



ORIGINAL BREVE

Quimioterapia neoadyuvante en la resección de metástasis hepáticas y pulmonares de cáncer colorrectal

S. Redondo Capafons*, A. Planas Giner, R. Garriga Biosca y R. Pla Poblador

Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

Recibido el 22 de enero de 2010; aceptado el 2 de julio de 2010

Disponible en Internet el 24 de marzo de 2011

PALABRAS CLAVE

Cáncer colorrectal;
Quimioterapia
neoadyuvante;
Resección metástasis

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo es determinar la efectividad en el hospital de la quimioterapia neoadyuvante en la resección de metástasis inicialmente irresecables, en pacientes con cáncer colorrectal diseminado y describir la quimioterapia utilizada en este contexto.

Método: Estudio descriptivo, retrospectivo de los pacientes con cáncer colorrectal diseminado desde el año 2004 hasta el año 2007. Se estudió el porcentaje de pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal diseminado cuyas metástasis fueron resecadas tras recibir tratamiento con quimioterapia.

Resultados: Se revisaron las historias clínicas de 118 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico. Las metástasis fueron resecables de inicio en 10 pacientes (8,5%) e irresecables en 108 (91,5%). Se administró quimioterapia neoadyuvante a 19 pacientes de los cuales 7 pudieron rescatarse quirúrgicamente.

Conclusiones: La quimioterapia neoadyuvante demostró tener un papel importante en el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal diseminado, disminuyendo el tamaño de las metástasis y posibilitando, en algunos casos, la conversión de metástasis irresecables en metástasis resecables para su posterior resección quirúrgica.

El tratamiento más utilizado como quimioterapia neoadyuvante fue el esquema FOLFOX.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Colorectal cancer;
Neoadjuvant
chemotherapy;
Metastatic resection

Neoadjuvant chemotherapy used for colorectal liver and lung metastasis resections

Abstract

Objective: The aim of this study is to determine the hospital's efficiency as regards neoadjuvant chemotherapy for the resection of initially unresectable metastases for patients with metastatic primary colorectal cancer and to describe the chemotherapy used.

Methods: Descriptive, retrospective study of patients with colorectal cancer from 2004 to 2007. The percentage of resection for metastases following neoadjuvant chemotherapy administration was studied.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ceichmt@mutuaterrassa.es (S. Redondo Capafons).

Results: Clinical histories of 118 patients diagnosed with metastatic colorectal cancer were reviewed. Metastases were initially resectable in ten patients (8.5%) and unresectable in the remaining 108 patients (91.5%). Following neoadjuvant chemotherapy, metastatic resection was performed on 19 patients.

Conclusions: Neoadjuvant chemotherapy played an important role in treating patients with disseminated metastatic colorectal cancer by reducing, in some cases, tumour size and treating initially unresectable metastases susceptible to subsequent surgical resection. FOLFOX scheme was the most used neoadjuvant chemotherapy treatment.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor que presenta mayor incidencia en España (25.600 casos anuales)¹. La incidencia se ha incrementado en ambos sexos y en todos los grupos de edad durante las últimas décadas².

En términos de mortalidad absoluta, el CCR fue la causa de 7.703 y 5.631 muertes en el año 2006 en hombres y mujeres, respectivamente¹.

La elevada tasa de mortalidad es debida a que, aproximadamente, de un 30 a un 40% de los pacientes diagnosticados de CCR acaban desarrollando metástasis en el transcurso de la enfermedad^{3,4} y un 15-25% presenta metástasis en el momento del diagnóstico, cuyas localizaciones más frecuentes son principalmente el hígado⁴ y el pulmón en segundo lugar. Un 5-10% de los pacientes presenta metástasis en ambas localizaciones⁵.

Aproximadamente el 80% de las metástasis hepáticas de los pacientes con CCR metastásico (CCRM) son irresecables. La supervivencia de los pacientes cuyas metástasis son irresecables no supera el 20% a los 5 años⁶. Cuando las metástasis son reseccadas quirúrgicamente, la supervivencia a 5 años es del 30-40%^{5,7,8}. En la enfermedad diseminada, la única opción potencialmente curativa es la resección quirúrgica de las metástasis. En pacientes cuyas metástasis no son reseccables de inicio, existe la posibilidad de utilizar un tratamiento sistémico previo a la cirugía conocido como quimioterapia neoadyuvante (QNA)⁴.

El desarrollo de agentes quimioterápicos como oxaliplatino e irinotecan han hecho posible la disminución del tamaño del tumor, el aumento de la supervivencia en enfermedad inoperable y parecen aumentar un 10% adicional el 20% de pacientes que pueden someterse a una metastectomía^{4,8-10}.

La asociación de quimioterapia con los anticuerpos monoclonales bevacizumab y cetuximab consigue un aumento del 12-20% de respuestas terapéuticas con respecto a la quimioterapia sola³.

La definición de reseccabilidad quirúrgica de las metástasis hepáticas se ha ido modificando al mismo tiempo que se han ido introduciendo los nuevos agentes quimioterápicos⁴ y con la evolución de las técnicas diagnósticas y quirúrgicas (tabla 1).

El objetivo de este trabajo fue determinar la efectividad en el hospital de la QNA en la resección de metástasis inicialmente irresecables, en pacientes con CCRM y describir la quimioterapia utilizada en este contexto.

Método

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de los pacientes con CCR entre los años 2004 a 2007 en un hospital docente de 500 camas con un área de influencia de unos 700.000 habitantes y una población usuaria de 250.000 habitantes.

Criterios de reseccabilidad (versión resumida)

Metástasis hepáticas

Los criterios de resección quirúrgica no dependerán del número, tamaño o localización de las metástasis sino de los siguientes requisitos:

1. Buen estado general (índice de Karnofsky > 70%)
2. Sin contraindicaciones quirúrgicas
3. Intencionalidad de resección completa de todas las lesiones tumorales (R0) con un margen de resección libre de enfermedad de 5-10 mm
4. Reserva funcional hepática post-operatoria > 25%. Si el resultado es < 25% se realizarán técnicas de hipertrofia del parénquima hepático (embolización portal) hasta conseguir una funcionalidad suficiente para realizar la hepatectomía.
5. Enfermedad extrahepática reseccable

Metástasis pulmonares

1. Control del tumor primario
2. No existen otras metástasis extratorácicas irresecables
3. Todas las metástasis pulmonares tienen que poder ser reseccadas asegurando un margen de resección libre de infiltración tumoral
4. Adecuada reserva respiratoria

A partir de los registros de quimioterapia intravenosa del servicio de farmacia se identificaron los pacientes con CCRm. Posteriormente se procedió a la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes para identificar aquellos que habían sido sometidos a QNA de acuerdo con el protocolo del centro. En la historia clínica del paciente, el médico prescriptor hacía constar la intención del tratamiento quimioterápico (neoadyuvante, adyuvante, paliativo). Se estudió el porcentaje de pacientes diagnosticados de CCRm cuyas metástasis hepáticas o pulmonares fueron intervenidas quirúrgicamente tras recibir tratamiento con QNA. Se realizó el seguimiento del tratamiento y la evolución de estos pacientes hasta febrero de 2008.

Según dicho protocolo, en el caso del tratamiento de metástasis hepáticas potencialmente resecables, se administrarán 6 u 8 ciclos de FOLFOX-4 y se evaluarán las lesiones. En caso de reversibilidad quirúrgica se realizará la hepatectomía. Si no se consigue la reversibilidad, se administrarán 6 u 8 ciclos de FOLFIRI y se volverán a evaluar las lesiones hepáticas. Si son quirúrgicas, se realizará la hepatectomía. Si se mantienen irresecables, se evaluará al paciente de forma individualizada.

En el caso de metástasis pulmonares, se procederá de la misma forma y con el mismo tratamiento que para las metástasis hepáticas.

Resultados

Se revisaron las historias clínicas de 118 pacientes diagnosticados de CCRm con una edad media de $65,66 \pm 12,8$

años (35-84). El 67% eran varones y en un 77% la localización primaria del tumor fue el colon. Las metástasis fueron sincrónicas en el 60% de los pacientes. Las metástasis metacrónicas (40%) se distribuían por estadios iniciales del tumor primario en un 6% que provenían de un estadio I, un 49% de un estadio II y un 45% de un estadio III.

Las metástasis eran inicialmente resecables en 10 pacientes (8,5%) e irresecables en 108 (91,5%).

De estos 108 pacientes, 19 presentaban criterios de recibir QNA de acuerdo al protocolo de CCRm del centro con el objetivo de reducir el tamaño del tumor para su posterior resección quirúrgica. Las características demográficas de estos 19 pacientes se muestran en la [tabla 2](#).

El índice de Karnofsky no constaba en el 50% de las historias y en el otro 50% oscilaba entre el 80 y el 90%.

Los 19 pacientes recibieron tratamiento quimioterápico de primera línea y a 5 pacientes se les administró tratamiento de segunda línea (26,3%) por progresión de la enfermedad, también con intención neoadyuvante.

Los esquemas de QNA se muestran en la [tabla 3](#).

La media de ciclos administrados previos al rescate quirúrgico fueron $7 \pm 2,2$ (5-10).

Tras la administración de QNA se pudo rescatar quirúrgicamente a 7 pacientes (37%); en 3 de los cuales (43%) la resección fue de metástasis hepáticas, en 3 casos (43%) de metástasis hepáticas y pulmonares conjuntas y en un paciente la resección fue pulmonar (14%).

La evolución de estos 7 pacientes y de los 10 pacientes resecables de inicio puede observarse en la [tabla 4](#). No se ha realizado el análisis estadístico entre ambos grupos por no disponer de potencia suficiente.

Tabla 2 Características demográficas y de los tumores de los pacientes candidatos a recibir quimioterapia neoadyuvante

Número pacientes	Edad media $\pm$ DE	Sexo	Localización neo primaria
19	$63,85 \pm 14,6$ años (41-83)	87,5% varones 12,5% mujeres	35,7% colon 64,3% recto
Localización de las metástasis			
58% Hepáticas			
31% Hepáticas/Pulmonares			
11% Pulmonar			
Número y tamaño medio de las metástasis			
4 Metástasis hepáticas (1-23) 4,1 cm			
1,5 Metástasis pulmonares (1-3) 1 cm			
Características de las metástasis			
64,3% sincrónicas (1 paciente cirugía simultánea)			
35,7% metacrónicas			

Tabla 3 Esquemas de quimioterapia neoadyuvante administrados

Esquema	Primera línea n.º de pacientes (%)	Segunda línea n.º de pacientes (%)
FOLFOX	13 (68,4)	
FOLFOX-Bevacizumab	4 (21)	
XELOX-Bevacizumab	1 (5,3)	
XELOX	1 (5,3)	
CPT11		3 (60)
FOLFIRI		2 (40)
Total	19 (100)	5 (26,3)

Tabla 4 Evolución de los pacientes tras resección metástasis^a*Pacientes rescatados quirúrgicamente con quimioterapia neoadyuvante*

3 pacientes en recidiva en tratamiento paliativo
 2 pacientes libres de enfermedad
 2 muertes

Pacientes con tumores resecables de inicio

6 muertes por progresión de la enfermedad
 2 pacientes libres de enfermedad
 1 paciente en recidiva pendiente de nueva resección hepática
 1 paciente rechaza quimioterapia adyuvante tras resección y se desconoce su evolución

^a Seguimiento realizado hasta febrero de 2008.

1. Discusión

La localización primaria del tumor fue diferente en los pacientes a los que se les administró QNA; mientras que en la población general con CCRm la localización en el colon era del 77%, en la muestra de 19 pacientes, la localización primaria fue en el recto en el 64,3%.

La totalidad de los pacientes llevaron QNA con esquemas con oxaliplatino siguiendo las recomendaciones del protocolo del centro. El 68,4% fueron tratados con el esquema FOLFOX-4.

El porcentaje de pacientes tratados con esquemas que incluyeran además el anticuerpo monoclonal bevacizumab adicionado al esquema de oxaliplatino fue del 26,3%. Es un porcentaje bajo si se tiene en cuenta que la asociación de la quimioterapia con anticuerpos monoclonales consigue aumentar las respuestas terapéuticas³, pero hay que tener en cuenta que el bevacizumab se comercializó en el año 2005 y se incluyó en el protocolo del centro a mediados de 2007. Desde entonces esta combinación se administra en primera línea de tratamiento en pacientes con CCRm potencialmente resecable pero no constituía la práctica clínica habitual durante el periodo de recogida de datos.

La combinación de oxaliplatino con capecitabina oral (XELOX) y el esquema FOLFOX han demostrado efectividad similar y pueden utilizarse indistintamente¹¹. En los resultados se observa poca utilización del esquema XELOX que evita la necesidad de implantar un port-a-cath para la perfusión continua de 5-FU, por la misma razón que se ha comentado en el caso del bevacizumab, y es que este esquema es de implementación más reciente.

Hasta el momento no se ha demostrado que los esquemas con irinotecán u oxaliplatino sean superiores en eficacia unos a otros y se considera que ambos tipos de esquemas son elecciones equivalentes en primera línea¹².

La justificación de que en el centro se hayan utilizado los esquemas basados en oxaliplatino se debe a una elección local, dada la falta de superioridad de unos frente a otros¹².

Debido a la metodología del estudio pudieron quedar sin identificar pacientes que llevaban capecitabina en monoterapia; este aspecto no afecta a los tratamientos neoadyuvantes pero puede modificar los datos globales de los pacientes con CCRm que se dan en los resultados, ya

que determinados pacientes, por edad y/o comorbilidades, podían llevar tratamiento exclusivamente con capecitabina oral.

Los tratamientos en segunda línea se administraron a pacientes cuya enfermedad progresó durante la QNA también con intención neoadyuvante, aunque finalmente las metástasis no pudieron resecarse.

Tras la administración de QNA pudieron ser rescatados quirúrgicamente un 37% de los pacientes.

Los porcentajes de conversión a enfermedad resecable difieren en los distintos estudios publicados, desde un 10-20%^{3-5,12,13} hasta el 40% descrito por Alberts et al¹⁴ en pacientes con metástasis exclusivamente hepáticas.

En la muestra de este estudio había 4 pacientes a los cuales se les resecaron metástasis pulmonares, en 3 conjuntamente con metástasis hepáticas y en uno, de localización exclusivamente pulmonar.

Las diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a la variabilidad en los criterios de selección de pacientes, los criterios de resecabilidad y la experiencia de los equipos quirúrgicos.

En conclusión, la QNA demostró tener un papel importante en el tratamiento de los pacientes con CCRm, disminuyendo el tamaño de las metástasis y posibilitando, en algunos casos, la conversión de metástasis irresecables en resecables para su posterior intervención quirúrgica. El tratamiento más utilizado como QNA fue el esquema FOLFOX.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Béjar L, Gili M, Díaz V, Ramírez G, López J, Cabanillas JL, et al. Incidence and mortality by colorectal cancer in Spain during 1951–2006 and its relationship with behavioural factors. *Eur J Cancer Preven.* 2009;18:436–44.
2. Asociación Española contra el cáncer Datos epidemiológicos más importantes del cáncer en España [consultada 5/3/2010]. Disponible en: http://www.todocancer.com/NR/rdonlyres/6EF3E1B0-6ED-4122-A73F-783CDF95AAC/0/Datos_Epidemiologicos_09.pdf.
3. Díez-Fernández R, Salinas Hernández P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico. *Farm Hosp.* 2006;30:359–69.
4. Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:7125–34.
5. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The oncologist.* 2008;13:51–64.
6. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol.* 2009;27:1829–35.
7. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: Is there a limit? *J Clin Oncol.* 2005;23:8490–9.
8. Sastre J, Massutí B, Tabernero JM, Chaves M, Reina JJ, Aparicio J, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the

- TTD Group comparing Capecitabine and Oxaliplatin (CapeOx) vs. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (CRC). *J Clin Oncol ASCO*. 2005;23:3524.
9. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24:4983–90.
10. MD Anderson Cancer Center [consultada 29/12/2009]. Disponible en: <http://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/cancer-types/colon-cancer/index.html>.
11. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;20:2006–12.
12. NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology [consultada 21/05/2010]. Colon Cancer v.2.2010. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf.
13. Rivoire M, de Cian F, Meeus P, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy with cryotherapy and surgical resection for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *Cancer*. 2002;95:2283–92.
14. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, et al. Oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin for patients with liver only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2005;23:9243–9.