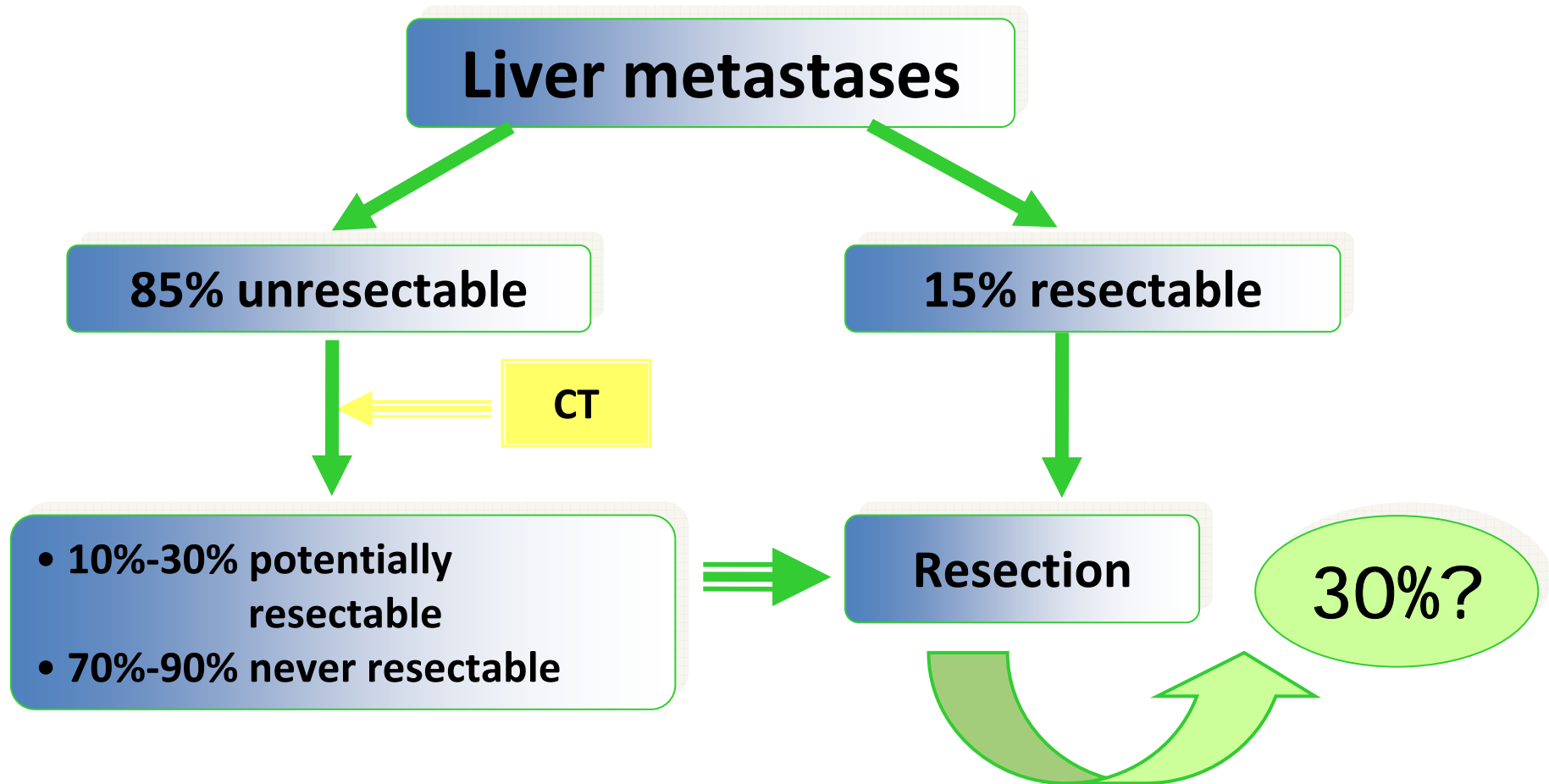


# ALTERNATIVAS PARA EL HIGADO METASTÁSICO IRRESECABLE DE ORIGEN COLO-RECTAL

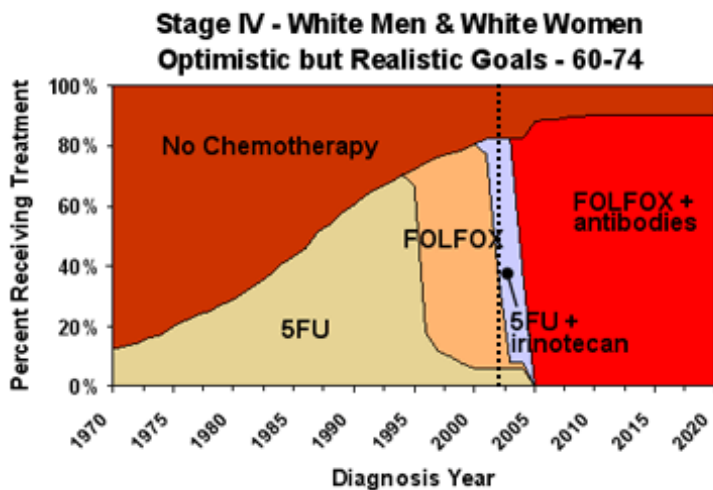
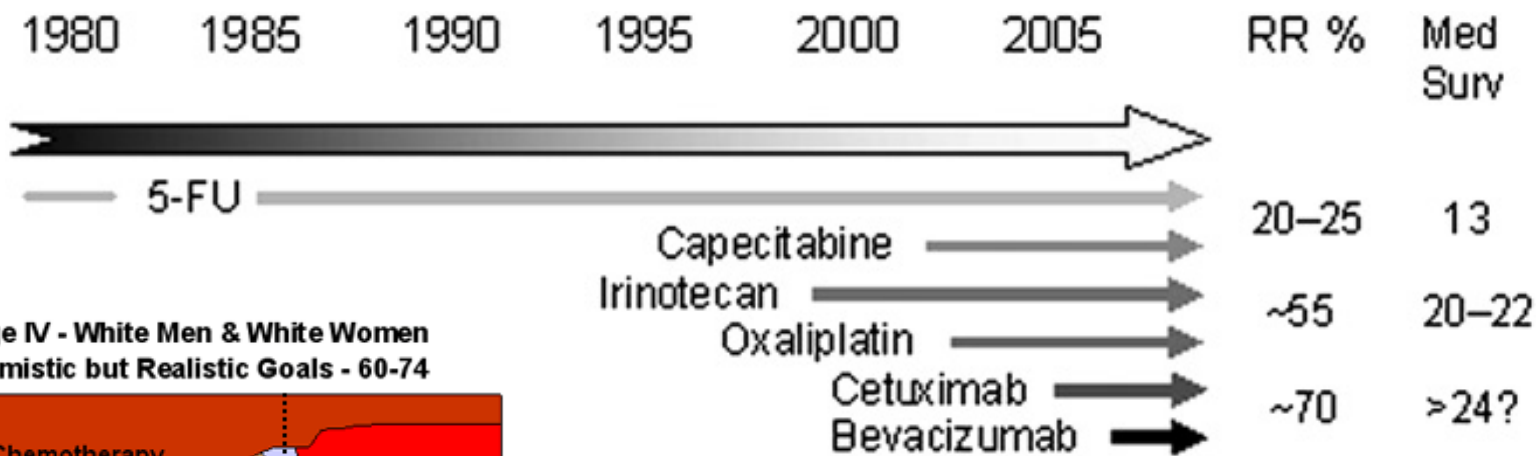
Dr. Joseba Rebollo Liceaga  
Oncología Médica  
Plataforma de Oncología



# Resectability in pts with CRC liver metastases – where are we now?



# EVOLUCIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER COLO-RECTAL



2ª línea → 8-12 meses supervivencia.

# **PROCEDIMIENTOS EN CANCER HEPÁTICO METASTASICO (CCR) NO RESECABLE**

## **ABLACIÓN TÉRMICA**

**ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA**

**ABLACIÓN POR MICROONDAS**

**ABLACIÓN POR LÁSER**

**ABLACIÓN POR ULTRASONIDOS (HIFU)**

**ABLACIÓN POR CRIOTERAPIA**

## **QUIMOTERAPIA REGIONAL**

**QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL**

**QUIMIO-EMBOLIZACIÓN**

## **TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN**

**EXTERNA (RADIOCIRUGÍA, SBRT)**

**INTERNA (RADIOEMBOLIZACIÓN – SIRT)**

## **PERFUSIÓN HEPÁTICA AISLADA**

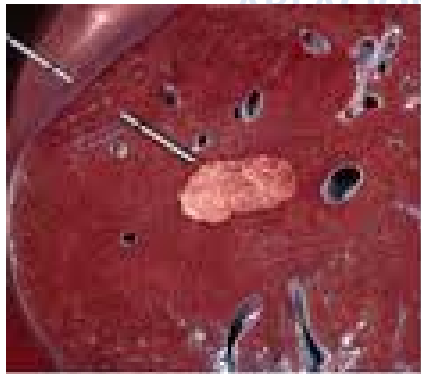
# PROCEDIMIENTOS EN CANCER HEPÁTICO METASTASICO (CCR) NO RESECABLE

## ABLACIÓN TÉRMICA

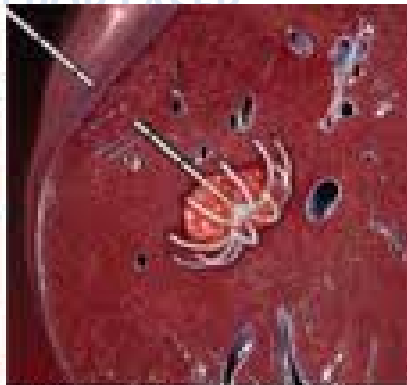
### ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

### ABLACIÓN POR MICROONDAS

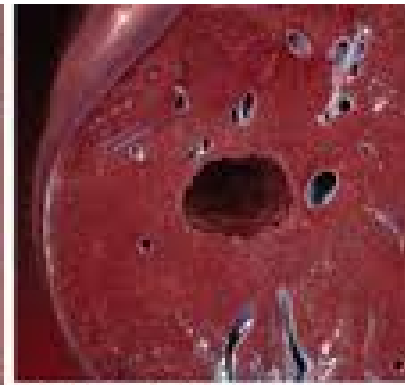
### ABLACIÓN POR LÁSER



The radiofrequency probe is inserted into the liver tumor.



The surgeon deploys electrodes from the probe which deliver radiofrequency energy. This high heat causes death of tumor cells.



Following the procedure, the tumor cells are destroyed and will eventually be replaced by scar tissue.

### EXTERNA (RADIOCIRUGIA, SBRT)

### INTERNA (RADIOMBOLIZACIÓN – SIRT)

### PERFUSIÓN

- Inducción de calor por corriente alterna
- Oscilaciones iónicas → 100°C.
- Limitaciones.

# PROCEDIMIENTOS EN CANCER HEPÁTICO METASTASICO (CCR) NO RESECABLE

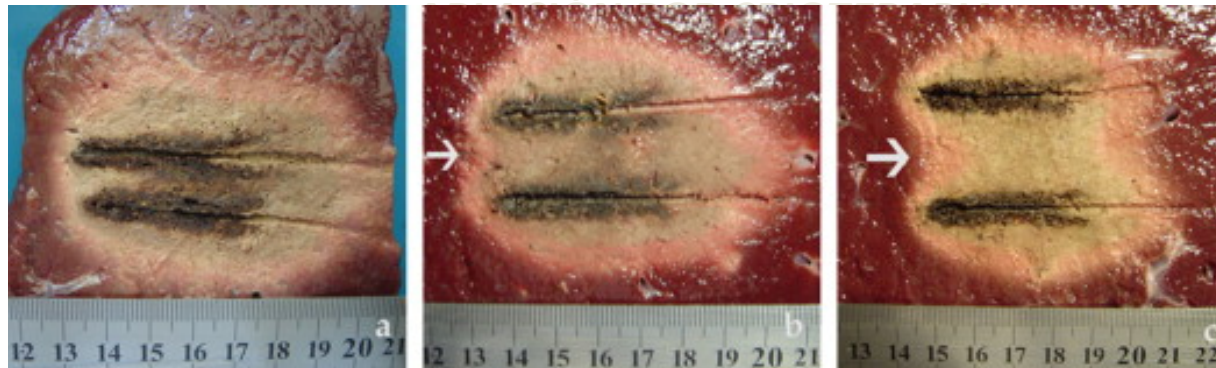
## ABLACIÓN TÉRMICA

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

**ABLACIÓN POR MICROONDAS**

ABLACIÓN POR LÁSER

ABLACIÓN POR ULTRASONIDOS (HIFU)



EXTERNA (RADIOCIRUGÍA, IMRT)

- Microondas de alta frecuencia (900 Hz)
- 70-90W → ablación 2 cm en 1 min.
- Mejor transmisión que la RFA.



# PROCEDIMIENTOS EN CANCER HEPÁTICO METASTASICO (CCR) NO RESECABLE

## ABLACIÓN TÉRMICA

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

ABLACIÓN POR MICROONDAS

**ABLACIÓN POR LÁSER**

ABLACIÓN POR ULTRASONIDOS (HIFU)

ABLACIÓN POR CRIOTERAPIA

## TÉCNICAS REGIONALES (ARTERIALES)

- Láser de baja potencia (5-40W).
- Requiere previa oclusión vascular hepática

## TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN

EXTERNA (RADIOCIRUGÍA, IMI)

INTERNA (RADIOMBOLIZACIÓN)

## PERFUSIÓN HEPÁTICA AISLADA



# PROCEDIMIENTOS EN CANCER HEPÁTICO METASTASICO (CCR) NO RESECABLE

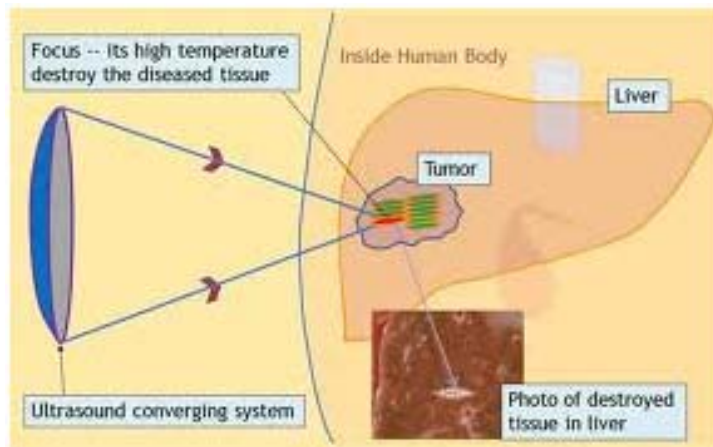
## ABLACIÓN TÉRMICA

ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

ABLACIÓN POR MICROONDAS

ABLACIÓN POR LÁSER

**ABLACIÓN POR ULTRASONIDOS (HIFU)**



- Ultrasonidos de alta frecuencia.
- Trasductor 30-40W/cm<sup>2</sup> → 60°C
- Extracorpóreo.
- Aire, hígado graso, cirrosis.



# PROCEDIMIENTOS EN CANCER HEPÁTICO METASTASICO (CCR) NO RESECABLE

## ABLACIÓN TÉRMICA

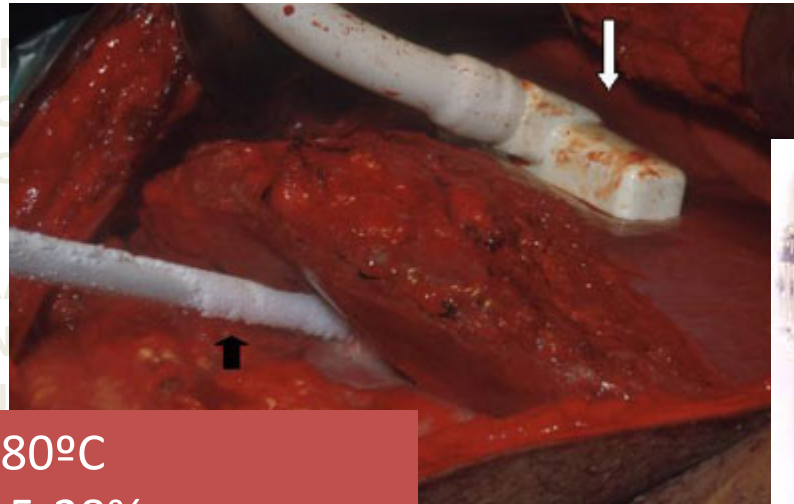
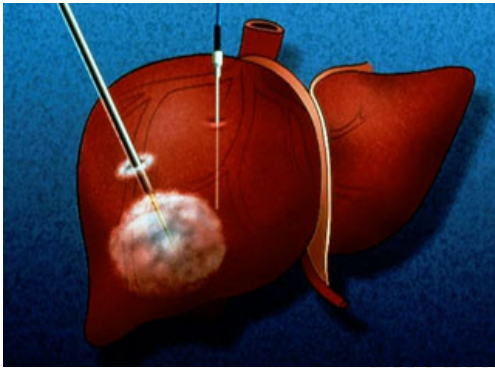
ABLACIÓN POR RADIOFRECUENCIA

ABLACIÓN POR MICROONDAS

ABLACIÓN POR LÁSER

ABLACIÓN POR ULTRASONIDOS (HIFU)

**ABLACIÓN POR CRIOTERAPIA**



-N<sub>2</sub> líquido/Argón → -180°C  
-"Hepatic ice-cracking" 5-28%.  
-"Crioshock" >35% volumen hepático.

# TÉCNICAS ABLATIVAS

75 estudios de 226 encontrados.

Técnica	Estudios	Rec. local	2a	3a	5a	Complic. mayores
Crioterapia	26	12%-39%	89%	37%	17%	12%-39%
Microondas	13	5%-13%	73%	30%	16%	3%-16%
Radiofrecuencia	36	10%-31%	85%	36%	24%	0%-33%

Cochrane 2012 → No hay información suficiente con RFA

# QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL HEPÁTICA

## CARACTERÍSTICAS

- El 95% del aporte sanguíneo a las metástasis es de origen arterial.
- El 75% del aporte a los hepatocitos proviene de vena porta.
- La concentración hepática de FUDR se incrementa 100-400 veces administrado por vía arterial comparado con la venosa. Efecto “primer paso”.
- Acceso femoral (temporal) o permanente (bomba implantable).
- Complicaciones (57%). No mortales:
  - Local (punción): sangrado, dolor.
  - Extrahepáticas: isquemia mesentérica, gastroduodenitis/úlceras, dolor.
  - Hepáticas: Trombosis arterial, colangitis esclerosante (FUDR).
- Inconvenientes:
  - Coste: procedimiento, materiales, hospitalización, morbilidad.
  - Malfuncionamiento de la bomba implantable.
  - Toxicidad hepática.
  - Recurrencias extrahepáticas: 40%-70%. Necesidad de quimioterapia sistémica.

# QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL HEPÁTICA

## EFICACIA

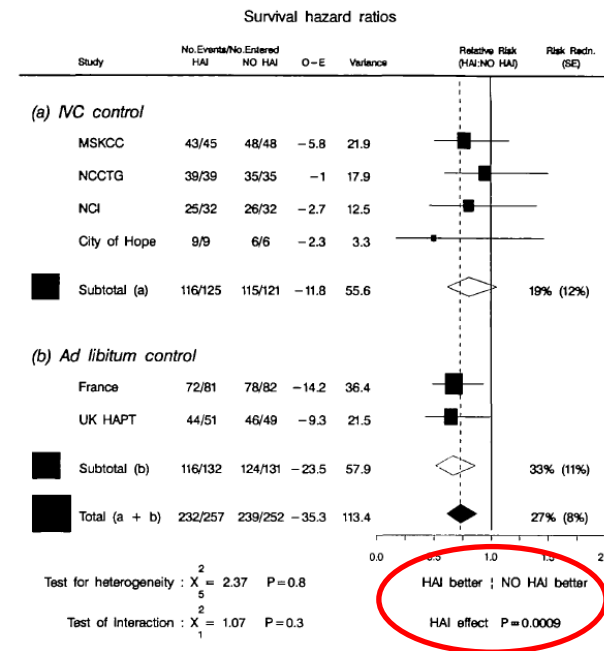
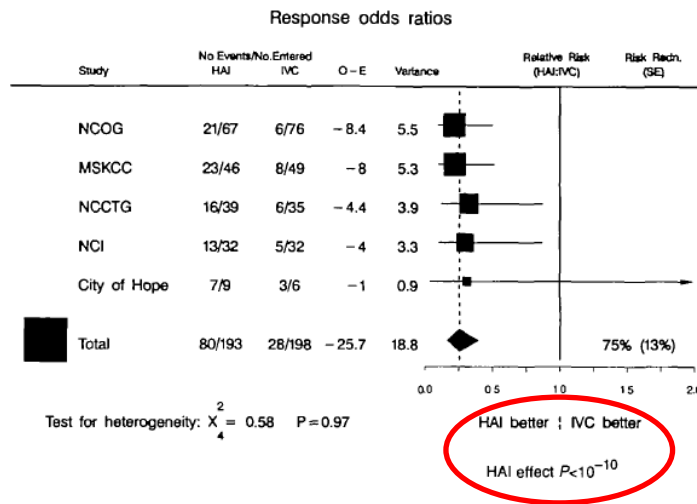
Tasa de respuestas (Fase II): 35%-83%. Dudoso impacto en supervivencia.

Estudios Fase III:

Respuestas: 41% vs 14%.

MSG (IA vs IV): 16 vs 12.2 (ns).

(en 3 estudios se permitió crossover)



# QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL HEPÁTICA

## EFICACIA

Ref. No	Author (year)	No. of Patients	Treatment	RR (%)	Resection rate (%)	Median survival (months)
26	Allen-Mersh (2000)	84	HAI FUDR + SYS 5-FU/LV vs. SYS alone	45 vs. 23	N/A	NR
27	Fallik (2003)	75	HAI pirarubicin SYS 5-FU/LV	34.4	NR	20
28	Mancini (2003)	123	HAI cisplatin SYS 5-FU	52	NR	18
37	Ducreux (2005)	26	HAI OXA SYS 5-FU/LV	64	17.8	27
29	Shimonov (2005)	23	HAI IRI SYS 5-FU/LV+CARBO	40	NR	N/A
30	Fiorentini (2006)	76	HAI 5-FU/LV + SYS 5-FU/ LV vs. HAI alone	47.5 vs.41.7	NR <sup>a</sup>	20 vs.14
31	Tsutsumi (2008)	16	HAI 5-FU/LV SYS UFT/LV	87.5	NR	22
32	Idelevich (2009)	21	HAI IRI+5-FU/LV SYS UFT/LV	65	NR	36
25	Kemeny (2009)	49	HAI FUDR/Dex SYS IRI+OXA	92 <sup>b</sup>	47	Chemo naive 51 Previously treated 35
33	Goere (2010)	87	HAI OXA + SYS 5-FU/LV	55	26	56% at 5 years

Ref. No	Author (year)	No. of Patients	1st line	2nd line	RR (%)	Resection rate (%)	Median survival (Months) for all patients
34	Kemeny (2001)	46	5-FU, IRI	HAI FUDR/Dex SYS IRI	74	8	17.2
35	Kemeny (2005)	36	5-FU, IRI	HAI FUDR/Dex SYS OXA+IRI; OXA+5-FU/LV	90	19.5	35.8
42	Gallagher (2007)	39	5-FU, OXA, IRI	HAI FUDR/Dex SYS IRI	44	18	20
38	Boige (2008)	44	5-FU, OXA, IRI	HAI OXA SYS 5-FU/LV	62	18	16

# QUIMIOEMBOLIZACION TRANSARTERIAL (TACE)

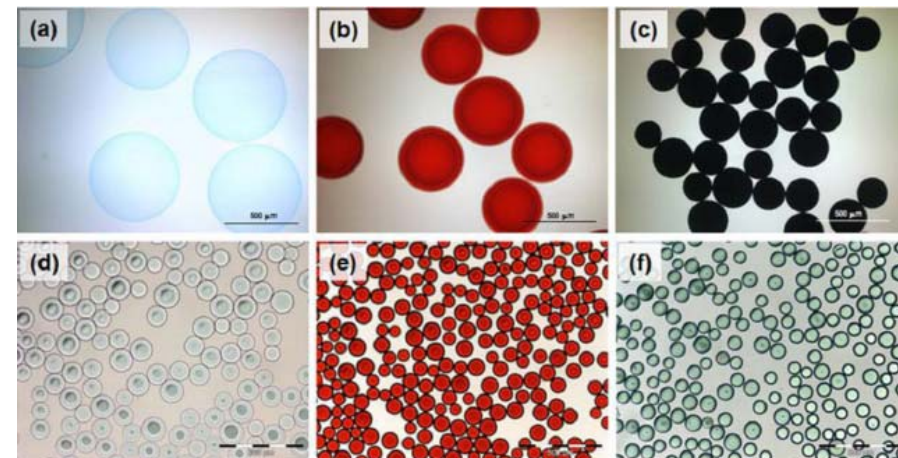
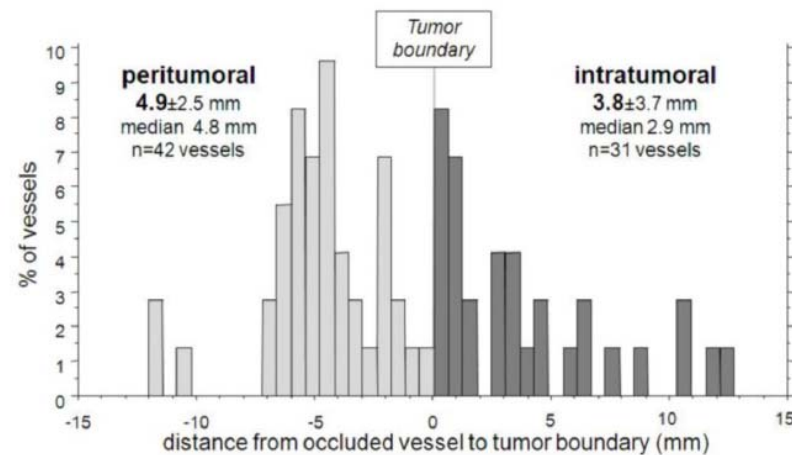
Infusión arterial de micropartículas cargadas de quimioterapia  
DEBDOX<sup>®</sup>, DEBIRI<sup>®</sup>

Doble efecto quimioterapia + embolización

Tamaño: 15-60  $\mu\text{m}$  y 100-250  $\mu\text{m}$ .

DEBIRI<sup>®</sup> 50 mg Irinotecan/ml DC-BEADS  $\rightarrow$  4 ml – 200 mg IRI.

Liberación máxima 30'-1hr, continúa hasta 8 hr.



# QUIMIOEMBOLIZACION TRANSARTERIAL (TACE)

## EFFECTOS SECUNDARIOS DEBIRI®

- Síndrome post-embolización 40-60%
- Hipertensión arterial <10%
- Otros (1%): neutropenia, diarreas.

# QUIMIOEMBOLIZACION TRANSARTERIAL (TACE)

## ACTIVIDAD DEBIRI®

Autores	Año	Ptes.	Rpta.	MSG	MSLP		
Eichler	2012	11	18%	--			
Martin	2011	55	50% (6m)	19m			¡Pretratados!
Aliberti	2011	82	78% (3m)	25m			
Martin	2012	10	80% (6m)	15.2m			
Vogl	2012	77	--	22.5m		2a	3a
Fiorentini	2012	74	--	22m	7m	56%,	34% DEBIRI®
				15m	4m	32%,	9% FOLFIRI
				p=0.03			
					p=0.006		



# QUIMIOEMBOLIZACION TRANSARTERIAL (TACE)

## CONCLUSIONES

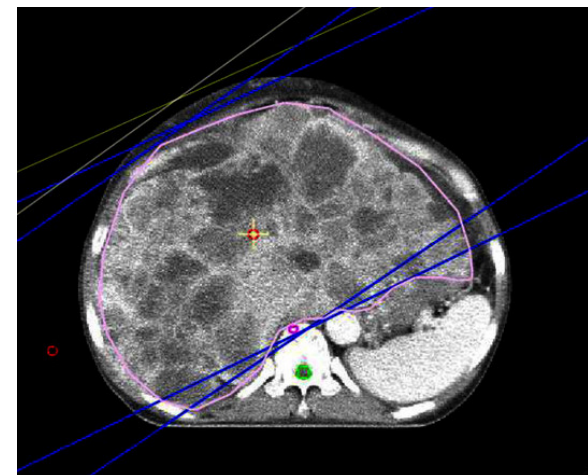
- ✓ TACE con DEBIRI<sup>®</sup>. Mayor toxicidad local, menor sistémica.
- ✓ MOS 15-25 meses (similar a la mejor quimioterapia).
- ✓ Mejor tolerado que la Quimioterapia sistémica.
- ✓ Tasa de conversión a resecable 20% (Bower, 2010).
- ✓ Lógica combinación con:
  - Técnicas ablativas.
  - Quimioterapia sistémica (FOLFOX±Cet)

# RADIOTERAPIA EXTERNA

- La radioterapia externa en el hígado está infrautilizada.
- Como técnica paliativa (irradiación hepática completa - WLRT):
  - 55% mejoría del dolor (109 ptes tratados). M dur: 13 sem.
  - 7%-34% desaparición de síntomas.
  - RTOG → 21-30 Gy en 7- 19 fx (d/fx baja)

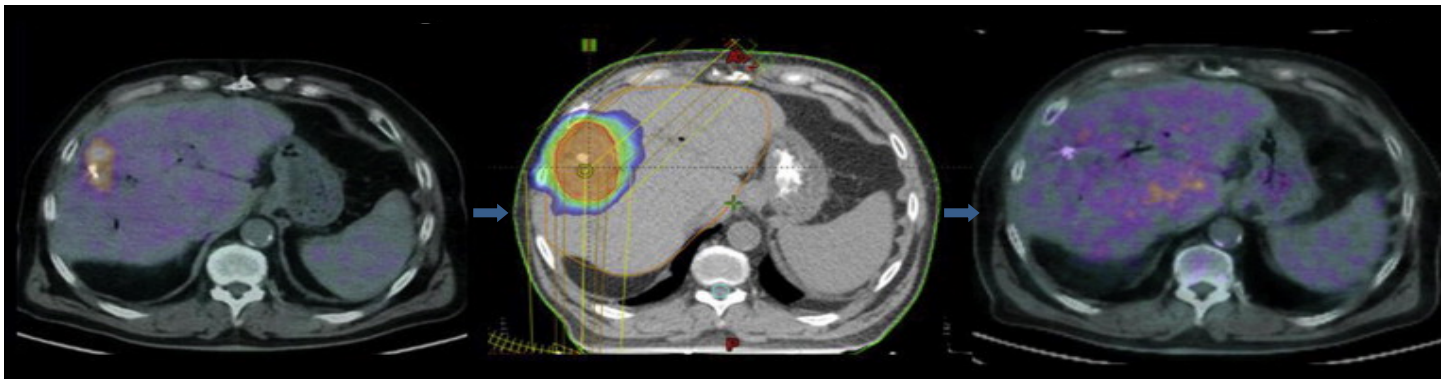
Leiben '87 → mejoría del dolor en el 80% de los pacientes.

- La toxicidad a considerar:
  - Enfermedad hepática radioinducida
    - Evitable <30Gy todo el hígado.
    - <35Gy 2/3 del hígado.
  - Toxicidad digestiva.



# SBRT. DEFINICIÓN.

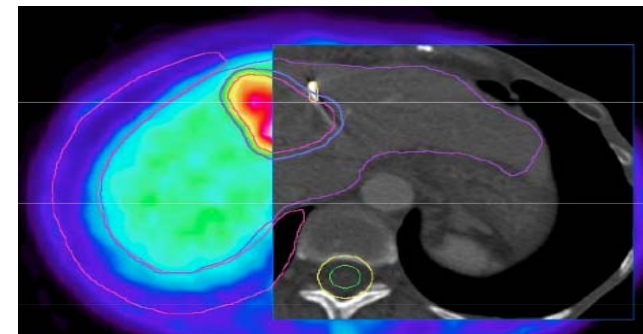
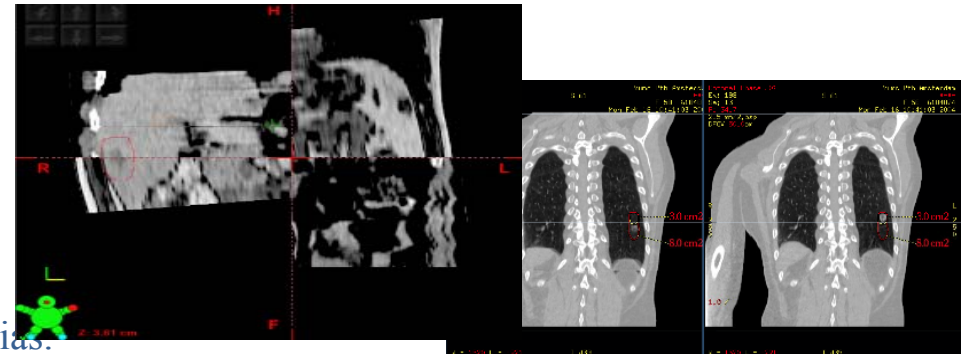
- **SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy)** es una forma de RT externa utilizada para administrar de forma muy precisa una dosis alta de irradiación en una o pocas fracciones.
- ► Para minimizar la toxicidad en los tejidos sanos circundantes es crítico obtener una máxima conformación de las dosis altas con una rápida caída de dosis fuera del PTV.
- ► Control máximo del posicionamiento del paciente, localización del tumor y control de los posibles movimientos.
- -Basado en la eficacia clínica de la radiocirugía estereotáxica en el tratamiento de lesiones cerebrales.
- -Radiobiológica: La administración de una alta dosis de irradiación en pocas fracciones ( $>3\text{Gy}/\text{fx}$ ) en un tiempo total de tratamiento relativamente corto consigue un efecto biológico más potente.



# SBRT. Requerimientos técnicos

- ▶ **Inmovilizadores**
  - Marco estereotáctico + sistema de vacío
  - Compresión abdominal

*¡ LO MÁS CONFORTABLE Y REPRODUCIBLE POSIBLE !!*
- ▶ **Localización del tumor**
  - Fusión o planificación con CT/MR/PET-CT
  - Marcadores internos
- ▶ **CT-4D**
  - Integración de los movimientos del tumor.
  - Adquisición de imágenes en 6-10\* fases respiratorias.
  - Cortes  $\leq 3\text{mm}$  en zona tumor y  $\geq$  resto.
- ▶ **Control del movimiento respiratorio**
  - Respiración libre (Free-breathing)
  - Respiración mantenida (Breath-hold)
  - Gating.
- ▶ **Planificación terapéutica**



# SBRT. EFICACIA.

## ESTUDIOS RETROSPECTIVOS

Primary author	No. of patients	Tumor volume	Type of mets	RT dose	Toxicity	Outcomes
Blomgren (34), 1995	14	3–260 mL	CRC (11) Anal canal (1) Kidney (1) Ovarian (1)	7.7–45 Gy (1–4 frx)	2 cases of hemorrhagic gastritis	50% response rate
Wada (44), 2004	5	NR	NR	45 Gy (3 frx)	No serious toxicity	2-yr LC, 71.2%
Wulf (36), 2006	44 (39 liver mets)	9–355 mL	CRC (23) Breast (11) Ovarian (4) Other (13)	30–37.5 Gy (3 frx) 26 Gy (1 frx)	No Grade 2–4 toxicity	1-yr LC, 92% 2-yr LC, 66% 1-yr OS, 72% 2-yr OS, 32%
Katz (40), 2007	69	0.6–12.5 cm (median, 2.7 cm)	CRC (20) Breast (16) Pancreas (9) Lung (5) Other (19)	30–55 Gy (5–15 frx)	No Grade 3/4 toxicity	10-mo LC, 76% 20-mo LC, 57% Median survival, 14.5 mo
van der Pool (42), 2010	20	0.7–6.2 cm (median, 2.3 cm)	CRC (20)	30–37.5 Gy (3 frx)	2 Grade 3 late liver enzyme changes 1 Grade 2 rib fracture	1-yr LC, 100% 2-yr LC, 74% Median survival, 34 mo

# SBRT. EFICACIA.

## ESTUDIOS PROSPECTIVOS

Primary author	Design	No. of patients with mets	Tumor volume	Type of mets	RT dose	Toxicity	Outcomes
Herfarth (32), 2004	Phase I-II	35	1-132 mL (median, 10 mL)	Not reported by patient	Dose escalation, 14-26 Gy (1 frx)	No significant toxicity reported	1-yr LC, 71% 18-mo LC, 67% 1-yr OS, 72%
Méndez Romero (30), 2006	Phase I-II (HCC and mets)	25 (17 liver mets)	1.1-322 mL (median, 22.2 mL)	CRC (14) Lung (1) Breast (1) Carcinoid (1)	30-37.5 Gy (3 frx)	2 Grade 3 liver toxicities	2-yr LC, 86% 2-yr OS, 62%
Hoyer (41), 2006	Phase II (CRC oligomets)	64 (44 liver mets)	1-8.8 cm (median, 3.5 cm)	CRC (44)	45 Gy (3 frx)	1 liver failure 2 severe late GI toxicities	2-yr LC, 79% (by tumor) and 64% (by patient)
Rusthoven (37), 2009	Phase I-II	47	0.75-97.98 mL (median, 14.93 mL)	CRC (15) Lung (10) Breast (4) Ovarian (3) Esophageal (3) HCC (2) Other (10)	Dose escalation, 36-60 Gy (3 frx)	No RILD Late Grade 3/4 <2%	1-yr LC, 95% 2-yr LC, 92% Median survival, 20.5 mo
Lee (33), 2009	Phase I-II	68	1.2-3,090 mL (median, 75.9 mL)	CRC (40) Breast (12) Gallbladder (4) Lung (2) Anal canal (2) Melanoma (2) Other (6)	Individualized dose, 27.7-60 Gy (6 frx)	No RILD 10% Grade 3/4 acute toxicity No Grade 3/4 late toxicity	1-yr LC, 71% Median survival, 17.6 mo
Ambrosino (39), 2009	Prospective cohort	27	20-165 mL (median, 69 mL)	CRC (11) Other (16)	25-60 Gy (3 frx)	No serious toxicity	Crude LC rate 74%
Goodman (35), 2010	Phase I (HCC and liver mets)	26 (19 liver mets)	0.8-146.6 mL (median, 32.6 mL)	CRC (6) Pancreatic (3) Gastric (2) Ovarian (2) Other (6)	Dose escalation, 18-30 Gy (1 frx)	No dose-limiting toxicity 4 cases of Grade 2 late toxicity (2 GI, 2 soft tissue/rib)	1-yr local failure, 23% 2-yr OS, 49% (mets only)

# Radioterapia Metabólica

## $^{90}\text{Y}$ -microesferas

### CLAVES

- Terapia regional mediante la administración de micropartículas radiactivas.
- Manejo seguro del procedimiento en manos de un equipo técnico y humano apropiados. Posibilidad de re-tratamiento (6-8 semanas).
- Posibilidad de combinación con quimioterapia sistémica (radiosensibilizantes).
- Actividad apreciada en ensayos clínicos tanto en primera línea como posteriores.
- La embolización hepática, la fibrosis del tejido hepático remanente, la hipertensión portal, son variables a tener en cuenta para un rescate quirúrgico posterior.

# Radioterapia Metabólica

## <sup>90</sup>Y-microesferas

- Valoración previa con Gammagrafía con MAA-Tc99. SHUNT A-V
- Radiación: beta puro 0.94 MeV, 2.5-10 mm (t<sub>1/2</sub>=64 h; 90% dosis en 11 días). No medidas de protección especiales.
- Tamaño partícula 20-60 micras.
- Toxicidad:
  - S. embólico hepático (50%).
  - Astenia (40%)
  - Enfermedad hepática radioinducida (<5%)
  - Gastritis, Pancreatitis, Colecistitis... 1%
  - Pneumonitis. No conocido desde el uso de MAA-Tc99.

Tumor Involvement in the Liver(%)	Recommended Activity(GBq)
>50	3
25-50	2.5
<25	2

Dose of SIR-Spheres (GBq) = (BSA – 0.2 ) + (% tumor involvement /100)

















