrario, en el caso de las metástasis hepáticas irresecables, la quimioterapia sigue siendo el pilar terapéutico principal. Con las ventajas que han supuesto los nuevos regímenes quimioterápicos modernos, las tasas de respuesta a la quimioterapia de primera línea con FOLFIRI/FOLFOX y agentes biológicos, como por ejemplo, los inhibidores del EGFR, han aumentado al 60 – 70%. La supervivencia media en los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales es de 34 meses [8]. Con la quimioterapia moderna aproximadamente un 15 – 40% de los pacientes con metástasis hepáticas irresecables se convertirán a potencialmente resecables. Estos pacientes tienen un resultado comparable a aquellos con un diagnóstico inicial de enfermedad resecable (una supervivencia media a los 5 años del 30 – 40%). Los pacientes que reciben quimioterapia y continúan con metástasis hepáticas irresecables, ya sea por una inadecuada respuesta o por progreso de la enfermedad, pueden beneficiarse de diversas estrategias terapéuticas (ver Figura2), aunque tienen un pronóstico escaso [8].

Anticuerpos monoclonales GFR

En el caso de los agentes biológicos, la presencia de mutaciones en los genes KRAS/NRAS/BRAF está considerado el predictor principal en la respuesta a los anticuerpos anti – receptores del factor epidérmico de crecimiento. Los principales anti- EGFR son el cetuximab y el panitumumab. Estas mutaciones conferirán resistencia ante estos medicamentos y, en ocasiones, se asocia a un efecto perjudicial [13]. De hecho, es importante la realización de análisis de mutaciones de los genes KRAS/NRAS/BRAF en los pacientes con carcinoma colorrectal avanzado, ya que el uso del cetuximab y el panitumumab estará limitado a aquellos pacientes en lo que se encuentre excluida la mutación del KRAS [13].

Se han obtenido resultados optimistas de estudios aleatorizados en los que se combinaba cetuximab con irinotecán como primera línea de quimioterapia (CRYSTAL) el oxaliplatino y el cetuximab como primera línea de quimioterapia (OPUS) para las metástasis colorrectales [15]. Atendiendo al estudio CRYSTAL, la

suma de cetuximab al FOLFIRI reduce significativamente el riesgo de progresión (HR = 0.85; $P = 0.048$), comparando con el uso del FOLFIRI exclusivo. La tasa de resecciones RO se vio ligeramente incrementada en aquellos casos en los que se combinaba el cetuximab con el FOLFIRI ($p < 0,003$) [15]. El estudio OPUS que compara el uso de cetuximab y FOLFOX respecto al uso del FOLFOX exclusivo obtuvo resultados similares.

Por lo que se concluye que el cetuximab incrementa la posibilidad de resección en aquellos pacientes que inicialmente mostraban metástasis hepáticas colorrectales irresecables. Ha demostrado una gran eficacia en la conversión cuando se combina con quimioterapia de primer línea. En los pacientes con metástasis hepáticas irresecables refractarios a la quimioterapia de primera línea convencional, la combinación con cetuximab puede incrementar la resecabilidad sin incrementar la mortalidad quirúrgica y el daño hepático [15]. Se ha obtenido una eficacia similar en las tasas de resección cuando el cetuximab se combina con irinotecán u oxaliplatino. Sin embargo, estudios recientes cuestionan la combinación del cetuximab con el oxaliplatino, ya que no se han encontrado mejoras estadísticamente significativas a la hora de comparar el uso del cetuximab y el FOLFOX respecto al FOLFOX solo ($p=0,68$) [15].

Un meta-análisis reciente basado en los estudios CRYSTAL y OPUS confirmó que en los pacientes con KRAS no mutado la suma de cetuximab a la quimioterapia de primera línea logra mejoras estadísticamente significativas en las tasas de resección, periodo libre de progresión de enfermedad y supervivencia global media respecto al uso de la quimioterapia exclusiva. Sin embargo, también concluyó que las mutaciones en el gen BRAF parecen no ser un biomarcador predictivo en el uso del cetuximab [15]. La mutación BRAF parece ser un marcador pronóstico, ya que aquellos pacientes con el BRAF mutado tienen peor porvenir en términos de tasa de resección, periodo libre de progresión de enfermedad y supervivencia media [15].

Un reciente meta-análisis y el estudio TRIBE han demostrado que la asociación del bevacizumab con diferentes regímenes de quimioterapia en los pacientes con carcinoma colorrectal avanzado (comparando con los pacientes que reciben exclusivamente quimioterapia sistémica) mejoran el periodo de progresión de

enfermedad y la supervivencia global, que puede llegar a superar los 30 meses [14]. Además, cuando el bevacizumab es añadido a FOLFIRI incrementa las tasas de resección. No obstante, cuando se le suma al FOLFOX no se han apreciado mejoras significativas en las tasas de resección [15]. Otro punto clave es que los anti-EGFR no deben de ser combinados con bevacizumab, ya que dos estudios aleatorizados han demostrado que el uso concomitante de bevacizumab y cetuximab genera un efecto perjudicial [14]. Parece ser que la suma del bevacizumab al FOLFIRI es efectiva con toxicidades manejables; sin embargo, se han publicado efectos negativos en los pacientes sobretratados con enfermedad avanzada y en su papel como adyuvante en estadio III. Por lo que hay que ser cauto a la hora de comenzar con la administración y determinar la mejor secuencia de tratamiento [15].

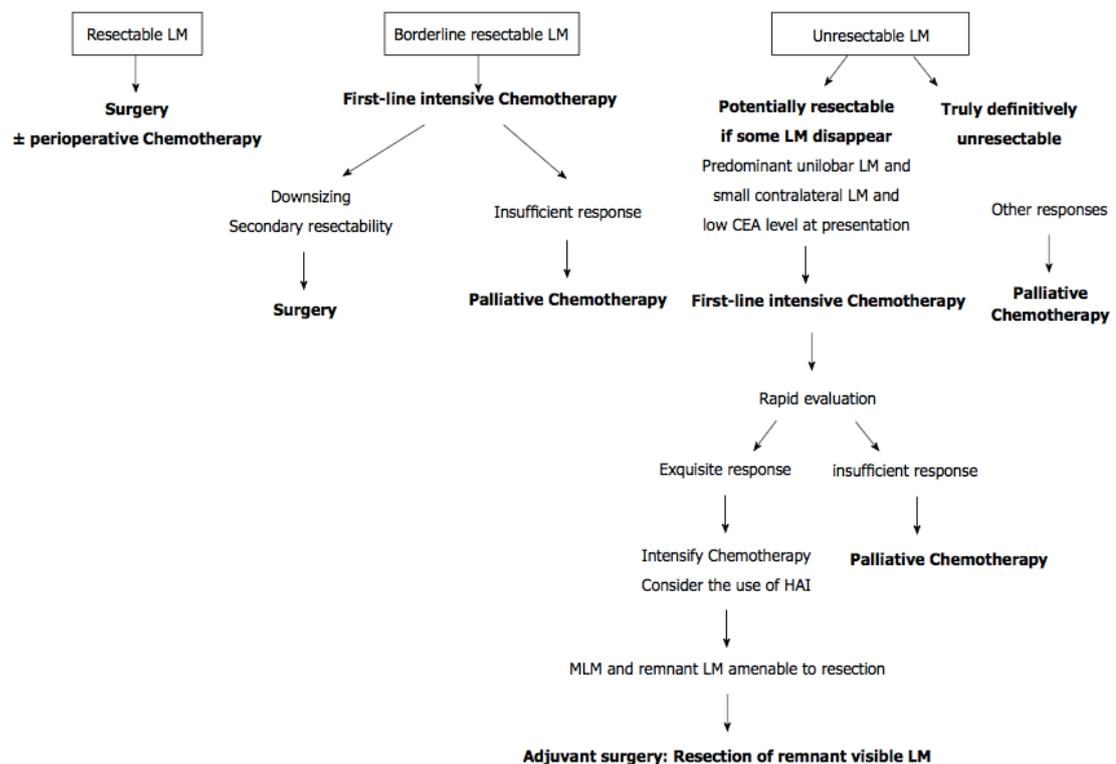


Figura 2: Cirugía adyuvante en los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales residuales tras la quimioterapia (Luccidi V et al.)

Postoperatoria

El manejo de los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales tras la resección es un tema en constante debate. En estos pacientes las actuales guías internacionales recomiendan una estrategia adyuvante de 6 meses. Sin embargo, no existe un

tratamiento estandarizado y la efectividad de la quimioterapia adyuvante sigue siendo controvertida [13]. En el estudio realizado por Langer et al. se comparó por primera vez la metastasectomía solo vs. metastasectomía seguida de 5FU/LV. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia media fueron mejor en el último caso (Supervivencia libre de enfermedad 35% vs. 45%, supervivencia media 47% vs 57). Sin embargo, no se logró una significación estadística ($P=0,35$ para la supervivencia global y $P=0,39$ para la supervivencia libre de enfermedad) [13].

En otro estudio, realizado por Nordlinger et al., se comparó la cirugía y quimioterapia perioperatoria con FOLFOX 4 (6 ciclos antes y 6 ciclos después de la cirugía) respecto a la realización exclusiva de la resección hepática. Si bien es verdad que aumentó el periodo libre de progresión de la enfermedad, no supuso ninguna mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global: 51,2% en los pacientes que habían recibido quimioterapia perioperatoria vs. 47,8% en los sólo se les había realizado la resección hepática [34].

Por otra parte, el estudio realizado por Kim et al. concluye que la quimioterapia adyuvante basada en oxaliplatino mejora la supervivencia libre de enfermedad respecto a los pacientes tratados con irinotecán; confirmando la ineficacia e incluso efecto perjudicial de este último en la quimioterapia tras metastasectomía [13,14].

En un estudio retrospectivo realizado por Liu et al. se observó que FOLFIRI/FOLFOX mostraba mejoras en la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global respecto al 5FU/LV. La media de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global fue de 34,3 y 57,7 meses respectivamente en los grupos tratados con FOLFIRI/FOLFOX. Mientras que en los tratados con 5FU/LV la supervivencia libre de enfermedad fue de tan sólo 14,2 meses (menos de la mitad) y la supervivencia global de 49 (nueve meses menos) [13].

Para algunos autores, la combinación de agentes biológicos y quimioterapia neoadyuvante mejora el resultado de la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal [14]. Sin embargo, para otros, no existen evidencias que apoyen el uso de los agentes biológicos en la adyuvancia tras metastasectomía [13]. Así, Turan et al., en un estudio en el cual compararon regímenes quimioterápicos basados en fluoropirimidina, irinotecán y oxaliplatino

combinados o no con bevacizumab, demostraron que, en este régimen concreto de quimioterapia, la adición de bevacizumab no aporta beneficios [13].

Infusión intraarterial hepática

Numerosos estudios han evaluado el papel de la infusión intraarterial hepática (IIAH) como tratamiento adyuvante tras la cirugía en las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. La infusión intraarterial hepática se basa en que el parénquima hepático normal recibe la mayor parte de la sangre de la vena hepática, mientras que el flujo sanguíneo del tumor deriva de manera casi exclusiva de las ramas de la arteria hepática. Por este motivo, la infusión directa de quimioterapia por vía arterial en el hígado minimiza los efectos asociados a la quimioterapia, lo que permite administrar dosis mayores. Fluxuridina (FUDR), un derivado del 5FU, más dexametasona son los quimioterápicos más frecuentemente utilizados en la infusión intraarterial hepática [13].

La única ruta para insertar el catéter hasta hace poco era mediante laparotomía con canulación de la arteria gastroduodenal. A día de hoy, las técnicas percutáneas ofrecen resultados equivalentes o superiores a la implantación quirúrgica. El hígado completo debe de ser perfundido a través de una única arteria, y esta única arteria debe de infundir la quimioterapia al hígado sólo [16]. La infusión de la quimioterapia en el hígado a través de una sola arteria implica la oclusión de todas las arterias que surgen de la arteria hepática debajo del nivel de infusión [16].

Así, por ejemplo, en un estudio retrospectivo se analizó el efecto de añadir infusión intraarterial hepática (FUDR) después de la metastasectomía en pacientes tratados bien con oxaliplatino o bien con irinotecán. Los resultados mostraron que cuando se añadía a estos regímenes de quimioterapia la infusión intraarterial hepática (FUDR), el porcentaje de pacientes libres de enfermedad a los 5 años mejoraba significativamente: 25% vs. 48% [13].

Algunos estudios clínicos recientes han publicado una respuesta de hasta el 90% cuando se combina la infusión intraarterial hepática (FUDR) con oxaliplatino o irinotecán; lo cual supone un incremento muy significativo de la tasa de respuesta.

De hecho, esto se ha traducido en una conversión del 47% de metástasis hepáticas irresecables a resecables; esto se atribuye a una mayor profundidad de respuesta [16].

Además del FUDR, se han utilizado otros agentes quimioterápicos en el contexto de la infusión intraarterial hepática. Goéré et al. demostraron mediante un seguimiento de 3 años una mejora en la supervivencia libre de enfermedad (33% vs 5%) en aquellos pacientes que recibían quimioterapia sistémica con 5FU más IIAH con oxaliplatino respecto a los que recibían quimioterapia convencional sólo. La supervivencia global también se vio mejorada, aunque las mejoras observadas no alcanzaron significación estadística ($P=0,17$) [35].

Sin embargo, una revisión Cochrane de siete estudios aleatorizados concluyó que las mejoras publicadas tras el uso de la infusión intraarterial hepática como adyuvante no alcanzaban significación estadística en comparación con la quimioterapia sistémica sola [13].

En conclusión, a día de hoy, no se ha podido demostrar que la IIAH en la adyuvancia mejore significativamente la supervivencia global, aunque sí que incrementa la eficacia de los nuevos regímenes quimioterápicos sistémicos ya que puede incrementar el periodo libre de enfermedad [13].

Técnicas de ablación

El tratamiento de las metástasis hepáticas colorrectales no resecables y resistentes a quimioterapia sistémica supone un gran reto. La radiofrecuencia, la ablación con ultrasonidos y la crioterapia son ejemplo de las técnicas ablativas térmicas que pueden utilizarse en estos casos [3]. Además, también existe la ablación química, la cual típicamente consiste en la introducción de alcohol absoluto guiado por imagen directamente en el tumor [4].

Para conseguir resultados terapéuticos similares a los conseguidos en la cirugía es necesario que la ablación abarque márgenes más allá del borde del tumor. Lo ideal sería conseguir un margen ablativo de 360° y de 0,5 a 1cm de espesor alrededor del tumor. Estos márgenes son necesarios para asegurarse que la porción periférica de la lesión, así como cualquier invasión microscópica cercana a la zona del tumor, han sido erradicadas [17]. Se ha demostrado que la obtención de márgenes ablativos

superiores a 1cm de espesor es mejor para reducir la progresión del tumor local en las metástasis hepáticas colorrectales. Los márgenes serán particularmente importantes cuando la diferenciación del tumor es pobre [17].

Los criterios para ablación por radiofrecuencia y ablación por ultrasonidos son 5 metástasis o menos, con un tamaño máximo ≤ 3 cm de diámetro cada una. Los pacientes que cumplen criterios de inclusión para la terapia ablativa local antes de la quimioembolización transarterial, embolización transarterial o la radioterapia selectiva interna, también serán sometidos a embolización previa con el fin de disminuir la actividad y la vascularización tumoral y de esta manera maximizar el efecto ablativo sobre el tumor de los procedimientos de ablación local [3].

Radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia es un procedimiento mínimamente invasivo que puede ser utilizado como tratamiento en los tumores hepáticos. Fue aprobada por la FDA en el 2001 [3]. La ablación por radiofrecuencia está indicada en el tratamiento de los tumores irresecables, aunque también puede ser utilizada como terapia de primera línea en las metástasis hepáticas colorrectales inferiores a 3cm [3].

La capacidad de la ablación por radiofrecuencia para conseguir la erradicación completa del tumor depende de su localización y del tamaño. Estudios histológicos han demostrado que con tumores mayores de 3cm y localización perivascular (definida como un tumor que se encuentra adyacente a vasos con un calibre de 3mm o mayor) la tasa de ablaciones completas se ve sustancialmente reducida.

También existen autores que para incrementar la eficacia de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de las metástasis hepáticas han combinado esta técnica con la quimioembolización transarterial [17].

La ablación por radiofrecuencia utiliza energía electromagnética con una frecuencia inferior a 900kHz. Insertando un electrodo en la lesión fijada como objetivo y administrando corrientes de alta energía se induce ionización y fricción que originan una necrosis coagulativa [3]. Temperaturas mayores a 100°C incrementan la impedancia eléctrica, lo que limita la cantidad de energía que puede ser administrada. Esto puede evitarse mediante la utilización de electrodos fríos y húmedos. La

reducción en la impedancia se utiliza para incrementar el tamaño de la zona de ablación. En todo caso, no hemos encontrado ningún protocolo estandarizado para la utilización de la ablación por radiofrecuencia [3].

Para la ablación por radiofrecuencia, el electrodo se inserta bajo control por imagen, como por ejemplo, mediante resonancia magnética o TC. Una vez realizada la ablación de la lesión, el electrodo se retira mientras está emitiendo energía a baja frecuencia con el objetivo de evitar la diseminación del tumor. A partir de ahí las lesiones se controlan mediante TC con contraste y resonancia magnética [18].

Las principales complicaciones de la ablación por radiofrecuencia son el daño en el conducto biliar, la hemorragia, el infarto hepático y las efusiones pleurales refractarias. Aunque muy poco frecuente, la hemorragia intraperitoneal puede ser una complicación fatal de la ablación por radiofrecuencia [3].

Ablación por ultrasonidos

En los últimos años, la ablación por ultrasonidos ha sido introducida como una nueva opción en el tratamiento de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal. Aunque el primer uso de la coagulación por ultrasonidos fue en la década de los 70, se ha establecido como técnica ablativa principalmente en estos 10 últimos años [3].

La ablación por ultrasonidos utiliza ondas electromagnéticas con una frecuencia entre 900 y 2450 MHZ. Estas ondas agitan las moléculas de agua y producen calor, lo que resulta en una necrosis coagulativa de las células de alrededor. La ablación por ultrasonidos crea un campo amplio de densidad de potencia, lo cual permite zonas de ablación de hasta 2cm. Debido a ello, este procedimiento es adecuado para el tratamiento de metástasis con un diámetro tumoral <6cm, como por ejemplo las metástasis hepáticas colorrectales [3].

En comparación con la ablación por radiofrecuencia, la ablación por ultrasonidos produce temperaturas intratumorales mayores y volúmenes de ablación mayores. Además, se trata de un procedimiento más rápido y con menos efectos adversos. En la ablación por ultrasonidos el efecto disipador de calor es mínimo, ya que no se crean zonas de distorsión en la vecindad de los grandes vasos [3]. A medida que la tecnología actual avanza, la ablación por ultrasonidos está emergiendo como una

alternativa a la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de las lesiones malignas en el hígado [17].

La mayoría de los estudios concluyen que la ablación por ultrasonidos es un método relativamente seguro y con una tasa de complicaciones mínimas. Los efectos adversos principales son el dolor, la fiebre, la ascitis, el daño en los conductos biliares y la efusión pleural [3].

Crioablación

La crioablación es la técnica ablativa más antigua de las utilizadas en el tratamiento de los tumores malignos. Aunque era una técnica muy común hasta el año 2000, ha ido perdiendo popularidad en los últimos años. En la crioablación se utilizan el oxígeno líquido o el nitrógeno para congelar el tumor. Se consiguen temperaturas inferiores a -30°C , creándose de esa manera una bola de hielo. Se realizan repetidos ciclos de congelación para asegurarse de la necrosis del tumor [3].

En general puede decirse que la crioablación se considera una técnica segura. La complicación principal que puede generar esta técnica es el crioshock, en el que restos de las células tumorales pueden diseminarse a través del organismo, o que puede causar una respuesta sistémica inflamatoria con fallo multiorgánico y, finalmente, muerte [3].

Existen estudios en los que se han encontrado células tumorales viables en estructuras vasculares adyacentes después de la crioterapia, lo cual conlleva al desarrollo de nuevas metástasis y un empeoramiento del paciente. Esto no ocurre en otras técnicas ablativas como la ablación por radiofrecuencia y por ultrasonidos. De hecho, cuando se plantea indicar una técnica ablativa, deben utilizarse la radiofrecuencia o los ultrasonidos antes que la crioterapia [3].

En el estudio de Littrup et al. se reporta que la crioablación merece estar entre las opciones a considerar en la ablación percutánea hepática, especialmente en los pacientes con un tamaño tumoral inferior a 4cm y un recuento plaquetario superior a 10.000. La crioablación percutánea hepática representa una técnica muy flexible con beneficios particularmente cercanos a las estructuras biliares centrales [19].

Recomendaciones para la validación clínica

Las recomendaciones clínicas para la validación de las técnicas de ablación térmicas guiadas por imagen en los tumores hepáticos malignos, se fundamentan en una evaluación crítica de las potenciales ventajas y desventajas de cada una de las técnicas ablativas basadas en la energía térmica (Tabla 4). Para ello, se tienen en cuenta los descubrimientos obtenidos en las experimentaciones y los datos disponibles [17].

Tabla 4: Principales ventajas y desventajas de las técnicas ablativas basadas en energía térmica en el tratamiento del tumor hepático:

Tecnología	Potenciales ventajas	Potenciales desventajas
Ablación por radiofrecuencia	<ul style="list-style-type: none"> Alta tasa de control local en tumores de 3cm o menos Perfil de seguridad establecido Limitaciones conocidas Experiencia en tratamientos combinados Ampliamente disponible 	<ul style="list-style-type: none"> Alta tasa de ablaciones incompletas en tumores mayores de 3cm Efecto disipador de calor en los tumores perivasculares Riesgo potencial de daño térmico en estructuras críticas Variabilidad en las máquinas de ablación por radiofrecuencia
Ablación por ultrasonidos	<ul style="list-style-type: none"> Potencial para tratar tumores mayores a 3cm con mayor efectividad Menor impacto del efecto disipador de calor Capacidad para activar múltiples sondas al mismo tiempo No se requieren almohadillas de tierra 	<ul style="list-style-type: none"> Datos limitados sobre su eficacia (reproductibilidad y predictibilidad) Datos limitados sobre la seguridad Potencial riesgo de daño térmico en estructuras críticas Variabilidad en las máquinas de ablación por ultrasonidos
Crioterapia	<ul style="list-style-type: none"> Capacidad para activar múltiples sondas al mismo tiempo Capacidad para observar la formación de la bola de hielo 	<ul style="list-style-type: none"> Datos insuficientes en la clínica Riesgo de sangrado Riesgo de crioshock

Por lo tanto, las consideraciones críticas para la validación clínica de las técnicas ablativas basadas en energía térmica en el tratamiento de los tumores hepáticos incluyen [17]:

- La *ablación por radiofrecuencia monopolar*: es una técnica establecida en el tratamiento de tumores limitados en número (≤ 3) y tamaño (≤ 3 cm) y localizados a 1cm o más de vasos y estructuras críticas. Los vasos con un

calibre mayor a 3mm están considerados como relevantes en el efecto disipador de calor.

- La *ablación por ultrasonidos* parece tener el potencial de mejorar las tasas de ablación completa conseguidas con la ablación por radiofrecuencia en los tumores mayores de 3 cm o cuando son múltiples. Deben de estar garantizadas la eficacia y la seguridad del dispositivo, incluyendo la predictibilidad y la reproductibilidad.
- La *ablación por ultrasonidos* parece tener el potencial para mejorar las limitaciones de la ablación por radiofrecuencia en el tratamiento de los tumores en localizaciones perivasculares. Deben de estar garantizados los análisis de eficacia y seguridad del dispositivo.

Inyección percutánea de etanol

En la inyección percutánea de etanol, se inyecta alcohol puro en el tumor con el objetivo de matar las células cancerosas. El alcohol es inyectado con una aguja muy fina de manera percutánea en el tumor. Todo ello se realiza ayudado por tomografía computarizada. El alcohol induce la destrucción del tumor sacando el agua fuera de las células tumorales (por deshidratación). De este modo se altera la estructura de las proteínas celulares (desnaturalización). Suelen requerirse entre 5 y 6 sesiones de inyecciones para destruir el cáncer [20].

En un pequeño ensayo aleatorizado, concluyeron que añadir inyecciones percutáneas de alcohol a la quimioembolización transarterial no mejoró significativamente ni la supervivencia y ni la tasa de recurrencia local. Sí es verdad que el tamaño de la necrosis tumoral fue mayor en el grupo en el que se combinaron los dos tratamientos. En ningún caso se registraron muertes ni complicaciones mayores relacionadas con la intervención [20].

Combinación de terapias

Aunque muchos autores han sugerido que la combinación de terapias loco-regionales puede constituir una nueva herramienta en el tratamiento de las metástasis hepáticas, especialmente en la neoadyuvancia, existen pocos estudios en los que se utilice esta opción y además, la mayoría de ellos, se refieren a casos individuales [3].

Electroporación irreversible

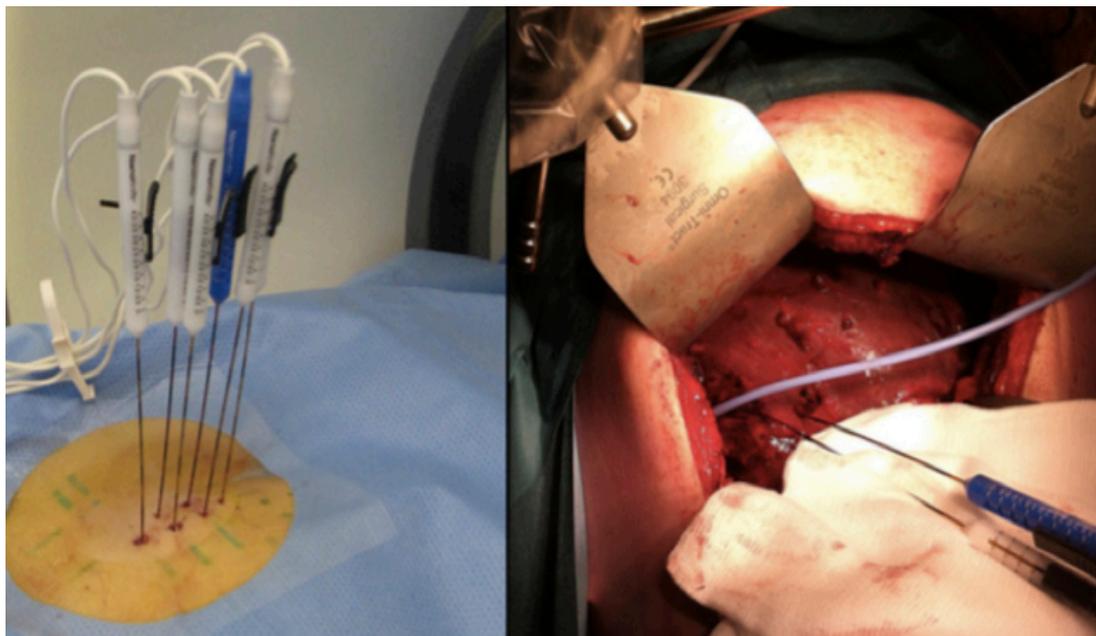
El término electroporación irreversible designa la tecnología que causa la muerte celular mediante la aplicación repetida de pulsos eléctricos de alto voltaje de corta duración; dichos impulsos originan daños irreversibles en la membrana celular [17]. Para que esta técnica pueda usarse con tumores, debe de conseguirse que el tejido conectivo subyacente no se vea afectado [22].

El uso de la electroporación irreversible está en aumento para las metástasis que no son susceptibles de resección, ni de ablación térmica con radiofrecuencia o ultrasonidos por su proximidad a los vasos sanguíneos o los conductos biliares [22]. Si bien puede haber algunos cambios ablativos hipertérmicos con la aplicación de mayores potencias, el mecanismo de muerte celular en la electroporación irreversible es predominantemente no térmico [17].

La electroporación irreversible se administra bajo anestesia general con un bloqueante neuromuscular para la prevención de contracciones musculares indeseadas (Figura 3). Además, se utiliza la sincronización cardíaca para hacer coincidir la administración del pulso eléctrico con un periodo refractario absoluto y prevenir de esta manera las arritmias [17].

Las experiencias clínicas iniciales sugieren que la electroporación irreversible preserva la integridad estructural de los conductos biliares y de los vasos [17]. De hecho, el ámbito de aplicación de la electroporación irreversible hepática se centra en tumores pequeños situados en la proximidad de estructuras vasculares mayores o de los pedículos portales donde el efecto disipador de calor y el daño colateral deben de ser evitados para una máxima seguridad y eficacia [22].

Figura 3: Electroporación irreversible percutánea guiada por TC (izquierda) y abierta (derecha).



Indicaciones y contraindicaciones

La electroporación irreversible actualmente solo está indicada en aquellos tumores que no son aptos para resección quirúrgica y ablación térmica. Frecuentemente, esto se aplica para los tumores hepáticos con localización central. La electroporación irreversible puede administrarse más de una vez, y puede ser utilizada para tratar tanto la enfermedad residual como nuevas lesiones [22].

Aunque no hay criterios estrictos respecto al tamaño, al igual que en la ablación por radiofrecuencia o ultrasonidos, la electroporación irreversible parece ser más eficaz en los tumores con un diámetro inferior a 3cm. Por encima de este tamaño, la eficacia del tratamiento decae rápidamente y van a ser necesarias múltiples sesiones [36]. Del mismo modo, no hay un número absoluto de tumores a la hora de elegir la técnica, pero la mayoría de las series están de acuerdo que por encima de 4 metástasis hepáticas simultáneas los pacientes serían candidatos subóptimos para llevar a cabo este procedimiento [22]. Además del tamaño y número de tumores, factores como la edad, el estado funcional¹, las comorbilidades y haber recibido

¹ Estado funcional: se refiere a la escala conocida como “Performance Status Scale” que es un intento de cuantificar de manera objetiva el estado de bienestar y la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de la vida diaria.

tratamientos oncológicos previos juegan un papel importante en la evaluación de idoneidad del paciente para recibir este tratamiento local. Todo ello debe de ser discutido en el comité multidisciplinario de tumores hepáticos, donde al menos debe de haber un radiólogo, un radiólogo intervencionista, un cirujano oncológico, un clínico oncológico, un hepato-gastroenterólogo y un radioterapeuta [37].

La electroporación irreversible presenta algunas contraindicaciones específicas, como la imposibilidad de someterse a anestesia general. Se requiere un screening cardiológico cuidadoso y un examen anestésico completo. Los pacientes con historias de arritmias o que lleven un marcapasos implantado no son aptos para la electroporación irreversible, ya que los pulsos eléctricos de alto voltaje teóricamente pueden inducir arritmias [22]. Las principales ventajas e inconvenientes de esta técnica se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5: Potenciales ventajas y desventajas de la electroporación irreversible

Tecnología	Potenciales ventajas	Potenciales desventajas
Electroporación irreversible	<ul style="list-style-type: none"> • Potencial para tratar tumores hepáticos localizados en la vecindad de estructuras críticas • El efecto disipador de calor no es relevante 	<ul style="list-style-type: none"> • Datos clínicos insuficientes • Se requiere bloqueante neuromuscular y sincronización cardíaca

Terapias transarteriales

Las terapias intraarteriales como la quimioembolización transarterial, la embolización transarterial y la radioterapia selectiva interna están incluidas como tratamientos alternativos en el manejo multidisciplinar de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal. En las últimas décadas, y con el objetivo de disminuir la alta tasa de pacientes inoperables, estas técnicas han ido ganando presencia en el manejo de los pacientes con metástasis hepáticas. Y aun en aquellos pacientes no resecables las terapias loco-regionales pueden utilizarse como tratamiento sintomático o paliativo [3].

Quimioembolización transarterial

La quimioembolización transarterial se trata de una terapia loco-regional para tratar las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal. En la quimioembolización transarterial, se administran en la arteria hepática uno o más medicamentos quimioterápicos y material de embolización. Esta técnica fue introducida por Yamada et al. en la década de los 70 [3].

La principal indicación para la quimioembolización transarterial es como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de la quimioterapia sistémica. Por lo general, el procedimiento se repite a lo largo de 4 a 6 semanas. La tomografía computarizada o la resonancia magnética son las técnicas de imagen utilizadas para evaluar los resultados de este tratamiento [38].

Los agentes que se utilizan en la embolización suelen ser temporales, siendo el más comúnmente utilizado el Lipiodol. La naturaleza lipofílica del Lipiodol tiene como ventaja la capacidad de llegar directamente a las células tumorales hepáticas marcadas como objetivo. Los agentes embolizantes administrados reducen significativamente el flujo a través de la rama más relevante de la arteria hepática, aunque no se consigue una oclusión total [3]. De este modo se incrementa significativamente el tiempo que las células están expuestas a los agentes quimioterápicos. Además, se incrementa la concentración local efectiva de estos agentes. La mitomycina, el cisplatino y la doxorubicina son los agentes quimioterápicos más frecuentemente utilizados para esta infusión intra arterial [3].

La quimioembolización transarterial por lo general no causa complicaciones extrahepáticas importantes, siendo los efectos adversos más comunes: dolor, náuseas, vómitos y fatiga [3].

En lo que se refiere al parénquima hepático, el daño post-embolización representa uno de los efectos adversos más comunes de la quimioembolización. Se ha visto que inyección intraarterial de lidocaína reduce la severidad y la duración de este daño, mientras que los intentos de paliarlo mediante el uso de corticoesteroides no ha resultado efectivo [39].

Un aspecto importante de esta terapia, es que numerosos estudios han confirmado la seguridad de realizarla de forma ambulatoria. El ingreso hospitalario solo es necesario en caso de que se presenten complicaciones [3].

En los últimos tiempos, se están introduciendo nuevos quimioterápicos y agentes embolizantes. Entre ellos se encuentra el DEBIRI, que está compuesto por microesferas enlazadas a irinotecán y que liberan el medicamento durante un periodo de tiempo después de la inyección en el lugar del tumor. El DEBIRI permite obtener una menor concentración plasmática máxima de los medicamentos quimioterápicos en comparación con la quimioembolización transarterial tradicional. Además, el tiempo de exposición del tumor a los agentes terapéuticos es mayor. Una menor concentración plasmática máxima supone una exposición menor del tejido hepático sano [3].

Embolización transarterial

La embolización transarterial tiene como objetivo crear una oclusión arterial total para inducir una necrosis isquémica del tumor. Cuando el objetivo del tratamiento es minimizar la creación de circulación colateral, esta técnica es preferible a la quimioembolización. También aquí el lipiodol es uno de los agentes más utilizados para lograr la oclusión de los capilares [3].

Radioterapia interna selectiva

La radioterapia interna selectiva es un tratamiento loco-regional mínimamente invasivo que utiliza principios similares a la braquiterapia. La radioterapia interna selectiva fue introducida en Australia en la década de los 90 [3]. La radioembolización utiliza los mismos principios fisiológicos que la quimioembolización transarterial. Mediante la administración de material radioactivo en la proximidad directa del tumor, se pueden obtener mayores dosis radioactivas y el tejido hepático sano absorberá menos radiación [3].

El itrio 90 es el isótopo más común en la radioterapia interna selectiva. Las microesferas más utilizadas están compuestas de resina o de cristal (Figura 4). Las microesferas son de menor tamaño que las que se utilizan en la quimioembolización

transarterial [3]. Después de llevar a cabo el procedimiento, las lesiones son monitorizadas utilizando tomografía computarizada o resonancia magnética por contraste con el objetivo de asegurarse de que ha habido una necrosis total de las lesiones y de que no queda tumor residual, el cual si no seguiría creciendo [3].

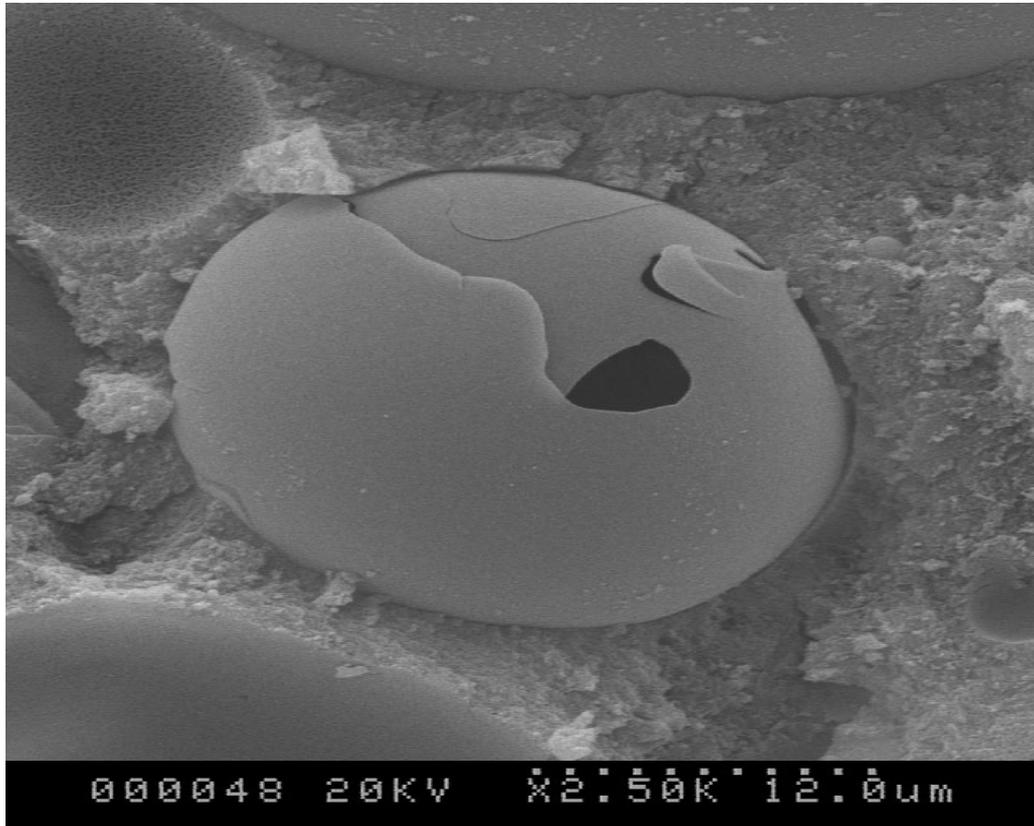


Figura 4. Microesfera de cristal utilizada para embolización vista con microcopia electrónica de barrido. (tomada de Lylegordon at en.wikipedia, CC BY 2.5, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18216100>)

La radioembolización con Y90 ha sido indicada en pacientes con metástasis hepáticas colorrectales quimiorrefractarias y para aquellos que desean evitar el tratamiento con quimioterapia sistémica. Los pacientes ideales para la radioembolización son aquellos con al menos 18 años, un EGOG ≤ 2 , bilirrubina sérica $< 3\text{mg/dl}$, granulocitos $> 1.5 \times 10^9$, creatinina sérica $< 2,0\text{mg/dl}$, plaquetas $> 50 \times 10^9$ y una función pulmonar adecuada [24].

Se ha identificado un pequeño número de “verdaderos” biomarcadores que pueden ayudar en la selección de los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales para el tratamiento con radioembolización con Y90. Por ejemplo, marcadores como el

KRAS pueden predecir la utilidad del tratamiento Y90 en un paciente [24].

También se proponen como marcadores interesantes para definir una indicación de radioembolización los biomarcadores de carcinoma colorrectal aceptados en la literatura. El biomarcador sérico más comúnmente utilizado en el tratamiento del carcinoma colorrectal es el antígeno carcinoembrionario (CEA). El carcinoma colorrectal produce grandes cantidades de CEA y se piensa que está involucrado en la capacidad de los tumores primarios para metastatizar. Se ha demostrado que es más eficaz en la evaluación de la recurrencia y en la respuesta al tratamiento y además, se ha visto que es muy sensible para las metástasis hepáticas [24]. Así, se propugna que su elevación tras un tratamiento previo, podría sentar la indicación de un tratamiento con radioembolización.

La radioterapia interna selectiva por lo general tiene pocas complicaciones. Puede causar síntomas inespecíficos como fiebre, náuseas, dolor, fatiga y anorexia. Si las microesferas entran accidentalmente en el sistema gastrointestinal, pueden causar inflamación local y ulceración. Una complicación muy rara, pero potencialmente mortal, es el daño hepático inducido por radiación [24].

Daño hepático inducido por radioterapia

El daño hepático inducido por radiación ocurre de 4 a 8 semanas después de haber terminado la radioterapia. Sin embargo, se han dado casos en los que aparece en las dos primeras semanas, e incluso 7 meses después de la radioterapia [23]. La tasa de incidencia del daño hepático inducido por radioterapia depende del volumen hepático irradiado, de la reserva hepática funcional y de la historia médica. Existen dos tipos de daño hepático inducido por radioterapia: el clásico y el no clásico [40]

Los pacientes con daño hepático inducido por radioterapia clásico presentan fatiga, dolor abdominal, hepatomegalia y ascitis anictérica entre uno y tres meses después de la radioterapia. El tipo clásico está relacionado con la enfermedad veno-oclusiva hepática, la cual se caracteriza por una obliteración completa de la vena central por eritrocitos atrapados en una red de reticulina y fibras de colágeno [40]. Todo ello resulta en un ambiente hipoxémico que supone la muerte de los hepatocitos centrolobulillares y en atrofia hepática, provocando de esta manera una disfunción

hepática. Además, se generará una fibrosis del hígado por la activación de las células hepáticas estrelladas [23].

En los pacientes con daño hepático inducido por radioterapia no clásico tienen enfermedades hepáticas crónicas subyacentes, como por ejemplo, cirrosis y hepatitis, lo cual supondrá una mayor desregulación en la función hepática. La irradiación hepática en estos pacientes particulares afecta su capacidad de regeneración hepatocelular e induce insuficiencia hepática irreversible [23].

No existen medidas terapéuticas efectivas para prevenir o curar la progresión del daño hepático inducido por radioterapia [23].

Radioterapia estereotáctica

En la década de los 90 Weichselbaum y Hellman formularon una nueva hipótesis según la cual la enfermedad metastásica existe como parte de un “espectro” de estados clínicos. El estado intermedio, denominado enfermedad oligometastática, representa una condición a mitad de camino entre la ausencia de metástasis y una expansión diseminada. Los pacientes con enfermedad oligometastática podrían potencialmente obtener una supervivencia prolongada, o incluso curarse, aplicando una terapia agresiva local en la zona donde están ubicados los tumores [25].

El carcinoma colorrectal es uno de los tumores que con más frecuencia presenta metástasis solitarias o enfermedad oligometastática, comúnmente en el hígado. En los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales sin tratar la supervivencia global es del 31% al año, 8% a los 2 años y del 3% a los 3 años, con una media de supervivencia que va desde los 6 a los 12 meses [25].

Históricamente, la radioterapia ha tenido un papel limitado en el tratamiento de las metástasis hepáticas. La baja tolerancia del tejido hepático a la radiación aumenta el riesgo de daño hepático inducido por radiación, el cual está caracterizado por una ascitis anictérica con elevación de la fosfatasa alcalina y las transaminasas hepáticas [23]. De acuerdo a un modelo radio-biológico, el riesgo de daño hepático inducido por radiación es proporcional a la dosis media de radiación administrada en el tejido hepático normal. Un tratamiento radioterápico seguro de las metástasis hepáticas sería posible con una técnica que administrara una dosis de radiación muy limitada al

tumor y una mínima dosis de radiación a los tejidos críticos circundantes. Esta técnica es conocida como radioterapia ablativa estereotáctica [25].

En contraste con la radioterapia convencional, en la cual se administran fracciones de dosis bajas (que van de 1,5 – 3 Gy) a un volumen mayor en un número mayor de fracciones diarias, la radioterapia estereotáctica ablativa implica la administración precisa de dosis altas en una o varias fracciones (1 a 6 fracciones), con ablación tumoral y conservación máxima del tejido normal [41].

La radioterapia estereotáctica ablativa se ha demostrado en diversos estudios que es un tratamiento no invasivo, bien tolerado y efectivo en aquellos pacientes con metástasis hepáticas colorrectales no aptas para al resección quirúrgica [25]. En la revisión publicada por Scorsetti et al. se reporta que en los pacientes tratados con radioterapia estereotáctica ablativa la supervivencia global a los 2 años era del 30% al 83%, con una media de supervivencia de los 10 a los 34 meses [25].

Los criterios de selección de pacientes con metástasis hepáticas para el tratamiento con radioterapia estereotáctica ablativa son controvertidos, por lo que es necesario que se valore para cada paciente dentro de un comité especializado [25]. Los mejores candidatos son aquellos pacientes con enfermedad oligometastática y un buen performance status, enfermedad extrahepática controlada o ausencia de ella, número de lesiones hepáticas ≤ 3 , tamaño de las lesiones ≤ 3 cm, distancia < 8 mm de los órganos de riesgo, buena función hepática y un volumen hepático sano < 1000 cc [25].

Se recomienda una dosis total de 60Gy para las lesiones con un diámetro inferior o igual a 3cm, mientras que para obtener un control local similar en las lesiones mayores a 3cm es necesario que se prescriba una dosis mayor [42].

Hipertermia

El algoritmo terapéutico de las metástasis hepáticas colorrectales está en constante desarrollo, y la hipertermia forma parte de uno de los nuevos campos de investigación.

Las células cancerígenas pluripotenciales – like (CSCs) son un tipo de células tumorales que tienen la capacidad de auto-renovarse y generar diversas células

tumorales Actualmente, se cree que las CSCs son las responsables de la radio y quimio-resistencia tumoral, latencia y recurrencia tumoral después de la radiación. Los mecanismos que se creen implicados son una gran cantidad de radicales libres y una baja actividad del proteasoma [26].

Diversos estudios clínicos han demostrado que la hipertermia, sin un incremento de los efectos adversos, mejora significativamente el control local del tumor y la supervivencia después de la radioterapia. La terapia hipertérmica, incrementando la temperatura del tejido tumoral a 40 – 43°C, se utiliza como adyuvancia en la radioterapia y en la quimioterapia [26]. La interacción entre la radioterapia y la hipertermia al mismo tiempo destruye a la mayoría de las células tumorales. Un mayor tiempo de exposición y la obtención de temperaturas más altas mejorará la eficacia de estos tratameintos [26].

La hipertermia puede actuar en el tratamiento del cáncer matando directamente a las células, como radio-sensibilizador y promoviendo la re-oxigenación del tumor [32]. Utilizando la hipertermia como radio-sensibilizador se reducirá la dosis de radiación, lo cual supondrá una menor toxicidad en los tejidos normales [26]. Recientemente, se ha sugerido que la radio-sensibilización térmica de las CSCs resulta en la inhibición de la reparación de la rotura de la doble cadena de ADN inducida por radiación o la supresión de la activación y proliferación de AKT inducida por radiación. [26].

Muchos estudios en fase III han mostrado que la combinación de hipertermia y radioterapia resulta en una mayor tasa de respuesta, acompañada de una mejora en el control local del tumor, mejores efectos paliativos y/o mejor tasa de supervivencia global. La radio-sensibilización por hipertermia, en un estudio de Qibin et al., ha reducido la auto-renovación, la supervivencia y la viabilidad de las CSCs tanto in vitro como in vivo. Además, la radio-sensibilización se ha asociado con incremento de las especies reactivas de oxígeno en las CSCs [26]. Atsushi et al. encontraron que los niveles elevados de especies reactivas de oxígeno promueven la pérdida de auto renovación y diferenciación en las células iniciadoras de glioma. Además, el incremento de especies reactivas de oxígeno inducidas por la hipertermia interrumpe el proceso de reparación del daño causado por la radioterapia en el ADN de las CSCs [26].

En resumen, las especies reactivas de oxígeno son un mediador crítico en la muerte celular inducida por radiación ionizante. Esto se debe a que están implicadas en la proliferación celular, supervivencia, motilidad y angiogénesis tumoral. Por ello, una estrategia moduladora del estado redox, como por ejemplo la combinación de hipertermia con radioterapia convencional, puede suponer un enfoque atractivo para mejorar los resultados terapéuticos [26]. Otras líneas de investigación se centran en este mismo principio de modificar el estado redox de las células tumorales [31].

Nanopartículas

Junto con la resección hepática, la quimioterapia es uno de los principales tratamientos en las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. Sin embargo, tiene diversas limitaciones, entre las cuales la baja biodisponibilidad del fármaco y múltiples efectos adversos [27].

Las nanopartículas se han desarrollado como nuevos portadores de fármacos debido a sus propiedades atractivas, entre las cuales se incluyen una mayor capacidad de carga del fármaco, selección dirigida y liberación controlada del fármaco. La terapia con nanopartículas puede incrementar la sensibilidad de las células tumorales, reducir la toxicidad de los quimioterápicos y permitir que estos fármacos se acumulen en el lugar donde se localiza el tumor. Actualmente, las nanopartículas más estudiadas son las poliméricas, debido a su alta capacidad de carga del fármaco y su buena estabilidad [27].

Como las nanopartículas responden a ciertos estímulos, los fármacos transportados por las nanopartículas pueden liberarse por estímulos en la localización del tumor (liberación controlada), lo cual reduce la intensidad de los efectos adversos en otros órganos e incrementa la biodisponibilidad del quimioterápico [27].

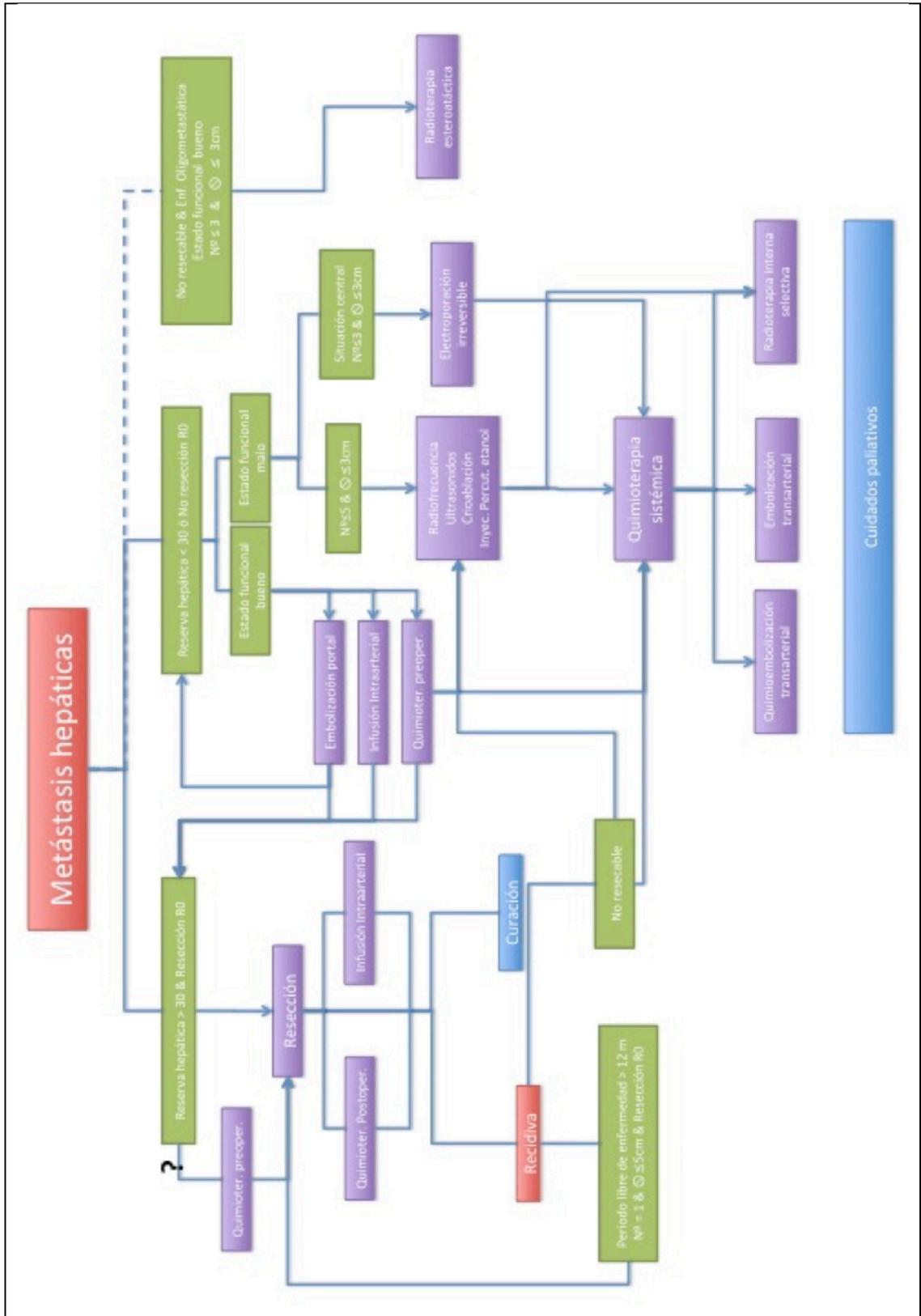
Las nanopartículas de copolímeros termosensibles desencadenan la liberación del fármaco alterando la temperatura ambiental. La estructura de los copolímeros termosensibles cambia a diferentes temperaturas. Un ejemplo es el 6sPCL-b-P(MEO2MA-co- OEGMA), un copolímero termosensible que utiliza la temperatura como señal estimulante [43]. Ajustando el ratio de los dos monómeros del copolímero, la temperatura crítica de solución más baja, que es el punto crítico de la

transición de fase, puede ser controlada a 43°C, temperatura a la cual las células tumorales comienzan a sensibilizarse a la quimioterapia. Cuando se alcanza la temperatura crítica de solución más baja, ocurrirá la transición hidrofílica – hidrofóbica en la cadena molecular del copolímero, lo que permitirá conseguir una liberación controlada del fármaco [27].

En los últimos años numerosos estudios han demostrado que en comparación con la administración exclusiva de quimioterapia, la termo–quimioterapia es más eficaz. El elemento magnético es introducido en la localización del tumor diana, donde producirá calor con una intensidad y frecuencia apropiada cuando se expone a un campo magnético alterno. La acción de la hipertermia magnética en lo profundidad tumoral no está tan limitada. Por lo tanto, se puede lograr de manera efectiva la hipertermia tumoral [27]. La hipertermia selectiva mediada por nanopartículas puede inducir necrosis isquémica (por lesión selectiva de vasos tumorales) o apoptosis de las células tumorales por lesión térmica [30]; además, si las nanopartículas magnéticas son portadoras de quimioterápicos, la hipertermia incrementa la sensibilidad de las células tumorales a dichos fármacos. Así, en el estudio llevado a cabo Minghua et al. se utilizaron nanopartículas con respuesta magneto–térmica junto con doxorubicina como estrategia termo–quimioterapéutica para el tratamiento del cáncer hepático [27]. Con este sistema de transporte del fármaco, se puede mejorar el uso de los quimioterápicos y disminuir su toxicidad. Todo ello tiene un enorme potencial en el tratamiento del cáncer hepático [27].

ALGORITMO TERAPEUTICO

A la vista de todo lo expuesto, proponemos el siguiente algoritmo como orientación a la hora de diseñar el “plan terapéutico específico” de cada paciente. Dicha propuesta está fundamentada en la bibliografía revisada, por lo que el autor del presente trabajo entiende que en cada Centro Hospitalario deberá adaptarse teniendo en cuenta tanto los recursos materiales como la experiencia y entrenamiento específicos del personal médico.



CONCLUSIONES

En resumen, la hepatectomía es el único tratamiento potencialmente curativo en las metástasis hepáticas del carcinoma colorrectal. Sin embargo, >80% de los pacientes no son candidatos para la resección hepática, por lo que se han ido desarrollando nuevas técnicas con el objetivo de que un mayor porcentaje de los pacientes con metástasis hepáticas colorrectales cumplan criterios de resecabilidad. La neoadyuvancia con quimioterapia ha permitido en un 10 – 30% de los pacientes una reducción significativa de las metástasis hepáticas colorrectales convirtiéndolas en resecables. Aun así, un porcentaje importante de pacientes no responde a la quimioterapia, por lo que la tasa de individuos inoperables con metástasis hepáticas colorrectales sigue siendo muy alta. Por ello, en las últimas décadas han ido apareciendo y evolucionando nuevos métodos de radiología intervencionista, como por ejemplo, la quimioembolización transarterial, la embolización arterial, la radioterapia interna selectiva, la ablación por radiofrecuencia o por ultrasonidos y la crioablación. Su principal indicación es el tratamiento sintomático, aunque con una correcta selección de los pacientes están logrando reducir las tasas de irresecabilidad. Además, en estos últimos años se están desarrollando nuevas opciones en la terapéutica de las metástasis hepáticas colorrectales con resultados promotores. El uso de la hipertermia para la radio-sensibilización y las nanopartículas, como portadores del quimioterápico a la zona tumoral con el fin de reducir la toxicidad de los órganos vecinos y aumentar sus efectos, son dos de los nuevos campos de investigación que se encuentran en auge en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer today [Internet]. Gco.iarc.fr. 2018 [cited 20 March 2018]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers?cancer=6&type=0&sex=0>
2. Fukuoka K, Nara S, Honma Y, Kishi Y, Esaki M, Shimada K. Hepatectomy for Colorectal Cancer Liver Metastases in the Era of Modern Preoperative Chemotherapy: Evaluation of Postoperative Complications. *World Journal of Surgery*. 2016;41(4):1073-1081.
3. Gruber-Rouh T, Marko C, Thalhammer A, Nour-Eldin N, Langenbach M, Beeres M et al. Current strategies in interventional oncology of colorectal liver metastases. *The British Journal of Radiology*. 2016;89(1064):20151060.
4. Kouri B, Abrams R, Al-Refaie W, Azad N, Farrell J, Gaba R et al. ACR Appropriateness Criteria Radiologic Management of Hepatic Malignancy. *Journal of the American College of Radiology*. 2016;13(3):265-273.
5. Lintoiu-Ursut B, Tulin A, Constantinoiu, S. Recurrence after hepatic resection in colorectal cancer liver metastasis –Review article-. *Journal of Medicine and Life* Vol. 8, Special Issue. 2015;12-14.
6. Mattar R. Preoperative selection of patients with colorectal cancer liver metastasis for hepatic resection. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(2):567.
7. Garden O. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*. 2006;55(suppl_3):iii1-iii8.
8. Dhir M, Sasson A. Surgical Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Journal of Oncology Practice*. 2016;12(1):33-39.
9. Shindoh J, Tzeng C, Vauthey J. Portal Vein Embolization for Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2012;1(3-4):159-167.
10. Lucidi V, Hendlisz A, Laethem J, Donckier V. Missing metastases as a model to challenge current therapeutic algorithms in colorectal liver metastases. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(15):3937.
11. Ono T, Ishida H, Kumamoto K, Okada N, Ishibashi K. Outcome in disappearing colorectal cancer liver metastases during oxaliplatin-based chemotherapy. *Oncology Letters*. 2012;4(5):905-909.

12. FOLFOX [Internet]. National Cancer Institute. 2018 [cited 20 March 2018]. Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/FOLFOX>
13. Brandi G. Adjuvant chemotherapy for resected colorectal cancer metastases: Literature review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2016;22(2):519.
14. Cremolini C, Loupakis F, Falcone A. FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 291-292.
15. Wang C. An update on chemotherapy of colorectal liver metastases. *World Journal of Gastroenterology*. 2012;18(1):25.
16. de Baere T, Tselikas L, Boige V, Ducreux M, Malka D, Goéré D et al. Intra-arterial therapies for colorectal cancer liver metastases (radioembolization excluded). *Bulletin du Cancer*. 2017;104(5):402-406.
17. Lencioni R, de Baere T, Martin R, Nutting C, Narayanan G. Image-Guided Ablation of Malignant Liver Tumors: Recommendations for Clinical Validation of Novel Thermal and Non-Thermal Technologies - A Western Perspective. *Liver Cancer*. 2015;4(4):208-214.
18. Duan H, Hoffmann M. Selektive interne Radiotherapie (SIRT) von Lebertumoren. *Der Radiologe*. 2014;55(1):48-52.
19. Littrup P, Aoun H, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdominal Radiology*. 2016;41(4):767-780.
20. Riemsma R, Bala M, Wolff R, Kleijnen J. Percutaneous ethanol injection for liver metastases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;.
21. Luo L, Yu Z, Huang J, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2014;40(9):1036-1048.
22. Wichtowski M, Nowaczyk P, Kocur J, Murawa D. Irreversible electroporation in the treatment of locally advanced pancreas and liver metastases of colorectal carcinoma. *Współczesna Onkologia*. 2016;1:39-44.
23. Kim J, Jung Y. Radiation-induced liver disease: current understanding and future perspectives. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017;49(7):e359.

24. Dendy M, Ludwig J, Kim H. Predictors and prognosticators for survival with Yttrium-90 radioembolization therapy for unresectable colorectal cancer liver metastasis. *Oncotarget*. 2017;8(23).
25. Scorsetti M, Clerici E, Comito T. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases. *J Gastrointest Oncol*. 2014;5(3):190-7.
26. Fu Q, Huang T, Wang X, Lu C, Liu F, Yang G et al. Association of elevated reactive oxygen species and hyperthermia induced radiosensitivity in cancer stem-like cells. *Oncotarget*. 2017;8(60).
27. Li M, Bu W, Ren J, Li J, Deng L, Gao M et al. Enhanced Synergism of Thermo-chemotherapy For Liver Cancer with Magneto-thermally Responsive Nanocarriers. *Theranostics*. 2018;8(3):693-709.
28. [Internet]. Osakidetza.euskadi.eus. 2018 [cited 20 March 2018]. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/memorias_epidemiologica/es_def/adjuntos/2016/Bizkaia%202016%20Vigilancia%20Epidemiologica.pdf
29. [Internet]. Osakidetza.euskadi.eus. 2018 [cited 20 March 2018]. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/hd_publicaciones/es_hdon/adjuntos/Protocolo49_Adenocarcinoma_Colon.pdf.
30. Arriortua O, Garaio E, Herrero de la Parte B, Insausti M, Lezama L, Plazaola F et al. Antitumor magnetic hyperthermia induced by RGD-functionalized Fe₃O₄ nanoparticles, in an experimental model of colorectal liver metastases. *Beilstein Journal of Nanotechnology*. 2016;7:1532-1542.
31. Palomares T, Caramés M, Alonso-Varona A, García-Alonso I. Glutathione Modulators Reverse the Pro-tumour Effect of Growth Factors Enhancing WiDr Cell response to Chemotherapeutic Agents. *Anticancer Research*. 2010;30: 1223-1232.
32. Palomares T, Caramés M., García-Alonso I, Alonso-Varona A. Growth Factors and the Redox State as New Therapeutic Targets for Colorectal Cancer. *Colorectal Cancer Biology - From Genes to Tumor*, Rajunor Ettarh (Ed.), InTech. 2012;189-216.

33. Wicherts D, de Haas R, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *British Journal of Surgery*. 2013;100(6):808-818.
34. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag P, Rougier P 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. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1208-1215.
35. Goéré D, Benhaim L, Bonnet S, Malka D, Faron M, Elias D et al. Adjuvant Chemotherapy After Resection of Colorectal Liver Metastases in Patients at High Risk of Hepatic Recurrence. *Annals of Surgery*. 2013;257(1):114-120.
36. Scheffer H, Nielsen K, de Jong M, van Tilborg A, Vieveen J, Bouwman A et al. Irreversible Electroporation for Nonthermal Tumor Ablation in the Clinical Setting: A Systematic Review of Safety and Efficacy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2014;25(7):997-1011.
37. Nielsen K, Scheffer H, Vieveen J, van Tilborg A, Meijer S, van Kuijk C et al. Anaesthetic management during open and percutaneous irreversible electroporation. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;113(6):985-992.
38. Albert M, Kiefer M, Sun W, Haller D, Fraker D, Tuite C et al. Chemoembolization of colorectal liver metastases with cisplatin, doxorubicin, mitomycin C, ethiodol, and polyvinyl alcohol. *Cancer*. 2010;117(2):343-352.
39. Romano M, Giojelli A, Tamburrini O, Salvatore M. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: effect of intraarterial lidocaine in peri- and post-procedural pain and hospitalization. *La Radiologia medica*. 2003;105(4):350-5.
40. Lawrence T, Robertson J, Anscher M, Jirtle R, Ensminger W, Fajardo L. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1995;31(5):1237-1248.
41. Seung S, Larson D, Galvin J, Mehta M, Potters L, Schultz C et al. American College of Radiology (ACR) and American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Practice Guideline for the Performance of Stereotactic

- Radiosurgery (SRS). *American Journal of Clinical Oncology*. 2013;36(3):310-315.
42. Rusthoven K, Kavanagh B, Burri S, Chen C, Cardenes H, Chidel M et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Lung Metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1579-1584.
43. Li J, Ren J, Cao Y, Yuan W. Synthesis of biodegradable pentaarmed star-block copolymers via an asymmetric BIS-TRIS core by combination of ROP and RAFT: From star architectures to double responsive micelles. *Polymer*. 2010;51(6):1301-1310.