

Respuesta del tumor primario a la quimioterapia en cáncer colorrectal etapa IV con metástasis hepáticas sincrónicas. Serie de casos

Eduardo Mordojovich Z.¹, Christian Jensen B.¹, Ernesto Melkonian T.¹, Constanza Villalón M.¹, Daniella Espínola M.¹, Aldo Cuneo Z.¹, Leonardo Espíndola S.¹ y Pablo Soffia S.²

Response of the primary tumor to chemotherapy in stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases. Serie of cases

Introduction: Colorectal cancer has become the third cancer worldwide in terms of incidence and fourth in mortality. At diagnosis approximately 25% of patients will have liver metastases. With adequate treatment, the prognosis of stage IV patients reaches a survival of 40% at 5 years. We want to evaluate the response of the primary tumor of the colon from imaging and anatomopathological point of view in patients with colorectal cancer with liver metastases treated with chemotherapy and who then went to colon resection.

Materials and Method: It is a retrospective and descriptive study of patients with stage IV colorectal cancer. The inclusion criteria were that they had cancer of the colon or upper rectum, with synchronous liver metastases, who have received at least 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy and that subsequently went to resection of the primary tumor. **Results:** We recruited 9 patients, 4 men and 5 women. All received 4 or more cycles of chemotherapy prior to primary surgery. Of these, 8 had imaging control after chemotherapy. According to RECIST criteria, 3 patients presented complete response, 1 patient partial response and 4 stable disease. The anatomopathological study of the resected colon showed a macroscopic tumor disappearance in 2 patients, and microscopic in 1 patient. **Conclusions:** The complete pathological regression in our cases treated with neoadjuvant chemotherapy is a rare occurrence. This allows us to indicate the resection of the colorectal tumor site in all these cases.

Key words: colorectal cancer; synchronous liver metastases; systemic therapy; tumour response.

Resumen

Introducción: El cáncer colorrectal se ha convertido en el tercer cáncer a nivel mundial en cuanto a incidencia y cuarto en mortalidad. Al diagnóstico, aproximadamente el 25% de los pacientes tendrán metástasis hepáticas. Con tratamiento adecuado el pronóstico de los pacientes etapa IV alcanza una supervivencia de 40% a 5 años. Con nuestro trabajo queremos evaluar la respuesta del tumor primario de colon desde el punto de vista imagenológico y anatomopatológico en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas tratados con quimioterapia y que luego fueron a resección del colon. **Materiales y Método:** Se trata un estudio retrospectivo y descriptivo, de pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas. Los criterios de inclusión fueron que presentaran cáncer de colon o recto superior, con metástasis hepáticas sincrónicas, recibieran al menos 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante y que posteriormente fueran a resección del tumor primario. **Resultados:** Se reclutaron 9 pacientes, 4 hombres y 5 mujeres. Todos recibieron 4 o más ciclos de quimioterapia previo a la cirugía del tumor primario. De ellos, 8 tuvieron control imagenológico posquimioterapia. Según criterios RECIST, 3 pacientes presentaron respuesta completa, 1 paciente respuesta parcial y 4 enfermedad estable. El estudio anatomopatológico del colon resecado mostró desaparición tumoral macroscópica en 2 pacientes y microscópica en 1 paciente. **Conclusiones:** La regresión patológica completa en nuestros casos tratados con quimioterapia neoadyuvante es un hecho poco frecuente. Esto nos permite indicar la resección del sitio del tumor colorrectal en todos estos casos. **Palabras clave:** cáncer colorrectal; metástasis hepáticas sincrónicas; terapia sistémica; respuesta tumoral.

¹Equipo Coloproctología, Clínica Alemana.

²Equipo Radiología, Clínica Alemana. Santiago, Chile.

Recibido el 10 de abril de 2018 y aceptado para publicación el 7 de junio de 2018.

Correspondencia a:

Dr. Eduardo Mordojovich Z.
edumordo@gmail.com

Introducción

El cáncer de colon y recto se ha convertido en el tercer cáncer a nivel mundial en cuanto a incidencia y el cuarto en mortalidad¹. Al diagnóstico, entre 15% a 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tendrán metástasis hepáticas². El pronóstico de estos pacientes sin tratamiento es malo, con sobrevida menor a 30% al año y menor al 5% a los 5 años³. Sin embargo, con tratamiento adecuado el pronóstico mejora notablemente, llegando a 35%-40% de sobrevida a 5 años^{4,5}.

En la última década el manejo del cáncer de colon y recto con metástasis hepáticas ha evolucionado, principalmente, por la aparición de nuevos fármacos de quimioterapia y agentes biológicos⁶. Actualmente, el enfoque es multidisciplinario, con quimioterapia, procedimientos endoscópicos y cirugía. Existen tres enfrentamientos distintos acerca del momento adecuado de la cirugía del tumor primario (TP) y de las metástasis: el clásico, el simultáneo y el reverso. En el enfrentamiento clásico, el TP se resecta en la primera cirugía y las metástasis hepáticas se dejan para un segundo tiempo quirúrgico; el simultáneo, en el cual la resección del primario y de las metástasis se realizan en la misma cirugía; y el reverso o "*liver first*" en el que comienza con quimioterapia, seguida de cirugía sobre el hígado, dejando al TP para una eventual cirugía posterior^{1,2}. Cada uno de estos enfoques va acompañado de tratamiento sistémico con quimioterapia en las distintas etapas. En la actualidad, en caso de compromiso hepático múltiple, el enfrentamiento más recomendado es el reverso o "*liver first*", lo que ha traído como consecuencia la postergación en muchos casos de la cirugía del TP colorrectal.

Con nuestro trabajo queremos evaluar la respuesta del TP de colon desde el punto de vista imagenológico y anatomopatológico en pacientes con cáncer colorrectal con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico (etapa IV), tratados con quimioterapia y que, con posterioridad a ésta, fueron a resección del TP colorrectal.

Materiales y Método

Es un estudio retrospectivo y descriptivo, de pacientes con cáncer de colon o recto con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico inicial tratados en Clínica Alemana de Santiago en el periodo comprendido entre los años 2008 a 2016. Los criterios de inclusión fueron que presentaran cáncer de colon o recto superior (TP) con metástasis hepá-

ticas sincrónicas, que recibieran al menos 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (de inducción) y que, posteriormente, fueran a resección del tumor primario colorrectal.

Todos los pacientes fueron presentados y discutidos en Comité Oncológico de Clínica Alemana. El Comité de Ética de la institución autorizó el uso de los datos clínicos de los registros electrónicos de los pacientes, en forma anónima.

Se obtuvo una base de datos retrospectiva que incluye datos demográficos, anatomía patológica, quimioterapia, protocolos quirúrgicos y el seguimiento de todos los pacientes. Los exámenes de imágenes –Tomografía computada– (TC) fueron revisados e informados por 1 radiólogo experto, con medición del largo y diámetro del tumor de colon o recto (TP), para clasificar la respuesta del TP a la quimioterapia según los criterios RECIST^{7,8}. Se clasificaron en respuesta completa, si desaparece la lesión; respuesta parcial, si se observa una regresión en más del 30%; enfermedad progresiva, cuando existe crecimiento de más del 20%; y enfermedad estable, si presenta regresión menor del 30% o progresión menor del 20%.

Definimos como a) Tratamiento clásico: quimioterapia neoadyuvante, seguida de cirugía del TP y después cirugía hepática; b) Tratamiento simultáneo: quimioterapia seguida de cirugía del TP y de las metástasis hepáticas en la misma operación; y c) Tratamiento reverso a la quimioterapia, seguida de cirugía hepática y finalmente cirugía sobre el TP en otra intervención.

Resultados

Se reclutaron 9 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión antes mencionados. La serie incluye 4 hombres y 5 mujeres con una mediana de edad de 64 años (45 a 73 años). La localización más frecuente del TP fue colon sigmoidees en 6 pacientes seguida de recto superior en 3 pacientes. La mediana de metástasis hepáticas en nuestro grupo de pacientes fue de 4 (1 a 12 metástasis).

Los 9 pacientes recibieron 4 o más ciclos de quimioterapia previo a la cirugía del primario con un rango de 4 a 24 ciclos. Siete pacientes recibieron esquema FOLFIRI y 2 FOLFOX. En cuanto a la terapia biológica, 7 de estos 9 pacientes recibieron bevacizumab (Tabla 1).

De los 9 pacientes, 8 tuvieron control imagenológico posquimioterapia. En relación al tamaño tumoral y la respuesta imagenológica del TP, se observó una mediana de longitud tumoral previo a

Tabla 1. Demografía, localización tumoral y quimioterapia

Paciente N°	Género*	Edad	Localización tumoral	Quimioterapia	Número metástasis hepáticas	Terapia biológica	Ciclos de quimioterapia
1	F	73	Sigmoides	FOLFIRI	4	Sí	13
2	F	68	Sigmoides	FOLFIRI	4	Sí	8
3	M	58	Sigmoides	FOLFIRI	2	No	24
4	F	73	Recto alto	FOLFOX	8	Sí	6
5	M	64	Recto alto	FOLFIRI	12	Sí	9
6	F	69	Sigmoides	FOLFIRI	1	Sí	5
7	F	47	Sigmoides	FOLFIRI	5	No	4
8	M	60	Sigmoides	FOLFIRI	12	Sí	10
9	M	45	Recto alto	FOLFOX	3	Sí	4

quimioterapia de 45 mm y posterior a quimioterapia de 27,5 mm. La mediana de diámetro tumoral previo a quimioterapia fue de 25 mm y posterior a quimioterapia de 14,5 mm. Según criterios RECIST, 3 pacientes presentaron respuesta tumoral completa, 1 paciente respuesta parcial y 4 enfermedad estable. No se observó progresión imagenológica del tumor primario en ninguno de estos pacientes (Tabla 2).

En relación a la estrategia de tratamiento, en 5 de los pacientes se realizó un tratamiento reverso, 2 tratamiento simultáneo y en 2 pacientes se planteó el tratamiento clásico, no realizándose la cirugía hepática por respuesta completa de la metástasis posquimioterapia en un paciente y en el segundo paciente por rechazar la cirugía.

Se realizó la extirpación del tumor primario posquimioterapia en los nueve casos de esta serie. En 7 casos se decidió cirugía por persistencia tumoral (1 con obstrucción intestinal). En 2 casos, a pesar de una respuesta imagenológica y endoscópica completa, se decidió extirpar el sitio del tumor primario (TP) por sospecha de lesión residual microscópica. (Tabla 3).

El estudio anatomopatológico del TP resecado mostró desaparición tumoral macroscópica en 2 pacientes.

Con respecto al T, 5 pacientes fueron ypT3, 2 pacientes ypT2, 1 paciente ypT4 y 1 paciente ypT0; es decir, sólo en 1 de los 9 pacientes cuyo TP colorrectal fue resecado posquimioterapia neoadyuvante hubo respuesta patológica completa.

Se resecaron entre 7 y 75 linfonodos con una mediana de 34, con 6 pacientes N (+) (Tablas 3 y 4).

Tres pacientes tuvieron respuesta tumoral completa según la tomografía computada, y los tres no tenían compromiso linfonodal.

Tabla 2. Respuesta imagenológica del tumor primario a la quimioterapia

Paciente N°	Dimensiones pre QMT (mm)	Dimensiones post QMT (mm)	Criterio RECIST
1	85 x 25	0 x 0	Respuesta completa
2	50 x 30	0 x 0	Respuesta completa
3	30 x 25	0 x 0	Respuesta completa
4	37 x 30	20 x 15	Respuesta parcial
5	34 x 25	35 x 22	Enfermedad estable
6	55 x 23	66 x 23	Enfermedad estable
7	40 x 14	40 x 14	Enfermedad estable
8	80 x 36	60 x 30	Enfermedad estable
9	65 x 31	- *	-

* Sin TC post QMT.

En 2 de ellos hubo desaparición macroscópica del TP en el estudio del espécimen quirúrgico.

Sólo 1 tuvo respuesta patológica completa con desaparición microscópica de tumor primario colorrectal (TP) (Tabla 5).

Con respecto a la enfermedad hepática, de los 9 pacientes, 4 requirieron 2 cirugías hepáticas, 3 requirieron sólo 1 y 2 no fueron a cirugía de hígado por los motivos antes señalados. La elección de la cirugía hepática realizada se decidió según el número y localización de las metástasis, realizándose desde metastasectomías (4 pacientes) y radiofrecuencia (4 pacientes) hasta ligadura de vena porta derecha con hepatectomía derecha extendida posterior (en 1 paciente). El estudio anatomopatológico del hígado resecado de los 7 pacientes confirmó la presencia de adenocarcinoma de origen intestinal con bordes libres de tumor.

ARTÍCULO ORIGINAL

Tabla 3. Indicación quirúrgica y anatomía patológica del tumor primario

Paciente N°	Indicación quirúrgica	AP*	Linfonodos resecados	Linfonodos positivos
1	Sospecha lesión residual	ypT0	20	0
2	Persistencia tumoral por colonoscopia	ypT3	37	0
3	Sospecha lesión residual	ypT2	7	0
4	Persistencia tumoral por TC	ypT2	33	2
5	Persistencia tumoral por TC	ypT3	29	3
6	Persistencia tumoral por TC	ypT3	75	1
7	Obstrucción	ypT3	57	3
8	Persistencia tumoral por TC	ypT3	39	2
9	Persistencia tumoral por TC	ypT4	34	3

*AP: Anatomía patológica.

Tabla 4. Resultados de anatomía patológica del tumor primario

T	N° pacientes	N0	N(+)
ypT0	1	1	0
ypT2	2	1	1
ypT3	5	1	4
ypT4	1	0	1

Tabla 5. Respuesta completa a la TC. Correlación macroscópica y microscópica

Paciente N°	Macroscopia*	Microscopia
1	Sin lesión	Sin lesión
2	Lesión residual	Lesión residual
3	Sin lesión	Lesión residual

*Colonoscopia y/o pieza quirúrgica.

Tabla 6. Seguimiento

Paciente N°	Seguimiento (meses)	Estado actual
1	11	Sin recidiva
2	17	Sin recidiva
3	23	QMT paliativa
4	105	Sin recidiva
5	15	QMT paliativa
6	27	Sin recidiva
7	35	Fallecido
8	3	Sin recidiva
9	4	Sin recidiva

Se obtuvo un seguimiento del 100% de los pacientes, con una mediana de 17 meses (3-105). Seis pacientes, actualmente, se encuentran en control sin recidiva, 2 pacientes están en quimioterapia paliativa por recidiva tumoral hepática y peritoneal y 1 paciente falleció por progresión de la enfermedad (paciente que se presenta como obstructivo y que, posteriormente, rechaza cirugía hepática) (Tabla 6).

Discusión

En los últimos años ha cambiado el tratamiento del cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas. Los avances de la quimioterapia con drogas como el oxaliplatino y el irinotecan, y nuevos agentes biológicos como el bevacizumab y cetuximab⁶ han permitido aumentar la respuesta, mejorar la sobrevida y la resecabilidad de la enfermedad, tratando un mayor número de pacientes, incluso con intención curativa.

Aún hay dudas acerca del manejo óptimo de estos pacientes. Múltiples revisiones sistemáticas han evaluado el tratamiento clásico, el reverso y el simultáneo sin poder demostrar mejores resultados de una secuencia de tratamiento sobre otra en casos comparables^{2,6}.

Existe escasa literatura publicada que evalúe la respuesta del tumor primario de colon a la quimioterapia neoadyuvante o de inducción. Dam y colaboradores⁸ evalúan la respuesta imagenológica del tumor de colon a la quimioterapia, utilizando para esto los criterios RECIST. Concluyen que existe una significativa reducción del tamaño tumoral a la tomografía computada posterior a la neoadyuvancia, incluso con respuesta completa en 1 de 67 pacientes

estudiados. Por otro lado, Karoui y colaboradores⁹, describen la respuesta patológica a la quimioterapia sistémica en 16 pacientes con cáncer de colon etapa IV que fueron a resección del primario luego de recibir neoadyuvancia. Sus resultados confirman una respuesta histológica mayor en el 70% de los cánceres de colon, sin embargo, no observaron respuesta patológica completa en ninguno de los 16 pacientes estudiados.

Con respecto a nuestros resultados, a pesar de ser una serie pequeña y retrospectiva, podemos decir que, al igual que Dam y colaboradores⁸, observamos respuesta imagenológica a la quimioterapia del TP. De los 8 pacientes evaluados con tomografía computada, en 3 hubo respuesta completa, y parcial en 1. No observamos casos con progresión tumoral imagenológico según los criterios empleados (RECIST).

De los 3 pacientes con respuesta imagenológica completa, todos fueron N0 pero solo 1 tuvo respuesta microscópica completa (33%) en el sitio del tumor primario.

La respuesta patológica a la neoadyuvancia está ampliamente descrita en la literatura, especialmente para tumores gastrointestinales localmente avanzados (esófago, recto)^{4,9}. Sin embargo, como se nombró anteriormente, existe escasa evidencia acerca de la respuesta del tumor de colon a la quimioterapia neoadyuvante.

En nuestra serie hubo respuesta completa macroscópica en 2 pacientes, pero microscópica sólo en 1 de ellos, el otro paciente descrito presentó un pequeño foco de adenocarcinoma de 3,5 mm imposible de detectar a la macroscopía.

Por lo anterior, observamos respuesta patológica completa en el tumor primario (TP) solo en 1 de los 9 pacientes (11,1%) que recibieron 4 o más ciclos de quimioterapia antes de la resección del tumor primario (TP).

Es importante recalcar, que si bien existe la respuesta patológica completa en el cáncer de colon con metástasis hepáticas, en nuestro grupo con quimioterapia neoadyuvante, 8 de los 9 pacientes presentaron persistencia tumoral macro o microscópica del TP en el estudio de biopsia diferida y sólo encontramos 1 paciente con respuesta completa; es decir, en la gran mayoría de los pacientes hay persistencia de la neoplasia en el sitio del TP a pesar de recibir a lo menos 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante antes de la resección del colon o recto.

Al evaluar pacientes con cáncer colorrectal y

metástasis hepáticas al momento del diagnóstico, tratados con quimioterapia neoadyuvante, en especial, aquellos en que se plantea el tratamiento con enfoque reverso "*liver first*", nos enfrentamos a la disyuntiva de si someter o no a estos pacientes a una resección colorrectal, sobre todo si están asintomáticos desde el punto de vista del TP.

Nuestros resultados nos indican que está plenamente indicada la resección del tumor primario colorrectal, incluso en pacientes que tengan una respuesta imagenológica completa a la TC, o macroscópica completa en el estudio endoscópico después de haber recibido a lo menos 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

Conclusión

La quimioterapia neoadyuvante se usa en el tratamiento de los tumores colorrectales con metástasis hepáticas al momento del diagnóstico.

Estos pacientes se enfocan con distintos esquemas de tratamiento. En ellos puede que los métodos de estudio utilizados (TC, colonoscopia) nos informen sobre regresión completa del tumor primario (TP).

Sin embargo, los datos presentados en 9 pacientes, nos permiten afirmar que la regresión patológica completa en estos casos con quimioterapia neoadyuvante de a lo menos 4 ciclos antes de la resección del tumor primario, es un hecho poco frecuente encontrándola solo en uno de nueve pacientes.

Lo anterior nos permite indicar la resección del sitio del TP colorrectal en todos estos casos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflictos de interés: no hay.

ARTÍCULO ORIGINAL

Referencias

1. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev.* 2015;41:729-41.
2. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2014;101: 605-12.
3. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg.* 2006;244:254-9.
4. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomized controlled trial. *Lancet* 2008;317:1007-16.
5. Siriwardena A, Mason J, Mullanitha S, Hancock H, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin. Oncol.* 2014;11:446-59.
6. Baltatzis M, Chan AKC, Jegatheeswaran S, Mason J, Siriwardena A. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. *Eur J Surg Oncol.* 2016;42:159-65.
7. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
8. Dam C, Lund-Rasmussen V, Ploen J, Jakobsen A, Rafaelsen S. Computed tomography assessment of early response to neoadjuvant therapy in colon cancer. *Dan Med J.* 2015;62:A5103.
9. Karoui M, Koubaa W, Delbaldo C, Charachon A, Laurent A, Piedbois P, et al. Chemotherapy has also an effect on primary tumor in colon carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3440-6.