

Perfusión hepática aislada en el tratamiento de la enfermedad hepática metastásica de origen colorrectal. Primer caso exitoso en México y Latinoamérica

ARTURO PABEL MIRANDA-AGUIRRE¹, OSVALDO ARMANDO QUIROZ-SANDOVAL^{3*}, JUAN ALBERTO TENORIO-TORRES¹, HORACIO NOÉ LÓPEZ-BASAVE⁴, GERARDO GUZMÁN-FLORES⁵, ALEJANDRO EDUARDO PADILLA-ROSCIANO³, EDGARDO JIMÉNEZ-FUENTES⁶, NEFTALI CÁRDENAS-HERRERA⁵, MAURO BERNABE-SALGADO⁷, ABELARDO MENESES-GARCÍA⁸, ARACELI ARROYO MONROY⁹, SAÍR CORTÉS¹ Y AURA ERAZO-VALLE SOLÍS²

¹Servicio de Oncología Quirúrgica; ²Subdirectora de Enseñanza e Investigación. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Ciudad de México, México; ³Departamento de Tumores Gastrointestinales; ⁴Jefatura del Departamento de Tumores Gastrointestinales; ⁵Departamento de Anestesiología; ⁶Jefatura del Departamento de Tumores Torácicos; ⁷Programa de Quimio-Perfusión Quirúrgica en Oncología; ⁸Director general. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México; ⁹Servicio de Cirugía General, Hospital Civil Antonio González Guevara, Tepic, Nay., México

RESUMEN

Globalmente el cáncer colorrectal representa la tercera causa de muerte por cáncer. Cerca del 20% de los pacientes tienen metástasis sincrónicas en el momento del diagnóstico y hasta el 50% de ellos desarrollan metástasis hepáticas en algún momento durante el curso de su enfermedad. Se dice que cerca del 85% de los pacientes con enfermedad en estadio IV acuden con metástasis hepáticas consideradas como irresecables en el momento del diagnóstico. Estos pacientes cuentan con una supervivencia media aproximada de 6-9 meses cuando no reciben tratamiento, y hasta el 35% de cinco años cuando son llevados a resección con márgenes negativos. Se han descrito múltiples técnicas para el tratamiento local de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal basadas en ablación (radiofrecuencia, crioablación, ablación por microondas) o perfusión (quimioembolización, radioembolización, aplicación de quimioterapia directamente sobre la arteria hepática). Cada una de estas técnicas muestra ser efectiva dentro de su ramo; sin embargo, no hay estudios comparativos que establezcan las indicaciones precisas y los beneficios de cada una sobre las otras. Actualmente el único tratamiento validado en el escenario de la enfermedad hepática metastásica no resecable por cáncer colorrectal

Correspondencia:

*Osvaldo Armando Quiroz-Sandoval
Departamento de Tumores Gastrointestinales
Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan)
E-mail: osvaldo_quiroz80@hotmail.com

Recibido para su publicación: 25-09-2017
Aceptado para su publicación: 02-11-2017

continúa siendo el tratamiento sistémico con quimioterapia, reportándose una pobre supervivencia a largo plazo. El principio de la perfusión hepática aislada se basa en proporcionar altas dosis de agentes quimioterapéuticos en infusión a través de la circulación hepática en condiciones de hipertermia, con el objetivo de proporcionar un máximo efecto antitumoral, limitando la toxicidad a nivel sistémico mediante un evento de exclusión local temporal del flujo vascular hepático.

La importancia de evaluar esta herramienta terapéutica es que, con excepción de la resección quirúrgica con márgenes negativos, cualquiera de los tratamientos actuales alcanza tasas de supervivencia global demasiado pobres en el escenario del paciente con enfermedad hepática metastásica no resecable por cáncer colorrectal.

Palabras clave: Perfusión hepática aislada. Cáncer colorrectal. Metástasis hepáticas.

ABSTRACT

Globally, colorectal cancer represents the third cause of cancer death. About 20% of patients have synchronous metastases at the time of diagnosis and up to 50% of them develop liver metastases at some point during the course of their disease. About 85% of patients in stage IV disease have unresectable liver metastases at the time of diagnosis. These patients have an average survival of approximately 6 to 9 months without any treatment, and up to 35% at 5 years when surgical resection with negative margins is accomplished. Multiple techniques have been described for the local treatment of hepatic metastases from colorectal cancer, based on ablation (radiofrequency, cryoablation, microwave ablation) or perfusion (chemoembolization, radioembolization, TACE); each one showing to be effective within its own field. Nevertheless; there are no comparative studies that establish the precise indications and benefits of each of these techniques over the other. Currently the only validated treatment in the setting of unresectable liver metastatic disease by colorectal cancer continues to be systemic treatment with chemotherapy, with poor long-term survival being reported. The principle of isolated hepatic perfusion is based on providing high doses of chemotherapeutic agents in infusion through the liver circulation during hyperthermia, with the aim of providing maximum antitumor effect, limiting systemic toxicity through a temporal locally exclusion event of the hepatic vascular flow. The importance of evaluating this therapeutic approach is that any of the current treatments but negative margins surgical resection, provides poorly overall survival rates in the setting of unresectable liver metastases. (J CANCEROL. 2018;5:22-34)

Corresponding author: Osvaldo Armando Quiroz-Sandoval, osvaldo_quiroz80@hotmail.com

Key words: Isolated hepatic perfusion. Colorectal cancer. Liver metastases.

ANTECEDENTES

El hígado es el sitio más común de diseminación en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y, a su vez, el cáncer colorrectal es el tumor primario que más metástasis produce a nivel hepático. Hasta el 80-85% de las metástasis hepáticas

suelen ser no resecables debido a la excesiva carga tumoral, un remanente hepático residual funcional insuficiente o por comorbilidad médica¹. En estos casos el tratamiento sistémico suele ser la única alternativa terapéutica, reportándose una pobre supervivencia a largo plazo²; más aún, una respuesta duradera tras un tratamiento de segunda línea suele ser poco factible, reportándose

respuestas inferiores al 25% y una supervivencia global de menos de 12 meses³⁻⁶.

Las metástasis hepáticas suelen recibir su aporte sanguíneo directamente de la circulación de la arteria hepática, mientras que el aporte sanguíneo del tejido hepático proviene en su mayoría a través del aporte venoso de la porta, situación que dificulta la obtención de resultados deseables con tratamientos sistémicos. Se han descrito diversas técnicas de tratamiento regional para tratar las neoplasias hepáticas, de las cuales la infusión de agentes quimioterapéuticos a través de la arteria hepática es la más usada. Aunque esta técnica ha demostrado incrementar los porcentajes de respuesta a nivel tumoral a corto plazo, en comparación con la quimioterapia sistémica, difícilmente impacta en la supervivencia global, relacionándose con limitaciones por toxicidad dependientes de la dosis. Gruber, et al.⁷, en un metaanálisis reciente sobre quimioembolización transarterial como tratamiento de metástasis hepáticas irresecables en pacientes con cáncer colorrectal, mostraron respuestas parciales del 16.7% y enfermedad estable en el 48.2%, con una supervivencia a uno y dos años del 62 y 28%, respectivamente. En la misma situación, algunos autores han reportado respuestas parciales en el 29% de los pacientes tratados mediante radioembolización y enfermedad estable en el 90%, con una supervivencia a un año que varía entre el 37 y 74% de los casos reportados⁸.

Alternativamente, aislar la circulación hepática de la circulación sistémica permite incrementar las concentraciones de diversos fármacos en el parénquima hepático, en comparación con las obtenidas al administrarlos de manera directa a través de la arteria hepática⁹⁻¹¹, lo que facilita la administración de agentes quimioterapéuticos a altas temperaturas y en concentraciones tales que condicionarían la absoluta letalidad de administrarse de manera sistémica.

Actualmente, en diversos estudios en fases I y II se ha demostrado que la aplicación sistémica de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se encuentra limitada por la toxicidad relacionada con las dosis a la que toda actividad tumoral cede. Lienard¹² y Eggermont¹³ demostraron, en estudios multicéntricos sobre perfusión aislada en extremidades, que se pueden aplicar altas dosis de TNF- α en combinación con melfalán de manera segura al aislar completamente la circulación regional de la extremidad de la circulación sistémica, asegurando una mínima exposición sistémica al medicamento. En un estudio prospectivo en fase II en 34 pacientes con enfermedad metastásica hepática no resecable (en el 60% de los cuales era secundaria a cáncer colorrectal metastásico), Alexander, et al.¹⁴ reportaron una respuesta global en el 75% de los casos con toxicidad hepática de grado III reversible (75%), usando TNF- α a dosis de 1.0 mg y melfalán a 1.5 mg/kg en combinación con hipertermia, estableciendo el uso de TNF- α y melfalán en perfusión hepática aislada como una opción viable de tratamiento para enfermedad hepática metastásica no resecable.

PAPEL DEL TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA METASTÁSICA NO RESECABLE POR CÁNCER COLORRECTAL Y LA PERFUSIÓN HEPÁTICA AISLADA

Actualmente el abordaje terapéutico de los pacientes con enfermedad hepática difusa, no resecable por cáncer colorrectal, está en continua transformación, debido al aumento cada vez más significativo en cuanto a eficacia de las nuevas combinaciones de agentes quimioterapéuticos en tratamientos sistémicos basados en irinotecan u oxaliplatino con o sin bevacizumab como primera y segunda líneas de tratamiento sistémico^{15,16}; hasta en un 20% de los pacientes se consiguen porcentajes de respuesta a nivel hepático susceptibles de resección quirúrgica^{17,18}. Sin embargo, pese a los porcentajes de respuesta global

superiores al 50%, dichas respuestas suelen ser en su mayoría de carácter parcial, y la duración de dicha respuesta suele ser inferior a un año^{15,19-22}. Más aún, en aquellos pacientes cuyas lesiones suelen volverse indetectables en la tomografía computarizada (TC) contrastada y que posteriormente se benefician del tratamiento quirúrgico, se ha demostrado enfermedad viable persistente hasta en el 80% de los sitios previos de enfermedad. Desafortunadamente, los tratamientos con segundas líneas de quimioterapia sistémica suelen tener un beneficio clínico muy limitado, con tasas de respuesta tan pobres como del 25%²³⁻²⁵.

A día de hoy se sabe que el aporte vascular de las metástasis hepáticas proviene casi exclusivamente del flujo arterial, por lo cual el tratamiento regional mediante la infusión de agentes quimioterapéuticos a través de la arteria hepática promueve el efecto antitumoral de manera selectiva a las células tumorales, disminuyendo a su vez la toxicidad sistémica asociada²⁶. El tratamiento regional con quimioterapia mediante perfusión hepática aislada, como segunda línea de tratamiento, en aquellos pacientes cuya enfermedad permanece confinada al hígado, a pesar de su progresión tras la primera línea de tratamiento, ha probado su eficacia al inducir regresión tumoral en el escenario de la enfermedad diseminada no candidata a resección quirúrgica^{26,27}, asociándose con tasas de respuesta superiores al 50-60%, e incluso de hasta el 80% si se considera enfermedad estable como criterio de respuesta, y sin estar influenciada de manera adversa por la cantidad de enfermedad a nivel hepático, el número de lesiones o el porcentaje de parénquima hepático sustituido por tumor. Los porcentajes de respuesta local a nivel hepático tras la perfusión hepática aislada parecen no estar sujetos al antecedente de tratamiento sistémico con quimioterapia, lo que refuerza la hipótesis de su posible utilidad terapéutica como opción de tratamiento regional durante la segunda línea de tratamiento sistémico, en el contexto del paciente con enfermedad hepática metastásica difusa, no resecable

o secundaria a carcinoma colorrectal, en especial en aquellos casos cuya progresión tras la primera línea de tratamiento sigue confinada al hígado.

ASPECTOS QUIRÚRGICOS

Se busca la completa exclusión vascular del sistema arterial y venoso del hígado respecto a la circulación sistémica bajo visión directa, con el fin de infundir un perfustato con agentes quimioterapéuticos a dosis elevadas y en presencia de hipertermia, con su nula o mínima fuga a nivel sistémico.

Se consideran como no candidatos los pacientes con evidencia de diseminación peritoneal o de enfermedad ganglionar metastásica a distancia; sin embargo, el involucramiento de los ganglios linfáticos a nivel del *porta hepatis* no representa una contraindicación siempre y cuando sean resecados, pues no se ha demostrado relación alguna con un peor pronóstico en cuanto a la supervivencia global^{28,29}.

El circuito de perfusión consiste en una bomba de circulación de rodillos, un oxigenador de membrana y un intercambiador de calor que permita mantener una temperatura homogénea y controlada dentro del circuito. La perfusión uniforme del parénquima hepático se puede observar a través de termómetros hepáticos, manteniendo una distribución homogénea de la temperatura en ambos lóbulos.

El perfustato consiste en el vehículo de entrada, tanto de la hipertermia como del agente quimioterapéutico, el cual además debe asegurar una adecuada oxigenación al parénquima hepático durante la perfusión (que se logra al añadir 300 ml de concentrados eritrocitarios), donde estará expuesto a una isquemia controlada. El agente quimioterapéutico a perfundir requiere de un tiempo mínimo de exposición de 20 min, para obtener un efecto terapéutico significativo, y de un tiempo

máximo de exposición de 60 min, ya que después de 90 min de isquemia se produce daño celular hepático irreversible.

Con esta técnica la evidencia de fuga es prácticamente nula, motivo por el cual la necesidad de monitorizar la fuga del perfusato a la circulación sistémica ha caído en desuso por diversos autores. Así mismo, durante la perfusión los cambios del volumen en el flujo venoso del reservorio sugieren un aislamiento incompleto del flujo vascular hepático respecto a la circulación sistémica²⁸⁻³⁰.

EFFECTOS HEMODINÁMICOS

La oclusión del flujo venoso a nivel de la vena cava inferior en su porción retrohepática, así como la oclusión selectiva de las venas suprahepáticas, tienen la función de ocluir el flujo a nivel suprahepático preservando el flujo venoso a nivel portal. Dicha exclusión debe ser continua, ocluyendo el flujo vascular de la vena cava inferior justo por encima de las venas renales con el fin de evitar el flujo del agente quimioterapéutico hacia la circulación renal. Los cambios hemodinámicos varían de un paciente a otro y son dependientes de la edad del paciente, del volumen circulante, de la función miocárdica y de la existencia de *shunts* portocavos espontáneos.

La oclusión vascular a nivel de la vena cava se asocia con una disminución aproximada del 10% en la presión arterial, lo que se puede traducir en una disminución del gasto cardíaco del 50%, un descenso aproximado del 25% de la presión de la arteria pulmonar, un descenso del índice cardíaco en un 40% y un descenso de las resistencias vasculares sistémicas de hasta el 80%. La completa intolerancia a la exclusión vascular hepática suele ser menor al 15%, la cual consiste en un descenso de la presión arterial > 30% y una disminución del gasto cardíaco > 50%.

Debido a esto es necesario el implemento de un *bypass* que promueva el retorno del flujo venoso a nivel portocavo y hasta la circulación central, el cual se crea mediante un *bypass* venovenoso safenoaxilar; debido a la duración y complejidad del procedimiento se requiere un sistema de bombeo extracorpóreo que permita un flujo constante con el fin de sostener la presión venosa central^{31,32}.

La exclusión del flujo venoso a nivel hepático induce a la citólisis, secundaria por la isquemia del parénquima hepático, la cual se manifiesta por la elevación transitoria de las transaminasas séricas proporcional a la duración de la misma (de manera habitual los niveles de transaminasas séricas vuelven a su estado basal a los 15-20 días). Las consecuencias de excluir el flujo venoso hepático a nivel renal y de la mucosa gastrointestinal suelen ser bien toleradas en el ser humano, pasando a ser no relevantes³³.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el primer caso de perfusión hepática aislada realizada con éxito en México y Latinoamérica de la cual se tenga registro en la literatura médica.

Se trata de un paciente masculino de 56 años de edad, sin antecedentes de importancia, el cual fue referido al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre (ISSSTE), donde se le diagnosticó adenocarcinoma moderadamente diferenciado, invasor, de la unión rectosigmoidea, con metástasis hepática sincrónica de 15 x 8 x 8 cm que abarcaba los segmentos II, III, IV y parte del segmento V. Tratado inicialmente mediante laparotomía exploradora, sigmoidectomía radical y biopsia hepática, el 18 de abril de 2015 se reportó un tumor ulcerado con invasión a la serosa, invasión angiolinfática, 10 de 16 ganglios linfáticos con metástasis y márgenes histopatológicos libres de tumor. La biopsia hepática reportó adenocarcinoma metastásico de colon. El paciente recibió tratamiento

sistémico con Capecitabina y cetuximab durante siete ciclos, concluyéndose como progresión hepática tras la primera línea de tratamiento sistémico. Pese a ser única, se consideró como irresecable debido a su relación con el hilio hepático (Fig. 1), tras lo cual, junto con el Instituto Nacional de Cancerología, se consideró como candidato a perfusión hepática aislada.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

El abdomen es inicialmente explorado mediante un abordaje subcostal derecho con el fin de evaluar la existencia de diseminación peritoneal o de enfermedad ganglionar metastásica a distancia, para completar posteriormente su extensión mediante una incisión subcostal izquierda para un abordaje tipo chevron.

Se procede a realizar la completa movilización hepática tanto del lóbulo derecho como izquierdo del hígado a través de la sección del ligamento falciforme y de los ligamentos triangulares derecho e izquierdo de manera semejante al procedimiento de hepatectomía mayor.

Mediante una maniobra de Kocher extendida se da exposición a los grandes vasos con el fin de visualizar la vena cava inferior en su porción retrohepática, desde la altura del diafragma hasta las venas renales. Para tal efecto el lóbulo derecho del hígado deberá ser retraído anterior y hacia la línea media.

Se procede a disecar la vena cava del retroperitoneo y ligar y dividir todas aquellas ramas vasculares colaterales, incluyendo la vena suprarrenal derecha y las venas frénicas. De manera semejante se moviliza el lóbulo izquierdo del hígado para dar una completa exposición a la vena cava inferior en su porción retrohepática hasta lograr pasar por completo la palma de la mano entre la vena cava inferior y el retroperitoneo, desde la desembocadura de las venas suprahepáticas hasta los vasos renales.

Es necesario dar adecuada exposición y disección a las estructuras del *porta hepatis*, incluyendo la arteria hepática, la vena porta y el conducto hepático común. Se procede entonces a aislar de manera atraumática mediante un asa vascular el conducto hepático común y la arteria hepática común, ligando y dividiendo las posibles ramas accesorias que provengan de la arteria hepática común, así como la arteria gástrica derecha.

Una vez lograda la adecuada exposición y movilización hepática, se procede a identificar, exponer y disecar la arteria gastroduodenal aproximadamente 2 cm sobre su eje, dejándola referida mediante un asa vascular, pues servirá como futuro sitio de canulación para dar pie a la perfusión.

La vena porta es expuesta y disecada desde la cabeza del páncreas hasta su bifurcación.

Dado lo anterior se recomienda realizar colecistectomía profiláctica debido a la posibilidad de isquemia de la pared vesicular secundaria al evento de exclusión vascular hepático.

Se administra heparina a dosis de 200 U/kg de peso con el fin de lograr una anticoagulación sistémica que permita un tiempo de coagulación activado de 350-400 s.

Dado que es necesario interrumpir el flujo venoso a nivel de la vena cava inferior en su porción retrohepática, y con la finalidad de mantener el retorno venoso sistémico, se procede entonces a crear un sistema de *bypass* venovenoso a partir de la safena derecha a la vena axilar izquierda. Se utilizan para este fin catéteres vasculares para retorno venoso de 12-16 Fr mediante su inserción por técnica abierta o percutánea a la vena safena derecha, posicionando la punta del catéter en situación caudal a las venas renales. De la misma forma se procede a canulizar la vena axilar izquierda (o vena yugular interna) con catéteres vasculares para retorno venoso del 12-16 Fr y con

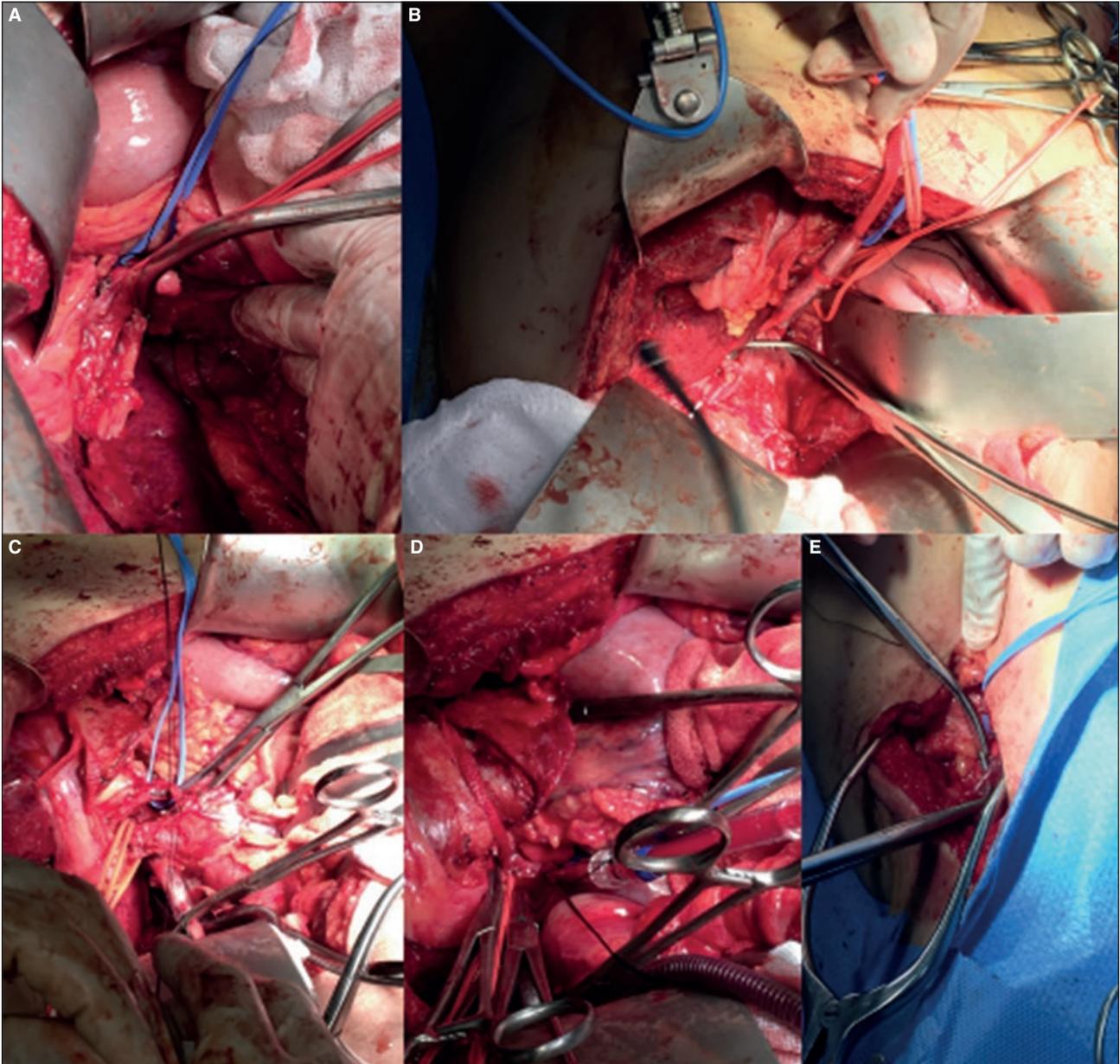


Figura 1. **A:** aislamiento de la vena cava inferior en su porción retrohepática. **B:** aislamiento del *porta hepatis* mediante maniobra de Pringle con pinzamiento de la vena porta. **C y D:** disección y canulación de la arteria gastroduodenal como vía de entrada para el circuito de perfusión. **E:** disección de la vena femoral como primer paso del circuito de *bypass* venovenoso.

la punta del catéter posicionada a nivel de la circulación central. Se procede entonces a conectar ambas cánulas a una bomba centrífuga para circulación extracorpórea formando así un circuito de *bypass* venovenoso.

Para crear un circuito aislado de perfusión se deberán colocar *clamps* vasculares que ocluyan la

circulación a nivel de la vena cava inferior en su porción infrahepática, 2 cm por encima de la desembocadura de las venas renales.

Subsecuentemente se procede a realizar una venotomía sobre la vena cava inferior entre los *clamps* vasculares, introduciendo una cánula vascular para retorno venoso del 20-24 Fr a través de

la vena cava inferior, deslizándola a través de su porción retrohepática y fijándola mediante un torniquete de Rumel, el cual se logra al posicionar un *loop* de asas vasculares directamente sobre el cuerpo del catéter en su porción intravascular; esta cánula proveerá el flujo venoso para el circuito de perfusión hepática.

Con el fin de evitar la dilución del agente quimioterapéutico y lograr una hipertermia homologada a nivel del parénquima hepático, se procede a ocluir el flujo sanguíneo mediante *clamps* vasculares sobre la vena porta y la arteria hepática común. La entrada al circuito se logra tras canular la arteria gastroduodenal mediante un catéter para perfusión arterial de 3-4 mm con la punta del catéter avocada a nivel del nacimiento de la arteria gastroduodenal en la arteria hepática común.

El completo aislamiento hepático de la circulación sistémica se realiza después de colocar un *clamp* vascular sobre la vena cava inferior, inmediatamente por encima de la desembocadura de las tres venas suprahepáticas (Figs. 1 y 2).

Se monitoriza la temperatura del parénquima hepático de manera homogénea en ambos lóbulos durante el procedimiento, la cual suele corregir variaciones mediante el gentil masaje del parénquima de forma manual durante el proceso de perfusión.

El circuito de perfusión consiste en una bomba de circulación de rodillos, un oxigenador de membrana y un intercambiador de calor. El perfustato consiste en 700 ml de solución salina y 300 ml de concentrados eritrocitarios para asegurar una adecuada oxigenación al parénquima hepático durante la perfusión. Una vez establecido el circuito de perfusión, en caso de reportarse cambios del volumen en el flujo venoso del reservorio se deberá de parar el procedimiento ante la sospecha de fuga y evaluar el adecuado posicionamiento de los *clamps* vasculares, ligando cualquier rama colateral adicional que se encuentre a nivel hepático.

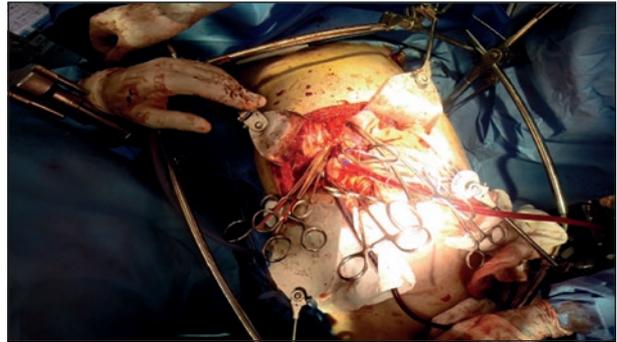


Figura 2. Circuito de perfusión. Podemos observar la vía de acceso a través de la arteria gastroduodenal y la vía de salida a través de la vena cava inferior en su porción retrohepática. Se observa también el clampeo a nivel de las venas suprahepáticas, vena porta, vena cava inferior por encima de la desembocadura de los vasos renales y sobre la arteria hepática común y el *porta hepatis* para impedir la fuga del perfustato a través de su vasculatura.

Se procede entonces a la lenta aplicación de los agentes quimioterapéuticos a perfundir durante un lapso de 2-5 min directamente sobre el perfustato de la línea arterial (TNF- α a dosis estándar de 1.0 mg durante un tiempo mínimo de 20 min y un tiempo máximo de 30 min, seguido de melfalán a dosis de 1.5 mg/kg durante un tiempo mínimo de 20 min y un tiempo máximo de 60 min), tomando como tiempo 0 de perfusión el primer instante posterior a la completa aplicación del agente quimioterapéutico sobre el perfustato. El perfustato se monitoriza mediante gasometrías arteriales y venosas seriadas para mantener un pH entre 7.2 y 7.3, lo cual se logra al añadirle entre 20 y 40 mEq de NaHCO₃ a dosis respuesta. Con el uso del intercambiador de calor se busca tener una temperatura homogénea del perfustato que produzca una hipertermia sobre el parénquima hepático entre los 39 y 40 °C.

La velocidad de infusión deberá ser superior a los 400 ml/min; la velocidad de infusión óptima suele ser entre los 600 y 800 ml/min, con una velocidad máxima de flujo permitida de hasta los 1,200 ml/min, pues se busca crear una presión interna sobre la línea arterial (dentro del circuito) entre los 110 y 200 mmHg. Cabe mencionar que la presión liberada a nivel de la arteria hepática es significativamente menor, por debajo de los 160 mmHg.

La velocidad de flujo para el *bypass* venovenoso safenoaxilar deberá ser aproximadamente de 1,800-2,000 ml/min.

Se recomienda mantener una uresis de 100 ml cada 15 min durante la perfusión hipertérmica; en algunos pacientes lábiles, la diuresis entre 50 y 75 ml cada 15 min puede ser aceptable. Además, la temperatura central del paciente deberá mantenerse debajo de los 39 °C.

Dado lo anterior, el tiempo total de perfusión deberá ser continuo durante 60 min, de ser posible, para el posterior lavado hepático mediante 1,500 ml de solución cristaloides (cloruro de sodio al 0.9% o Ringer lactato), seguidos de otros 1,500 ml de solución coloides (dextrano 40 o macrodex), los cuales se infunden de la misma manera que el perfusato sobre la arteria gastroduodenal.

Tras finalizar el procedimiento se procede a retirar las cánulas con la reparación vascular pertinente, restableciendo la circulación hepática a la circulación sistémica tras eliminar los puntos de clamp. Se comienza decanulando y ligando la arteria gastroduodenal; posteriormente se eliminan los puntos de oclusión al retirar el *clamp* situado en la vena cava inferior en su porción suprahepática y el *clamp* de la arteria hepática común, lo que permite restablecer el flujo arterial y venoso del hígado. Acto seguido, se procede a retirar la cánula situada en la vena cava inferior en su porción retrohepática con su subsecuente reparación mediante técnica de Carrel, restableciendo así el flujo venoso de la vena cava inferior. Se retira el *clamp* situado en la vena porta y posteriormente se procede al desmantelamiento del sistema de *bypass* venovenoso al retirar el catéter situado en la vena safena y ligándola. En este momento se procede a autotransfundir al paciente al pasar la sangre remanente dentro del circuito a través del catéter situado en la vena axilar izquierda. Al terminar dicho procedimiento se procede a decanular la vena axilar izquierda y a su reparación por técnica de Carrel.

Una vez terminada la correcta decanulación y reparación vascular pertinentes, se procede a revertir el estado de anticoagulación mediante el uso de sulfato de protamina y plasma fresco congelado. La aplicación del sulfato de protamina deberá ser lenta (durante unos 10 min), a una velocidad de infusión aproximada de ≤ 5 mg/min, correspondiendo a 1 mg de sulfato de protamina por cada 100 UI de heparina a neutralizar, si el tiempo transcurrido desde la administración de la heparina es < 15 min, y 0.5 mg por cada 100 UI si el tiempo transcurrido desde la administración de la heparina es > 30 min; con una dosis máxima de 50 mg de sulfato de protamina.

Se recomienda el empleo de uno o dos drenajes intraperitoneales con el fin de monitorizar cualquier sangrado del lecho quirúrgico.

SEGUIMIENTO

El paciente permaneció en la Unidad de Terapia Intensiva durante cinco días, sin complicaciones y con evolución satisfactoria. Se retiró el soporte mecánico ventilatorio al tercer día. A partir del quinto día presentó trombocitopenia, que remitió en el día 10, e hiperbilirrubinemia, que alcanzó sus valores máximos en el día 18, para luego descender (Tabla 1). Posteriormente el paciente presentó, a los 12 días, una dehiscencia parcial de la herida quirúrgica, siendo manejado de forma conservadora. A su egreso, el paciente presentó ascitis masiva que requirió de múltiples paracentesis, remitiendo gradualmente hasta cuatro meses después. Así mismo, presentó una hernia postincisional que requirió de plastia de pared con colocación de malla al sexto mes. Cabe mencionar que el paciente permaneció 10 meses sin necesidad de tratamiento sistémico, con enfermedad hepática estable documentada por TC (Fig. 3). Actualmente se ha documentado enfermedad metastásica pulmonar, para la cual se ha iniciado ya tratamiento sistémico. A pesar de ello, el paciente continúa libre de progresión hepática demostrable.

Tabla 1. Determinación de laboratorios por día de evolución

Día	Inmediato	1 ^{er} día	3 ^{er} día	5 ^o día	10 ^o día	18 ^o día
Hemoglobina (g/dl)	12.2	14.7	13	12.9	10.9	11.2
Leucocitos (miles/mm ³)	6.9	21.68	13.79	6.46	11.79	11.76
Glucosa (mg/dl)	135	148	100	89	86	94
Creatinina (mg/dl)	0.67	0.76	0.47	0.49	0.55	1.11
INR	1.51	1.81	1.56	1.15	1.3	1.65
Plaquetas (miles/mm ³)	110	117	37	65	226	215
Bilirrubinas totales (mg/dl)	1.65	2.09	2.72	3.18	2.4	4.64
Bilirrubina directa (mg/dl)	0.79	1.1	1.45	1.78	1.4	3.93
ALT (U/l)	681	962	5,331	2,230	345	20
AST (U/l)	1,049	1,448	–	611	41	39
DHL (U/l)	951	897	783	197	–	–
pH	7.25	7.31	7.37	7.4	–	–
Albúmina (g/dl)	2.4	2.7	2.2	2.3	2.4	2.4

INR: índice nacional de radio; ALT: alanino aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, DHL: deshidrogenasa láctica.

DISCUSIÓN

Alexander³⁴ reportó una media de supervivencia global de 17.4 meses, en 120 pacientes con enfermedad hepática metastásica no resecable por cáncer colorrectal tratados mediante perfusión hepática aislada, en un estudio secuencial prospectivo en el *National Cancer Institute* (NCI). Utilizó melfalán sólo en 69 pacientes, TNF- α y melfalán en 41 pacientes y sólo TNF- α en 10 pacientes; sin embargo, 46 pacientes recibieron tratamiento adicional mediante infusión arterial hepática con floxuridina. Hasta el 80% de los pacientes habían recibido tratamiento sistémico con quimioterapia previamente. Se documentó mortalidad relacionada con el tratamiento en cinco pacientes (4%), aunque tres de ellas sucedieron en un estudio previo en fase I cuyo objetivo principal era evaluar la dosis estándar de medicación. Se observó respuesta en 114 pacientes, dos de ellos con repuesta completa y 67 con respuesta parcial por imagen (59%); de los cuales 32 pacientes (65%), incluyendo a aquéllos en los que se registró respuesta completa, eran del grupo tratado con perfusión hepática aislada y tratamiento adicional mediante infusión arterial hepática con floxuridina, 33 pacientes (57%) del grupo

tratado con perfusión hepática aislada solamente y 4 pacientes más del grupo tratado únicamente con TNF- α durante la perfusión y sin tratamiento adicional. Se reportó una media de tiempo para la progresión hepática de siete meses. Los pacientes que recibieron tratamiento adicional mediante infusión arterial hepática con floxuridina tuvieron mayor tiempo hacia la progresión hepática (13 meses) que aquéllos que no recibieron tratamiento adicional (5.8 meses) y aquéllos en los que únicamente se usó TNF- α durante la perfusión (3 meses). La toxicidad más común reportada fue la elevación transitoria de transaminasas séricas y de bilirrubinas totales. Los factores independientes que se asociaron con una mejor respuesta fueron una dosis alta de melfalán (> 200 mg) y el uso de TNF- α . En el análisis multivariado, solamente el tratamiento adicional mediante infusión arterial hepática con floxuridina y una medición sérica preoperatoria de antígeno carcinoembrionario < 30 ng/ml fueron estadísticamente significativos en relación con una mejor supervivencia global.

De manera semejante, Van Iersel³⁵ reportó una media de supervivencia global de 24.8 meses y un porcentaje de respuesta parcial del 50%, en 105 pacientes con enfermedad hepática

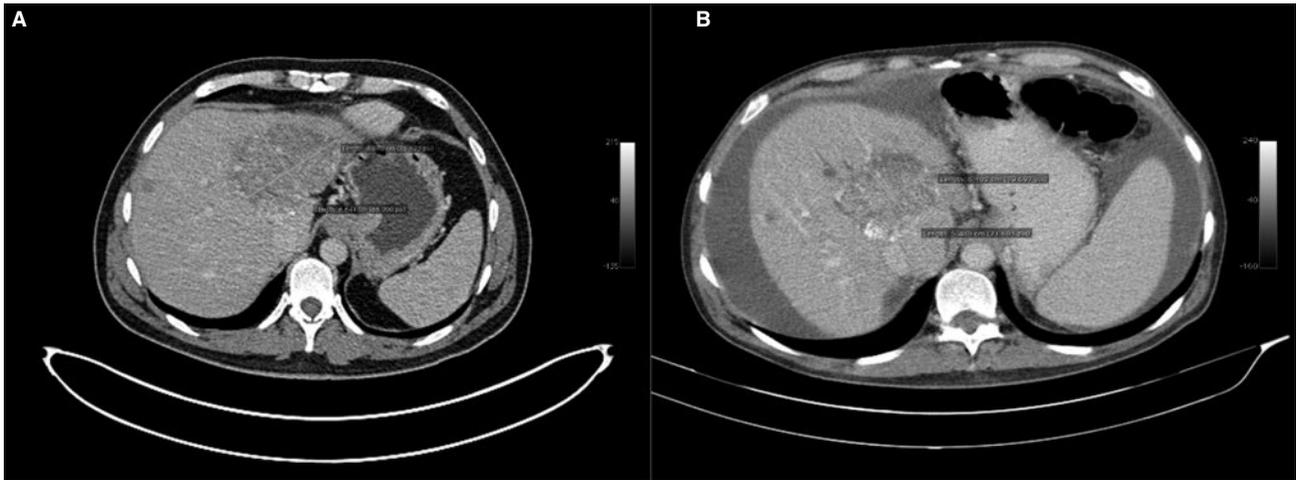


Figura 3. A: se muestra la estrecha relación de la lesión con la vía biliar, razón por la cual se determinó como no candidata de resección. **B:** podemos observar enfermedad estable a los ocho meses sin tratamiento sistémico después de la perfusión.

metastásica no resecable por cáncer colorrectal tratados mediante perfusión hepática aislada usando altas dosis de melfalán (200 mg), encontrando una morbilidad relacionada con el tratamiento semejante a la observada en el NCI³⁴. Se documentó una media de periodo libre de progresión hepática de 7.4 meses, mientras que la media en cuanto a la respuesta hepática fue de 11.4 meses. Observó además el uso de quimioterapia adyuvante como factor aislado, relacionado con el grado de respuesta y el periodo libre de progresión en el análisis multivariado. Cabe mencionar que, de manera aleatoria, utilizó la vena porta con y sin uso de la arteria gastroduodenal como sitio de entrada del circuito de perfusión, reportando en el análisis multivariado el uso de la vena porta como factor independiente relacionado con mayor porcentaje de complicaciones perioperatorias y una menor supervivencia global (posiblemente en relación directa con las complicaciones perioperatorias secundarias a su uso)³⁵.

Usando el mismo grupo de pacientes en un estudio de casos y controles, Van Iersel³⁶ comparó el tratamiento sistémico con quimioterapia y perfusión hepática aislada con melfalán, en pacientes con enfermedad hepática metastásica no resecable por cáncer colorrectal, sin encontrar diferen-

cias significativas entre ambos grupos. El grupo de quimioterapia sistémica consistió en pacientes enrolados previamente en el estudio de capecitabina, irinotecan y oxaliplatino (CAIRO) del grupo holandés para cáncer colorrectal. Se llevó a 111 pacientes a quimioterapia secuencial con capecitabina como primera línea seguida de irinotecan como segunda línea y capecitabina e irinotecan como tercera línea, o una combinación de capecitabina e irinotecan como primera línea, seguida de capecitabina y oxaliplatino como segunda línea. De los 99 pacientes tratados mediante perfusión hepática aislada, el 35% presentó alguna complicación perioperatoria y la mortalidad asociada al tratamiento reportada fue del 6%. En el grupo de quimioterapia sistémica se registró una morbilidad del 52% representada por toxicidades de grados III y IV, y una mortalidad asociada al tratamiento del 2%. El porcentaje de respuesta en el grupo llevado a perfusión hepática aislada fue del 47%, con una media para la progresión hepática de 7.3 meses. En el grupo tratado con quimioterapia, el porcentaje de respuesta a la primera línea fue del 37%, con una media para la progresión hepática de 7.9 meses. La supervivencia global reportada fue de 25 meses para el grupo llevado a perfusión hepática aislada frente a 21.7 meses para el grupo tratado mediante quimioterapia.

El papel de la perfusión hepática aislada en pacientes con enfermedad hepática metastásica no resecable por cáncer colorrectal que progresan a tratamiento sistémico con quimioterapia fue estudiado por Alexander³⁷ en 25 pacientes, que recibieron quimioterapia a base de 5-fluorouracilo como primera línea de tratamiento. En 22 de los casos se agregó irinotecan al tratamiento de primera línea, los cuales recibieron una segunda línea de tratamiento basada en irinotecan. El porcentaje de respuesta observado fue del 60% (1 paciente con respuesta completa y 14 más con respuesta parcial), con una media de duración de respuesta a nivel hepático de 12 meses. Se observó progresión sistémica en 13 pacientes (54%) a los cinco meses de haber terminado el tratamiento; la media de supervivencia global fue de 12 meses, con una supervivencia a dos años del 28%. Resultados favorables al compararlos con la segunda línea de tratamiento, en la que la respuesta observada fue < 25% y la media de supervivencia global fue < 15 meses.

Todos estos datos en conjunto parecen sugerir que el uso de la perfusión hepática aislada no ofrece mayor beneficio en cuanto a la supervivencia en comparación con el tratamiento sistémico con quimioterapia como primera línea de tratamiento, en pacientes con enfermedad hepática metastásica no resecable por cáncer colorrectal; sin embargo, su papel principal pudiese estar presente como segunda línea de tratamiento en aquellos casos selectos refractarios al tratamiento sistémico²⁸.

CONCLUSIONES

La perfusión hepática aislada es una terapia regional dirigida al tratamiento de las metástasis hepáticas no resecables de diversas etiologías, la cual puede ser utilizada en pacientes con enfermedad hepática metastásica no resecable por

cáncer colorrectal. Numerosos estudios han reportado respuestas locales superiores al 50-60% (80% si se considera enfermedad estable como criterio de respuesta), con respuesta radiológica completa hasta en el 5% de los casos reportados, y con porcentajes de morbilidad perioperatoria transitoria y mortalidad aceptables respecto a las diversas modalidades de tratamiento sistémico. Mientras que el tratamiento estándar continúa siendo el uso de quimioterapia sistémica, el papel de la perfusión hepática aislada pudiese estar presente durante la segunda línea de tratamiento en aquellos casos refractarios que progresan al tratamiento sistémico con quimioterapia de primera línea, y en cuyo caso, en pacientes bien seleccionados, pudiera mejorar la supervivencia a corto y mediano plazo en adición al tratamiento convencional con quimioterapia sistémica de segunda línea. Sin embargo, la comunidad médica continúa escéptica en cuanto al uso de la perfusión hepática aislada debido a la falta de estudios prospectivos que demuestren la mejora en la supervivencia en comparación con los tratamientos actuales y dada la complejidad de la técnica, cuya pericia necesaria requiere de un entrenamiento quirúrgico adecuado. Por todo ello es necesario plantearse la posibilidad de mejorar eventualmente la supervivencia y el periodo libre de progresión sin ofrecer un compromiso importante en cuanto a la morbilidad y mortalidad, en comparación con los tratamientos ya empleados.

AGRADECIMIENTOS

Cabe mencionar que el equipo quirúrgico presente en esta publicación tuvo un entrenamiento previo de seis meses aprendiendo y perfeccionando la técnica quirúrgica y anestésica en modelo porcino, directamente de la mano y supervisión de R. Alexander, a quien agradecemos sinceramente su ayuda y amistad brindada.

BIBLIOGRAFÍA

- Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93(4):465-74.
- Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, et al. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer*. 2011;103(1):21-30.
- Van Cutsem E, Bajetta E, Valle J, Köhne CH, Hecht JR, Moore M, et al. Randomized, placebo-controlled, phase III study of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without PTK787/ZK 222584 in patients with previously treated metastatic colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2004-10.
- Bidard F, Tournigand C, André T, Mabro M, Figer A, Cervantes A, et al. Efficacy of FOLFIRI-3 (irinotecan D1,D3 combined with LV5-FU) or other irinotecan-based regimens in oxaliplatin-pretreated metastatic colorectal cancer in the GERCOR OPTIMOX1 study. *Ann Oncol*. 2009;20(6):1042-7.
- Giantonio B, Catalano P, Meropol N, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-44.
- Rothenberg M, Cox J, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as secondline therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol*. 2008;19(10):1720-6.
- Gruber-Roh T, Naguib N, Eichler K, Ackermann H, Zangos S, Trojan J, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable systemic chemotherapy-refractory liver metastases from colorectal cancer: long-term results over a 10-year period. *Int J Cancer*. 2013;134(5):1225-31.
- Rosenbaum C, Verkooijen H, Lam MG, Smits ML, Koopman M, van Seeters T, et al. Radioembolization for treatment of salvage patients with colorectal cancer liver metastases: a systematic review. *J Nucl Med*. 2013;54(11):1890-5.
- Aigner KR. Isolated liver perfusion: 5-year-results. *Reg Cancer Treat*. 1988;1:11-20.
- De Brauw LM, Van de Velde CJH, Tjaden LR, De Bruijn EA, Bell AV, Hermans J, et al. In vivo isolated liver perfusion technique in a rat hepatic metastasis model: 5-fluorouracil concentrations in tumor tissue. *J Surg Res*. 1988;44(2):137-45.
- Marinelli A, Dijkstra FR, Van Dierendonck JH, Kuppen PJ, Cornelisse CJ, Van de Velde CJ. Effectiveness of isolated liver perfusion with mitomycin C in the treatment of liver tumor of rat colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1991;64(1):74-8.
- Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolated perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):50-62.
- Eggermont AMM, Schraffordt KH, Klausner JM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for limb salvage in 186 patients with locally advanced soft tissue extremity sarcomas. The cumulative multicenter European experience. *Ann Surg*. 1996;224(6):756-65.
- Alexander H, Bartlett DL, Libutti SK, Fraker D, Moser T, Rosenberg SA. Isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for unresectable cancers confined to the liver. *J Clin Oncol*. 1998;16(4):1479-89.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
- Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22(7):1209-14.
- Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg R, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9243-9.
- Masi G, Cupini S, Marucci L, Cerri E, Loupakis F, Allegrini G, et al. Treatment with 5-fluorouracil/folinic acid, oxaliplatin, and irinotecan enables surgical resection of metastases in patients with initially unresectable metastatic colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(1):58-65.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williams SK, et al. Randomized controlled trial of reduced-dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a North American Intergroup Trial. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3347-53.
- Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(4):337-45.
- Haller DG, Rothenberg ML, Wong AO, Koralewski PM, Miller WH Jr, Bodoky G, et al. Oxaliplatin plus irinotecan compared with irinotecan alone as second-line treatment after single-agent fluoropyrimidine therapy for metastatic colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(28):4544-50.
- Kemeny N, Garay CA, Gurtler J, Hochster H, Kennedy P, Benso A, et al. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4701-9.
- Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall J, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2059-69.
- Rothenberg ML. Current status of second-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2004;4(1):16-21.
- Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2040-8.
- Alexander HR, Bartlett DL, Libutti SK. Current status of isolated hepatic perfusion with or without tumor necrosis factor for the treatment of unresectable cancers confined to liver. *Oncologist*. 2000;5:416-24.
- Grover A, Alexander HR Jr. The past decade of experience with isolated hepatic perfusion. *Oncologist*. 2004;9(6):653-64.
- Reddy SK, Kesmodel SB, Alexander H Jr. Isolated hepatic perfusion for patients with liver metastases. *Ther Adv Med Oncol*. 2014;6(4):180-94.
- Facy O, Doussot A, Zinzindohoué F, Holl S, Rat P, Ortega Deballon P. Isolated hepatic perfusion: principles and results. *J Visc Surg*. 2014;151 Suppl 1:S25-32.
- Libutti SK, Bartlett DL, Fraker DL, Alexander HR. Technique and results of hyperthermic isolated hepatic perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for the treatment of unresectable hepatic malignancies. *J Am Coll Surg*. 2000;191(5):519-30.
- Sato T, Asanuma Y, Kusano T, Sasaki N, Shindo Y, Koyama K. Difference in hepatic tissue oxygenation between total vascular exclusion and inflow occlusion of the liver and the possible role of hepatic venous blood under liver ischemia. *Dig Surg*. 1998;15(1):15-20.
- Hiratsuka K, Kim YI, Nakashima K, Kawano K, Yoshida T, Kitano S. Tissue oxygen pressure during prolonged ischemia of the liver. *J Surg Res*. 2000;92(2):250-4.
- Lindner P, Fjalling M, Hafström L, Kierulff-Nielsen H, Mattsson J, Scherstén T, et al. Isolated hepatic perfusion with extracorporeal oxygenation using hyperthermia, tumor necrosis factor and melphalan. *Eur J Surg Oncol*. 1999;25(2):179-85.
- Alexander H Jr, Bartlett D, Libutti SK, Pingpank JF, Fraker DL, Royal R, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients undergoing isolated hepatic perfusion for unresectable liver metastases from colorectal center. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(7):1852-9.
- Van Iersel L, Gelderblom H, Vahrmeijer AL, Van Persijn van Meerten EL, Tijl FG, Putter H, et al. Isolated hepatic melphalan perfusion of colorectal liver metastases: outcome and prognostic factors in 154 patients. *Ann Oncol*. 2008;19(6):1127-34.
- Van Iersel L, Koopman M, Van de Velde C, Mol L, Van Persijn van Meerten EL, Hartgrink HH, et al. Management of isolated nonresectable liver metastases in colorectal cancer patients: a case-control study of isolated hepatic perfusion with melphalan versus systemic chemotherapy. *Ann Oncol*. 2010;21(8):1662-7.
- Alexander H Jr, Libutti S, Pingpank J, Bartlett DL, Helsabeck C, Beresneva T. Isolated hepatic perfusion for the treatment of patients with colorectal cancer liver metastases after irinotecan-based therapy. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(2):138-44.