

**TRATAMIENTO MULTIMODAL DE LAS METÁSTASIS
HEPÁTICAS POTENCIALMENTE RESECABLES DE
CÁNCER COLORRECTAL**

**EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA
HEPATOBILIOPANCREÁTICA DEL HCUV**

(HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID)



Universidad de Valladolid

TRABAJO DE FIN DE GRADO

MEDICINA

CURSO 2023/2024

ALUMNO: DIEGO ABRIL SANTA EUFEMIA

TUTOR: DR. MARIO MONTES MANRIQUE



RESUMEN

El hígado es el sitio de diseminación metastásica más frecuente del cáncer colorrectal, y la cirugía es la única opción curativa. Este trabajo incluye a 34 casos del HCUV que recibieron quimioterapia previa a la resección. Es observacional, retrospectivo, descriptivo y analítico. Se han estudiado las variables edad, localización del tumor primario, CEA preoperatorio, ganglios afectados en la resección, estado mutacional de RAS, carga tumoral, márgenes quirúrgicos y diseminación extrahepática de la enfermedad.

Los resultados oncológicos son similares a los presentados por grupos internacionales. Se ha observado que, a menor edad, los pacientes tienen una menor supervivencia libre de enfermedad, hallazgo que se mantiene al estratificarlos según su edad mediana. No se ha visto relación estadísticamente significativa entre el resto de los factores y la supervivencia.

Palabras clave: Metástasis hepáticas, cáncer colorrectal, resección, factores de riesgo, supervivencia general (SG), supervivencia libre de enfermedad (SLE)

ABSTRACT

The most common site of metastatic spread of colorectal cancer is the liver, and surgery is the only curative option. This work includes 34 HCUV cases that received chemotherapy prior to resection. It is an observational, retrospective, descriptive and analytical study. The variables were age, location of the primary tumor, preoperative CEA, lymph nodes affected at resection, RAS mutational status, tumor burden, surgical margins, and extrahepatic spread of the disease.

The oncological results are similar to those obtained by international groups. It has been observed that, at a younger age, patients have a lower disease-free survival, a finding the same result when stratifying them according to their median age. No statistically significant relationship has been seen between other factors and survival.

Keywords: *Liver metastases, colorectal cancer, resection, risk factors, overall survival (OS), disease-free survival (DFS)*

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL.....	2
2.1. Epidemiología del cáncer colorrectal.....	2
2.2. Etiología	2
2.3. Factores de riesgo.....	3
2.4. Clínica	3
2.5. Diagnóstico.....	4
2.6. Tratamiento	4
Evaluación preoperatoria	4
Selección de los pacientes.....	5
Quimioterapia neoadyuvante	7
Metástasis resecables.....	9
Metástasis irresecables.....	13
2.7. Pronóstico	16
3. MATERIAL Y MÉTODOS	17
3.1. Objetivo	17
3.2. Diseño de investigación.....	17
3.3. Población y selección de la muestra	17
3.4. Recogida de datos y elección de variables de interés.....	18
3.5. Análisis de datos	18
3.6. Ética	18
4. ESTUDIOS PREVIOS.....	19
4.1. Resultados de SG y SLE.....	19
4.2. Factores pronósticos	20
5. RESULTADOS	22
5.1. Estadística descriptiva.....	22
5.2. Análisis univariante.....	23
5.3. Análisis de supervivencia	24
6. DISCUSIÓN	25
6.1. Comparativa con los estudios previos	25
6.2. Puntos fuertes del análisis.....	28

6.3. Puntos débiles	28
7. CONCLUSIÓN	29
8. CONFLICTOS	30
9. BIBLIOGRAFÍA	31
• ANEXO	41
1. Contenido teórico	41
2. Resultados del análisis estadístico	50
• PÓSTER	56

1. INTRODUCCIÓN

Según la SEOM, cada año se diagnostican en España más de 40.000 nuevos casos de cáncer colorrectal (CCR), lo que lo convierte en el segundo más frecuente tanto en hombres como en mujeres, con una incidencia mayor en los primeros. Ocupa también la segunda posición en mortalidad —15.000 defunciones al año— y en prevalencia —277.000 casos diagnosticados— (1).

Aproximadamente el 20% de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico, lo que se considera un cáncer en estadio IV. Además, la mitad podrían desarrollarlas en algún momento de su evolución. El órgano donde se extiende la enfermedad con mayor frecuencia es el hígado, pero hasta en dos tercios se diseminará a otros lugares, especialmente al pulmón (2).

La resección quirúrgica de las metástasis es la opción con mayores posibilidades de curación y la que otorga mayor supervivencia a largo plazo, por lo que se considera de elección cuando es posible realizarla (3). Los candidatos a resección hepática curativa suponen solo 2 de cada 10 pacientes en estadio IV, aunque esta proporción está aumentando gracias a la quimioterapia de conversión y a unos criterios quirúrgicos más ambiciosos. La supervivencia global a cinco años en este grupo se ha duplicado desde la década de 1990, pasando del 30 al 60%. Desgraciadamente, hasta en 6 de cada 10 enfermos el cáncer recurrirá, siendo de nuevo el hígado el órgano afectado con más frecuencia.

La gran mayoría de pacientes —en torno a un 80%— no son candidatos a resección, ya sea por su estado de salud, la extensión tumoral, la multifocalidad o por un futuro remanente hepático insuficiente. Las opciones de tratamiento actuales son la quimioterapia sistémica paliativa y alternativamente terapias locoregionales como la ablación tumoral. La supervivencia global (SG) se estima en el grupo en torno al 11%, y solo el 2% tiene una supervivencia libre de enfermedad (SLE) duradera (4).

Teniendo en cuenta todos estos datos sobre la epidemiología y el tratamiento de la enfermedad, podemos asegurar que una de las claves para mejorar la supervivencia es poder incluir a más pacientes en el grupo de candidatos a cirugía. Actualmente, el porcentaje de catalogados inicialmente como irreseccables que logran acceder a la resección tras quimioterapia neoadyuvante o terapias locales es de algo más del 7%, según una revisión sistemática de 30 ensayos en 2022 (5). Por tanto, es de gran interés el estudio de nuestra población para determinar las variables que se asocian a mayor SG y SLE para mejorar la selección de los pacientes.

2. METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

2.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo más diagnosticado en España, tras el de próstata en hombres y el de mama en mujeres. En mortalidad ocupa también el segundo lugar tras pulmón y mama, respectivamente. Repite posición en prevalencia, siguiendo a próstata en varones y de nuevo a mama en mujeres, ya que son tumores con menor mortalidad (1). A su vez, las metástasis son el tumor maligno más frecuente en el hígado (6).

Desde hace varias décadas se ha producido un aumento en el número absoluto de casos de CCR diagnosticados, que se ha atribuido a varios factores: el aumento de la población total, el envejecimiento de esta, la exposición a factores de riesgo y la detección precoz gracias a la implementación de programas de cribado (1). El éxito de estos programas —que constituyen una forma de prevención secundaria— se basa en que, aunque aumentan el número de casos incidentes, conducen a una disminución de los diagnósticos de enfermedad avanzada o metastásica.

En los últimos años la mortalidad ha descendido ligeramente, gracias a la detección precoz y a la mejora en los tratamientos. En cuanto a la SG a cinco años, la observada —que incluye causas de muertes externas al cáncer— es del 56% en hombres y del 59% en mujeres cuando el tumor primario es de colon. En caso de que sea de recto es del 53 y 58%, respectivamente. La neta es mayor del 60 % en todos los casos (1). En el caso de pacientes con cáncer colorrectal que ya ha producido metástasis hepáticas, el principal determinante de SG es la extensión de estas (7).

2.2. ETIOLOGÍA

El CCR es una proliferación de células del epitelio en la parte final del tubo digestivo. Comienza formando pólipos adenomatosos, que pueden expandirse hacia la luz intestinal en mayor o menor grado, según sean pediculados o sésiles.

Estas masas son benignas generalmente, pero en algunos casos sufren una transformación maligna en un cáncer in situ. Las mutaciones que provocan el crecimiento sin control pueden ser esporádicas —favorecidas por factores de riesgo— o hereditarias. Desde el epitelio intestinal, el cáncer puede propagarse por dos vías (7): haciendo metástasis en los ganglios linfáticos regionales y alcanzando la circulación sistémica a través de los vasos linfáticos centrales, o a través del drenaje venoso portal, desde donde llegan al hígado.

2.3. FACTORES DE RIESGO

Los siguientes factores aumentan el riesgo de padecer cáncer colorrectal: edad avanzada, raza negra, antecedentes de pólipos o CCR, enfermedad inflamatoria intestinal (EEI), dieta con bajo contenido de fibra y alto de grasas y carnes rojas (8), sedentarismo, obesidad, diabetes mellitus, hábitos tóxicos: alcohol y tabaco, antecedentes familiares de cáncer de colon —especialmente un familiar de primer o segundo grado menor de 55 años, o de múltiples de mayor edad— (9) y síndromes hereditarios: poliposis adenomatosa familiar (PAF), síndrome de Lynch y otros (10).

En cuanto al riesgo de que la enfermedad se extienda al hígado, son factores pronósticos la localización derecha del primario —de ciego a ángulo esplénico—, un estadio T4 y la presencia de afectación de ganglios linfáticos (N+). También se cree que hay asociación con la edad menor de 60 años y el sexo femenino (11).

2.4. CLÍNICA

Depende de la localización del tumor primario y del tamaño que alcance. Por lo general, los pólipos son asintomáticos inicialmente. Según crecen y van ocupando la luz intestinal pueden generar (12):

- **En el colon derecho:** Dolor abdominal y síndrome anémico. Las masas alcanzan mayor tamaño sin causar obstrucción o cambios en el hábito intestinal al ser el contenido más líquido a este nivel. Tienden a ulcerarse y sangrar sin modificar el aspecto de las heces.
- **En el colon izquierdo:** Al ser más densas las heces, el tumor puede generar síntomas obstructivos como dolor de tipo cólico, distensión y náuseas. En algunos casos se produce perforación intestinal y cambios en el hábito defecatorio, tanto estreñimiento como diarrea.
- **En el recto:** Cuanto más baja sea la lesión más evidente será la rectorragia. Pueden producir tenesmo rectal y disminución del diámetro de las heces. La anemia es menos frecuente.

Todos pueden cursar con síndrome constitucional, astenia, pérdida de peso involuntaria y anemia ferropénica. Su presencia en pacientes de riesgo obliga a descartar la enfermedad.

Es frecuente que cuando los síntomas del tumor primario son notorios la enfermedad ya esté diseminada. Las metástasis hepáticas pueden dar síntomas y signos específicos como hepatomegalia, dolor abdominal, náuseas, e ictericia y picor cutáneo si produce compresión biliar. Si cursan con hipertensión portal, edema y ascitis (13).

2.5. DIAGNÓSTICO

El tumor primario puede sospecharse por ser sintomático o por un resultado positivo en una prueba de cribado como la sangre oculta en heces. En ambos casos, el siguiente paso es realizar una colonoscopia con biopsia para descartar una masa en el colon (12).

Si se halla enfermedad maligna, es necesario un estudio de ampliación para buscar si se ha diseminado a otros órganos. Generalmente consiste en una tomografía axial computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis. También se pueden utilizar la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía de emisión de positrones (PET). La biopsia se reserva para casos en los que el diagnóstico es dudoso o cuando no se va a realizar la resección y es necesario disponer de información histológica para planificar el tratamiento.

Es frecuente encontrar alteraciones analíticas, como anemia de perfil ferropénico, aumento de GOT/GPT y la presencia de marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA 19.9 (14).

En función del momento del diagnóstico respecto al tumor primario, las metástasis hepáticas se clasifican en sincrónicas —hasta 12 meses después—, o metacrónicas, cuando aparecen con posterioridad.

2.6. TRATAMIENTO

La resección de las metástasis hepáticas es el tratamiento de elección en los pacientes candidatos a ella, ya que es el único potencialmente curativo y el que ofrece mayor supervivencia a largo plazo (7). [ANEXO. FIGURA 1]

2.6.1. EVALUACIÓN PREOPERATORIA

Además de un diagnóstico temprano y un estadiaje correcto, para obtener unos buenos resultados perioperatorios y a largo plazo es necesario realizar una adecuada selección de pacientes candidatos a resección hepática.

Los factores determinantes para la selección, que se explicarán en 2.6.2, dependen del estado de salud del paciente, de la biología del tumor y de la posibilidad de realizar una resección completa con un remanente hepático adecuado. Para valorarlos, son imprescindibles una detallada anamnesis y exploración física, determinaciones analíticas, estudios de genética y pruebas de imagen.

La utilidad de las imágenes radica en conocer la extensión intra y extrahepática de la enfermedad y planificar la cirugía. La RMN con contraste de ácido gadolínico e imágenes

ponderadas por difusión tiene mayor sensibilidad que la TAC helicoidal de alta resolución con contraste yodado, especialmente para detectar metástasis menores a 1 cm y diseminación extrahepática en la superficie serosa del hígado, peritoneo y porta hepática (15). También presenta mejor relación contraste-ruido en hígados grasos.

La PET-TAC con fluorodesoxiglucosa (FDG) podría evitar resecciones inútiles en pacientes cuya diseminación tumoral no es detectable radiológicamente, pero los estudios al respecto son contradictorios (16), (17).

La laparoscopia diagnóstica se reserva para la carcinomatosis peritoneal no concluyente en pruebas de imagen previas, o cuando hay una alta sospecha de enfermedad irresecable.

2.6.2. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Con los datos obtenidos en el proceso diagnóstico podemos calcular distintas escalas pronósticas que clasifican a los pacientes en grupos de riesgo. En nuestro medio la más utilizada es la de Fong (18), aunque en los últimos años se ha extendido el uso de GAME (19). [ANEXO. TABLA 1 Y 2] Son útiles para apoyar decisiones clínicas, como la conveniencia de la cirugía o la necesidad de quimioterapia neoadyuvante (20), (21).

La información que aportan debe integrarse con el estado general del paciente y con la posibilidad de realizar una resección exitosa para tomar la decisión de tratar quirúrgicamente las metástasis.

- **Factores del paciente:**

La resección hepática es una cirugía agresiva que supone un gran estrés fisiológico, por lo que tener comorbilidades importantes podría contraindicar la intervención. Hay que valorar especialmente la presencia de enfermedades cardiorrespiratorias graves o patología hepática subyacente, en la que será necesario aumentar el volumen residual de hígado tras la cirugía (22). La edad, por sí sola, no constituye un impedimento en ausencia de otros factores de riesgo (23).

Contraindican la intervención de forma absoluta las hepatopatías que limiten la capacidad sintética o depurativa del hígado tras la operación, así como un remanente hepático futuro menor al 40% en hígados cirróticos (24) y menor al 30% si existe toxicidad tras quimioterapia previa a la intervención (25).

Para hígados sanos se ha establecido el remanente hepático adecuado en un 20%, o bien en una relación entre el volumen tras la resección en cc y el peso en Kg mayor o igual a 0,5 (26).

Evaluación del riesgo perioperatorio

Ningún sistema para la estratificación del riesgo quirúrgico ha sido ampliamente validado. Una revisión de 587 pacientes sometidos a resección hepática concluyó que la puntuación de Child-Pugh y ASA eran mejores predictores de morbilidad y mortalidad que la puntuación MELD. La puntuación ASA fue el único predictor significativo de mortalidad a 30 días, mientras que la puntuación ASA y el índice de comorbilidad de Charlson fueron los únicos predictores significativos de morbilidad (27).

- **Factores tumorales:**

El origen embriológico tiene de gran importancia, puesto que los pacientes cuyo tumor primario se sitúa en el colon derecho parecen tener menos respuesta a la quimioterapia y peor supervivencia general, independientemente del estado de RAS y de la resecabilidad de las metástasis (28).

La biología del tumor es determinante tanto en la recurrencia como en la supervivencia. La vía RAS transmite señales extracelulares al núcleo para regular la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. [ANEXO. FIGURA 2] Mutaciones en las proteínas que la forman, que les hacen funcionar como oncogenes, provocan que esté activada constantemente. Esto genera una multiplicación desmedida de las células y la resistencia a terapias contra el receptor EGFR (7).

- **Mutación en RAS:** Presente en aproximadamente un 40% de los pacientes. Puede afectar a KRAS, NRAS y/o HRAS. Se asocia a mal pronóstico debido a que los pacientes que la poseen suelen tener menos márgenes libres en las resecciones, más recurrencias —especialmente en el pulmón— y menos supervivencia global (29).

Mientras que la mutación del exón 3 parece asociarse a agresividad, la del exón 4 lo hace a metástasis grandes y solitarias con menor recurrencia que en no mutados (wildtype) (30).

- **Mutación en BRAF:** Su incidencia es menor que las anteriores, pues se halla en menos del 10% de los casos. Afectan a un nivel inferior de la misma vía de señalización.

La mutación más frecuente es V600E (clase I), que se asocia con peor SG y SLE que los pacientes con mutación en RAS y los wildtype (31). Las demás clases de mutaciones afectan a otros codones y parecen no tener tan mal pronóstico (32).

Tumores MSI-H (*microsatellite instability-high cancer*): Los tumores con alto grado de inestabilidad de microsatélites se deben a mutaciones en genes reparadores del ADN (MMR, *mismatch repair*), principalmente MLH1, MSH2 y MSH6. Afecta a un porcentaje bajo de pacientes, que pueden beneficiarse de inmunoterapia (33).

Otras alteraciones genómicas: La más frecuente es la mutación de TP53, que no empeora la supervivencia cuando aparece aislada pero sí cuando se asocia a mutación en RAS y BRAF (34). Entre un 3 y un 5% sobreexpresan HER2 y otros tienen sobreactivado el receptor de tropomiosina quinasa (TRK).

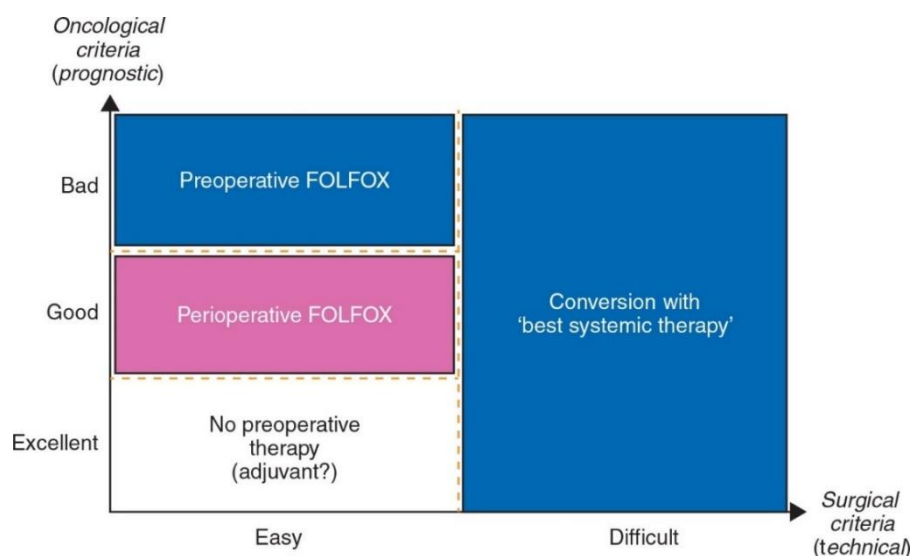
Debido a la agresividad que confieren es poco frecuente que los tumores que las presentan sean susceptibles de resección. Sin embargo, su presencia en un tumor resecable no contraindica la intervención.

- **Factores anatómicos:**

Actualmente se definen como metástasis resecables todos los tumores que se pueden extirpar en su totalidad dejando un remanente hepático residual funcional (35). Este enfoque supone un cambio respecto a pautas anteriores, en las que se fijaban límites según la cantidad de lesiones, su tamaño y los márgenes previstos.

Un factor anatómico predictor de supervivencia es el Tumor Burden Score (TBS), que valora tanto el tamaño como el número de metástasis (36).

La presencia de enfermedad extrahepática, generalmente en el pulmón, no es una contraindicación para la cirugía, siempre que sea posible la resección completa tanto de las metástasis intra como de las extrahepáticas (37).



Este gráfico integra el riesgo oncológico del paciente (GAME, FONG) con la posibilidad anatómica de resección, para tomar decisiones clínicas. (112)

2.6.3. QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

La quimioterapia neoadyuvante es la que se administra antes de la resección. En el caso de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tiene dos posibles indicaciones:

- Evaluación de la historia natural del tumor: En tumores resecables desde el inicio, con categoría de alto riesgo según las escalas de GAME o FONG y particularmente en los sincrónicos, la progresión de la enfermedad mientras se recibe quimioterapia denota tener tumores biológicamente agresivos que no se beneficiarían de la resección (38).
- Terapia de conversión: La quimioterapia tiene el potencial de convertir la enfermedad irresecable en resecable. Esto sucede con una frecuencia variable entre series, pero generalmente baja (39).

No se han definido criterios de selección para recibir neoadyuvancia, ni un régimen farmacológico específico para los tumores resecables desde el inicio con riesgo bajo o intermedio. Esta posibilidad debe decidirse individualmente en cada paciente.

Para evaluar la respuesta de las metástasis a los citotóxicos se utilizan criterios de imagen estandarizados como RECIST (40). [ANEXO. TABLA 3] No parecen ser válidos para agentes como el bevacizumab, que actúa con un mecanismo de acción citostático (41), ni para la inmunoterapia. Este seguimiento deberá realizarse cada dos meses (42).

La respuesta completa a la quimioterapia neoadyuvante, que supone la desaparición total de las lesiones, es infrecuente —17% según un estudio de 2006 (43)—. Para poder localizarlas durante la cirugía puede ser necesaria la colocación de un marcador fiduciario, especialmente en las lesiones menores a 2 cm de diámetro, a más de 1 cm de profundidad en el parénquima o fuera del campo de resección propuesto (44).

Hay que tener en cuenta que la quimioterapia puede provocar un deterioro de la función hepática de cara a calcular el volumen remanente tras la resección. Se considera que debe ser mayor del 30% inicial en hígados que han sufrido cambios con la neoadyuvancia (25). De forma general se indican cuatro ciclos de quimioterapia (16 semanas) como máximo antes de la cirugía. Los regímenes más habituales son:

- En pacientes RAS/BRAF wildtype: FOLFOXIRI (en pacientes que puedan tolerarlo), FOLFOX o FOLFIRI (45). No se recomienda terapia anti VEGF (antiangiogénicos como bevacizumab) (46). Salvo si el tumor primario se encuentra en el colon derecho, es válido FOLFOX o FOLFIRI + anti EGFR (cetuximab o panitumumab) (47), (48).
- En pacientes con mutación en RAS o BRAF: FOLFOXIRI + bevacizumab, ya que son refractarios a fármacos anti EGFR. Si existe contraindicación a bevacizumab, FOLFOXIRI solo (49).

- En pacientes con mutación de BRAF, pero RAS wildtype: Encorafenib + anti EGFR (50).
- En pacientes con enfermedad metacrónica que ya fueron tratados con FOLFOX: FOLFIRI +/- anti EGFR, dependiendo de su estado mutacional.
- En caso de tumores MSI-H: Inmunoterapia con pembrolizumab o nivolumab +/- ipilimumab (51). Es necesario realizar un seguimiento estrecho de los pacientes, ya que hasta en un tercio de los tratados con pembrolizumab hubo progresión de la enfermedad (33). [ANEXO. FIGURA 3]

Como efectos adversos, se han descrito esteatohepatitis por irinotecán (52), lesión vascular e hipertensión portal no cirrótica (hiperplasia regenerativa nodular) por oxaliplatino y fluorouracilo (53), y neuropatía sensorial y síndrome de obstrucción sinusoidal por oxaliplatino (54).

Hay datos contradictorios sobre si bevacizumab compromete la cicatrización de heridas, la regeneración hepática y aumenta el riesgo de fenómenos trombóticos. Además, su efecto solo supone una ligera mejoría de la supervivencia. Si se pauta, conviene espaciarlo al menos 4-6 semanas de la intervención (55).

2.6.4. METÁSTASIS HEPÁTICAS RESECABLES

Como se ha indicado desde el inicio, el tratamiento de elección de las metástasis resecables es la intervención quirúrgica, al ser el único potencialmente curativo. El enfoque debe ser multidisciplinario y multimodal, pudiendo incluir quimioterapia, radioterapia y cirugía para eliminar tanto las metástasis como el tumor primario.

La quimioterapia suele ser postoperatoria (adyuvante) para evitar la disminución en la función hepática que puede generar la neoadyuvancia. Esta última sólo está indicada cuando facilite la cirugía o en pacientes de alto riesgo en los que se quiera evaluar la agresividad tumoral (56). El régimen neoadyuvante será como se describe en 2.6.3 y limitado a 4 meses. La intervención se realizará lo antes posible.

Optimización médica antes de la cirugía

Los pacientes deben ser evaluados para detectar ictericia, ascitis, alteraciones de la hemostasia, anomalías hidroelectrolíticas, encefalopatía o disfunción renal. En caso de no contraindicar la resección según los criterios de selección abordados en 2.6.2, deberán ser tratadas antes de realizarla (57).

Si el paciente padece sarcopenia o desnutrición, se puede hacer un aporte de calorías totales equivalente a 1,3 veces el gasto energético en reposo, y entre 1,2 a 1,5 g de proteínas por Kg al día (58).

Resección de metástasis sincrónicas

Hay distintos enfoques validados para tratar las metástasis cuando no se diagnostican más de 12 meses después que el tumor primario. La decisión deberá individualizarse en función del paciente y de la experiencia del centro, pero dependerá fundamentalmente de la gravedad de los síntomas y de la carga de enfermedad.

Las diferencias de resultados entre cada técnica son difíciles de evaluar debido a la influencia de la enfermedad en la elección de esta.

- **Resección por etapas:**

- **Enfoque clásico:** primero el tumor primario. Indicado cuando existen síntomas de la masa en el colon. Después de su eliminación se inicia la quimioterapia sistémica, y si la enfermedad no progresa, se lleva a cabo la resección hepática.

Como se indica en 2.6.3, es una forma de evitar cirugías que no van a suponer un beneficio para el paciente (38).

- **Enfoque inverso:** primero las metástasis hepáticas. Es el más frecuente en la actualidad. Se inicia con la administración de quimioterapia neoadyuvante y a continuación se realiza la resección de las metástasis. Posteriormente, y tras un corto periodo de recuperación, se realiza el tratamiento del tumor primario.

De esta forma, se reduce el riesgo tanto de progresión de las metástasis como de toxicidad hepática por la quimioterapia, sin aumentar el riesgo de extensión del primario (59).

- **Resección simultánea:** el tumor primario y las metástasis en la misma operación. Es de elección en pacientes con lesión primaria en localización favorable y metástasis hepáticas limitadas (60).

Primero se extirpan de las metástasis, intentando reducir la exanguinación al mínimo posible manteniendo una presión venosa reducida.

Posteriormente se reseca el tumor primario, y se termina volviendo a examinar el hígado para confirmar la ausencia de fugas biliares y la correcta hemostasia. En caso de complicaciones intraoperatorias se pospone la cirugía del colon.

- **Tumor primario rectal:** Para los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas cuyo tumor primario es de recto, el tratamiento suele ser multidisciplinario y multimodal. Incluye quimioterapia, radioterapia, cirugía y a veces técnicas de terapia locorregional.

No existe un enfoque estándar y las decisiones deberán individualizarse, pero suele utilizarse el inverso.

Resección de metástasis metacrónicas

Al desarrollarse después de que se haya eliminado el tumor primario su tratamiento quirúrgico no difiere al de las lesiones hepáticas primarias.

Resección de metástasis bilobares extensas

La resección hepática se puede lograr en este grupo de pacientes, previamente irresecables, con la ayuda de una estrategia terapéutica de enfoque multimodal. El beneficio en la SG parece comparable al obtenido con la resección hepática primaria, superior al 40% a los 5 años (61). [ANEXO. FIGURA 4]

En la primera etapa se elimina la carga tumoral del futuro hemihígado remanente. A continuación, se realiza una embolización de la vena porta o de la arteria hepática que nutren al tejido contralateral, con el fin de producir la hipertrofia del parénquima a preservar. Si esta es adecuada, la segunda etapa de la intervención se puede realizar entre 4-10 semanas después de la embolización. De esta forma, se consigue abordar la resección del segmento embolizado con un riesgo menor de insuficiencia hepática postoperatoria.

Desafortunadamente, hasta en una cuarta parte de los pacientes la enfermedad progresa y no se logra completar la resección (62).

Técnicas quirúrgicas

La cirugía de resección de las metástasis hepáticas comienza con el acceso a la cavidad abdominal, que puede realizarse por laparotomía o laparoscopia (63). [ANEXO. FIGURAS 5 Y 6]

Posteriormente debe hacerse el control vascular de la arteria hepática y la vena porta, generalmente de forma individual. Se tiende a mantener una presión venosa central (PVC) baja, entre 0 y 2 mmHg, para minimizar la pérdida hemática. Si la resección es importante, se asociará una colecistectomía.

Cuando se completa la resección y se comprueba la hemostasia se procede al cierre de la pared abdominal y de la piel de manera estándar. No suele ser necesario colocar drenaje.

Las complicaciones más frecuentes son el sangrado, fístula biliar, derrame pleural y neumonía, ascitis, complicaciones trombóticas e insuficiencia hepática (64). Se pueden clasificar según el sistema de Clavien (65) [ANEXO. TABLA 4]. La morbilidad se sitúa en torno al 40% y la mortalidad perioperatoria es de entre el 1 y el 3% en centros de alto volumen de pacientes (66).

- **Resección preservadora del parénquima versus resección anatómica:** La primera se basa en extirpar sólo la masa tumoral, mientras que en la segunda se elimina todo el segmento hepático afectado.
Ninguna de las dos técnicas se ha asociado a menor tasa de margen positivo, supervivencia o recurrencia, pero la segmentaria presentó una mayor tasa de insuficiencia hepática postquirúrgica. Por esta razón, en la actualidad se tiende a realizar cirugías preservadoras (67). Además, consigue mejores resultados en los pacientes reintervenidos por recidiva tumoral (68).
- **Margen amplio versus margen estrecho:** Es un campo en discusión. La resección con margen negativo (R0) sigue considerándose de elección y clave para la SG (69). Un metaanálisis demostró un incremento en esta cuando se dejaban márgenes mayores de 1 cm (70). Sin embargo, otros estudios consideran que la SG es independiente del margen de resección, y que la diferencia en los resultados se debe a la agresividad del tumor (71). Debe ofrecerse la resección siempre que se prevea un borde libre de al menos 1 mm (72).
Las mutaciones en RAS, propias de tumores más agresivos biológicamente, son predictores independientes de recurrencia y supervivencia. Hay estudios que indican que aumentar el margen en tumores mutados no supone ningún beneficio (73), mientras que otros apuntan a que pueden mejorar los resultados con resecciones segmentarias (74).
- **Resección abierta versus mínimamente invasiva:** Durante la última década se ha ido imponiendo la segunda técnica, especialmente en los centros con más experiencia. Hasta el 70% de los pacientes son candidatos a ella (75). Cuando la selección es correcta, la resección mínimamente invasiva ofrece ventajas en los tiempos de hospitalización, calidad de vida y reincorporación a las actividades diarias, sin ser inferior desde el punto de vista oncológico (76).

Cuidado postoperatorio

El tratamiento con quimioterapia adyuvante es muy variable y depende de cada escenario clínico. Ningún régimen ha demostrado aumentar la supervivencia global ni disminuir la recidiva (77). La NCCN (Red Nacional Integral del Cáncer de los Estados Unidos) recomienda hacer este seguimiento (78):

- CEA cada 3 a 6 meses los 2 primeros años, luego cada 6 meses hasta 3-5 años después.
- TAC tóraco-abdomino-pélvico cada 3-6 meses durante 2 años, luego cada 6-12 meses hasta completar 5 años.
- Colonoscopia en el primer año y en el tercero, y luego cada 5 años. En caso de encontrarse adenomas avanzados, se debe realizar anualmente.

Recidiva tumoral

Según un estudio de 2009 (79) la enfermedad recurrirá hasta en el 57% de los pacientes, con una mediana de SLE de 16,3 meses. El sitio más frecuente de recidiva fue el hígado, y en aproximadamente la mitad de los casos hubo diseminación extrahepática aislada o concomitante. Son factores predictores de recurrencia un tamaño tumoral mayor de 5 cm y los márgenes positivos en la resección (R1) (80).

La cirugía por recidiva es factible, pero requiere de nuevo de una cuidadosa selección de los candidatos. En caso de que sea posible, los pacientes sometidos a una nueva cirugía por metástasis tienen patrones similares de morbimortalidad perioperatoria y SLE (79).

2.6.5. METÁSTASIS HEPÁTICAS IRRESECABLES

Hasta el 80% de las metástasis hepáticas de CCR no son resecables en el momento del diagnóstico. Tan solo algunos pacientes se beneficiarán de terapia de conversión para poder extirpar las masas o de tratamientos locales no quirúrgicos para su control.

Terapia de conversión

Como se expuso en el apartado de quimioterapia neoadyuvante, 2.6.3, el porcentaje de pacientes en los que se logra una respuesta suficiente se encuentra tan solo entre el 12 y el 33%, según varios estudios [ANEXO. TABLA 5]. En una revisión sistemática de 30 ensayos clínicos la mediana fue del 7,3% (5). La tasa de SG a 5 años de los que llegar a operarse es equiparable a la de los pacientes con metástasis inicialmente resecables, con resultados claramente superiores a los que solo reciben quimioterapia paliativa.

Tratamiento local no quirúrgico

Las diferentes técnicas de tratamiento local no quirúrgico, o terapia locorregional, son una alternativa a la quimioterapia sistémica en pacientes con metástasis aisladas que no son candidatos a resección, generalmente por su ubicación crítica o deterioro del estado de salud. Otra indicación es la refractariedad a la quimioterapia sistémica.

Hasta el momento no han demostrado superioridad a la resección en ningún estudio, ni alternativamente ni de forma complementaria (81). Tampoco hay ensayos clínicos aleatorizados ni estudios modernos que comparen su eficacia con la de los regímenes de quimioterapia sistémica actual, ni sola ni en combinación con estas.

Por tanto, para tomar decisiones clínicas debe valorarse a los pacientes individualmente, así como la experiencia del centro en realizarlas (56).

- **Ablación por radiofrecuencia (RFA) o microondas (MWA).** De elección por su seguridad y resultados. La RFA está especialmente indicada cuando hay menos de 3 tumores de menos de 3 cm cada uno, y alejados de estructuras vasculares que disipen el calor (82). Para este último supuesto se recomienda la MWA, (83). Ambas pueden realizarse por cirugía abierta, laparoscópica o percutánea, sin que existan evidencias de cuál es el mejor acceso.

Su tecnología se basa en inducir la necrosis coagulativa del tumor y los dispositivos modernos solo alcanzan una superficie de unos 4 cm, por lo que en lesiones mayores aumenta mucho el porcentaje de recidivas (84).

La complicación más grave es el daño a vísceras anejas o al diafragma y la trombosis portal. Entre el 30 y el 40% de los pacientes pueden sufrir síndrome postablación, que cursa con febrícula, malestar general, escalofríos, dolor y náuseas. Aparece en torno a tres días después y suele autolimitarse (85).

La respuesta puede evaluarse un mes después con imagen en TAC o RMN con contraste, según los criterios RECIST (40), pero el mejor indicador de éxito es el tiempo hasta la reaparición de la enfermedad en cualquier localización. También es indicador de buen pronóstico el descenso del CEA (86).

- **Radioterapia SBRT (*Stereotactic Body Radiotherapy*).** Alternativa a la ablación según la experiencia del centro. Como desventaja, requiere varias sesiones mientras que la ablación se realiza en una. Puede ser preferible sobre la RFA cuando las metástasis se sitúan cerca de vasos.
- **Quimioterapia regional por arteria hepática, HAIC (*Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy*).** Solo se realiza en centros experimentados y cuando no es posible la ablación o la radioterapia. Se fundamenta en que las lesiones mayores de 5 cm reciben la mayor parte de su aporte por la circulación arterial, mientras que el parénquima lo hace principalmente por la circulación portal. Logra concentraciones más altas en el sitio del tumor y menos efectos sistémicos (87).

Todavía no hay ensayos clínicos que hayan demostrado la superioridad de esta técnica respecto a la quimioterapia sistémica actual, solo revisiones con resultados poco válidos (88).

Para enfermedad resistente a la quimioterapia:

Radioembolización o radioterapia interna selectiva, SIRT (*Selective Internal Radiotherapy*). Consiste en la administración de isótopos radiactivos como itrio-90 en microesferas de vidrio, que llegan selectivamente al tumor a través de la arteria hepática.

Está indicada en el supuesto de que la carga tumoral se halle principalmente en el hígado y el paciente tenga una esperanza de vida mayor de tres meses (89).

Los ensayos clínicos recomiendan no asociarla a quimioterapia sistémica con oxaliplatino por el aumento de efectos adversos sin mejora de la supervivencia (56).

- **Quimioembolización transarterial, TACE** (*Transarterial Chemoembolization*). Es un procedimiento en el que se administran sustancias como el lipiodol para bloquear el flujo de sangre que nutre al tumor. Puede combinarse con la HAIC. Parece ser superior a administrar nuevas líneas de quimioterapia sistémica tras el fracaso de al menos dos regímenes distintos. (90).

Regímenes de tratamiento paliativo

En caso de que no se pueda realizar una resección o esta no resulte beneficiosa, como ocurre en la mayor parte de los pacientes, se pauta quimioterapia sistémica. Sus objetivos son aumentar la SG y mantener la calidad de vida durante el mayor tiempo posible.

En asintomáticos no es necesario llegar a la remisión para considerar el tratamiento exitoso, solo se exige retrasar la progresión tumoral (91). Para valorarla se han propuesto nuevos criterios, como duración del control y tiempo hasta el fracaso de la estrategia, que son más adecuados en la terapia paliativa que la SLE (92).

Los agentes disponibles son quimioterápicos, antiangiogénicos, terapias moleculares dirigidas e inhibidores de puntos de control inmunológico. Las últimas se basan en exponer al paciente a todos los agentes activos en vez de a diferentes secuencias o líneas de tratamiento (93). Incluye fases de inducción, mantenimiento y reinducciones más agresivas, donde se pueden reutilizar agentes administrados con anterioridad.

La terapia inicial se selecciona según la condición física y las comorbilidades del paciente, el estado mutacional RAS y BRAF, la presencia de inestabilidad de microsatélites y la ubicación del tumor primario [ANEXO. FIGURA 7].

Se recomienda comenzar el tratamiento en el momento del diagnóstico, sin esperar a que la enfermedad sea sintomática (94). En los pacientes con buen estado funcional y alta carga tumoral puede estar indicada una terapia intensiva combinando tres fármacos (FOLFOXIRI). Para los frágiles, son válidos regímenes como FOLFOX en dosis reducida. Con el fin de mitigar la toxicidad, especialmente la neurológica por oxaliplatino, puede valorarse un régimen intermitente de quimioterapia en vez de uno continuo. Esto no puede aplicarse a pacientes con enfermedad voluminosa o en progresión.

Tras la inducción se pautan fármacos de mantenimiento o bien se cambia a otro régimen diferente si se objetiva progresión de la enfermedad.

La evaluación de la respuesta se realiza con análisis seriados del CEA cada 1 a 3 meses e imágenes radiológicas cada 8 a 12 semanas, siguiendo los criterios RECIST.

2.7. PRONÓSTICO

La tasa de SG a 5 años en los pacientes en los que se ha realizado una resección hepática de metástasis se encuentra entre el 24 y el 58% según las series, siendo superior en los casos en los que no hay enfermedad extrahepática. Esto supone una mejora respecto a los estudios de hace unas décadas, en los que la supervivencia se estimaba en torno al 30% (95).

Desgraciadamente, la resección solo es posible en un 20% de los diagnosticados de metástasis hepáticas de CCR. La tasa de SG a 5 años en los que recibieron regímenes de quimioterapia paliativa modernos son inferiores al 11%. La respuesta duradera (no tener evidencia de enfermedad hasta la última visita de seguimiento, con una mediana de 10,3 años) fue solo del 2% de pacientes en un estudio de 2011 (4).

Aun así, la mediana de supervivencia ha aumentado desde los 6 a 12 meses de las antiguas terapias con 5-fluorouracilo hasta los 30 con los nuevos regímenes de oxaliplatino e irinotecán (7).

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. OBJETIVO

En este Trabajo de Fin de Grado (TFG) se pretende analizar una cohorte de pacientes del HCUV operados de metástasis hepáticas de CCR que recibieron quimioterapia neoadyuvante por motivos oncológicos o por irresecabilidad inicial. Se compararán los resultados de SG y SLE con los de las investigaciones más recientes para determinar posibles diferencias y factores de riesgo, y de esta forma ampliar la información existente en la materia.

Para alcanzar este propósito, se han definido los siguientes objetivos específicos:

- Definir las características de la población de pacientes.
- Identificar los factores que afectan a la SG y la SLE.
- Comparar los resultados obtenidos con los datos que aporta la literatura científica actual.

3.2. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Este TFG se ha planteado como un trabajo de investigación en forma de revisión de casos clínicos. Se trata de un estudio observacional, retrospectivo simple, descriptivo y analítico, realizado sobre un grupo de sujetos que comparten el haber recibido quimioterapia neoadyuvante antes de la resección hepática.

3.3. POBLACIÓN Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Constituyen la población los pacientes intervenidos quirúrgicamente de metástasis hepáticas de CCR tras recibir quimioterapia en el Área de Salud Valladolid Este.

Para el estudio, se ha seleccionado una muestra de 34 pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) con estas características. Se trata de todos los casos de resección hepática post quimioterapia entre el 9 de diciembre de 2013 y el 16 de abril de 2020.

Al elegir este lapso temporal, se analizarán pacientes que ya han sido sometidos a regímenes con fármacos modernos, y al haber pasado varios años desde las últimas intervenciones, podrá valorarse la supervivencia de forma más fiable.

3.4. RECOGIDA DE DATOS Y ELECCIÓN DE VARIABLES DE INTERÉS

La recogida de información se ha llevado a cabo mediante la revisión de la base de datos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del HCUV y la consulta de historias clínicas e informes previos de los casos pertenecientes a la muestra. No se ha realizado ningún tipo de intervención sobre los pacientes.

Las variables a estudio se escogieron de entre las consideradas de interés tras la revisión de la literatura previa sobre factores pronósticos de SG y SLE. Son las siguientes:

- Edad del paciente al diagnóstico del tumor primario
- Localización del tumor primario
- CEA preoperatorio del tumor primario
- Ganglios afectados en la resección del tumor primario
- Estado mutacional de RAS
- Tamaño de la metástasis hepática más grande
- Número de metástasis hepáticas
- Tumor Burden Score (TBS)
- Márgenes tras la resección de las metástasis hepáticas
- Diseminación extrahepática de la enfermedad

3.5. ANÁLISIS DE DATOS

La información de las variables se ha analizado con *IBM SPSS Statistics® versión 21*, garantizando la confidencialidad al anonimizar sus datos al introducirlos en el programa. El análisis se hizo utilizando estadística descriptiva y analítica. Para las variables cuantitativas se han utilizado parámetros descriptivos (media, mediana, máximo, mínimo y desviación típica). Para las variables cualitativas se han usado gráficos de sectores y parámetros descriptivos (moda y frecuencias). Se generaron curvas de supervivencia.

3.6. ÉTICA

Este Trabajo de Fin de Grado ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación (CEIm) del Área de Salud de Valladolid Este. Considera que contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. El número de referencia concedido por el CEIm es "PI 24-233-C TFG".

4. ESTUDIOS PREVIOS

Hay publicados gran cantidad de trabajos que relacionan diferentes variables con la SG y SLE tras resecciones hepáticas de metástasis de CCR. Por un lado, sirven para justificar la elección de las variables de este estudio. Además, informan de los resultados de supervivencia de sus series, que serán comparados con los de este proyecto.

De toda la información disponible, se han seleccionado los estudios priorizando el mayor nivel de evidencia científica, la novedad, la significación estadística y la similitud en cuanto a las características de la muestra. En caso de haber resultados dispares, se incluyen ambos para razonar la comparativa.

4.1. RESULTADOS DE SG Y SLE

La supervivencia global a 5 años varía entre las series, del 37% del clásico estudio de Fong (18) hasta el 51% que obtuvo Nordlinger en 2007 (96). Solo algunos artículos mencionan la mediana de supervivencia, que se sitúa entre los 36 (79) y los 61 meses (96).

Se puede apreciar la tendencia a mejores resultados en los estudios más recientes, que se atribuye a los regímenes quimioterápicos modernos y a criterios de reseabilidad más ambiciosos.

De la supervivencia libre de enfermedad, o tiempo en que tardan en recidivar las metástasis en el hígado, hay disponibles menos artículos de utilidad para esta serie. Esto se debe a que suelen ofrecer los resultados de cohortes de pacientes seleccionados según algún factor de riesgo, como la mutación KRAS. Los que sí se han incluido ofrecen porcentajes de SLE de entre el 27% (97) al 43% (79) a los 5 años, mientras que a 10 años lo sitúan entre el 20% (98) y el 72% (99).

Merece una mención especial el estudio “Survival analysis and identification of prognostic factors in colorectal liver metastasis after liver resection”, de la Dra. Katherine Plúa Muñiz, por haberse realizado en un centro hospitalario semejante y próximo al nuestro, compartir el objetivo de encontrar variables predictoras de SG y SLE y ser el más moderno de entre los seleccionados para este trabajo (2023).

En [ANEXO. TABLAS 6 Y 7], se encuentran los resultados de los estudios más recientes y significativos, tanto para SG como para SLE.

4.2. FACTORES PRONÓSTICOS

4.2.1. LOCALIZACIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Según un estudio realizado con los datos de 907 pacientes en 2018 (100), en los casos sometidos a resección de metástasis hepáticas de CCR, los tumores primarios del lado izquierdo se asociaron a una mejor SG a 5 años. Sin embargo, la supervivencia a largo plazo y la SLE no fueron diferentes al estratificar por ubicación del primario.

Además, otro estudio de 2018 en 725 pacientes (28), concluye que este efecto parece ser independiente del estado de la mutación RAS.

4.2.2. CEA PREOPERATORIO DEL TUMOR PRIMARIO

En el artículo de 1999 “Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. Analysis of 1001 Consecutive Cases” (18), Fong et al. encontraron que siete factores son predictores significativos e independientes de malos resultados en SG, uno de los cuales es presentar un nivel de CEA preoperatorio mayor de 200 ng/ml.

En el caso del estudio “Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases”, (19) el nivel se sitúa en 20 ng/ml.

4.2.3. GANGLIOS AFECTADOS EN LA RESECCIÓN DEL TUMOR PRIMARIO

Las metástasis en los ganglios linfáticos del tumor primario también se asocian a menor SG tanto en el estudio GAME (19) como en el de Fong (18).

4.2.4. ESTADO MUTACIONAL DE RAS

La mutación KRAS se asoció negativamente con la SG en un estudio de 2015 (29). También aparece como factor predictor de mala SG en el estudio de GAME (19). Además, en pacientes con una SLE mayor de 2 años, se considera como el único factor de riesgo de recidiva (7). [ANEXO. FIGURA 8. Factores pronósticos para recidiva/SLE]

4.2.5. TAMAÑO DE LA METÁSTASIS HEPÁTICA MÁS GRANDE

Que la metástasis hepática más grande sea mayor de 5 cm se asoció a peor SG en el estudio de Fong et al. (18). Además, reduce la SLE según *Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas* (7).

4.2.6. NÚMERO DE METÁSTASIS HEPÁTICAS

La presencia de más de una metástasis en el hígado también afecta a la SG, pues figura como criterio de mal pronóstico en la escala de Fong (18). También es predictiva de menor SLE según el libro *Blumgart's* (7).

4.2.7. TUMOR BURDEN SCORE (TBS)

El TBS es una escala de puntuación que valora la carga tumoral. Se calcula como $TBS^2 = (\text{diámetro máximo de lesión hepática})^2 + (\text{nº de metástasis hepáticas})^2$. Está incluido en la escala de GAME como criterio de peor SG (19).

4.2.8. MÁRGENES TRAS LA RESECCIÓN DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

La resección macroscópica completa con márgenes negativos sigue siendo el gold standard en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de CCR. Sin embargo, es el elemento con menos consenso entre las publicaciones.

Algunas insisten en que es el principal factor pronóstico de supervivencia (69), mientras que otras consideran que la mejora en la SG y SLE observada con márgenes libres es consecuencia del comportamiento biológico benigno del tumor más que del resultado de la operación (71).

El metaanálisis más reciente, de 2018, considera que dejar un margen mayor de 1 mm se asocia con un mejor pronóstico que un margen submilimétrico, y que lograr un margen mayor de 1 cm puede conseguir resultados oncológicos aún mejores, por lo que deben hacerse resecciones amplias cuando sea posible (70).

4.2.9. DISEMINACIÓN EXTRAHEPÁTICA DE LA ENFERMEDAD

La presencia de metástasis en otros órganos se recoge como criterio de peor SG en la escala GAME (19). También empeora la SLE, según otros estudios (101).

5. RESULTADOS

Tras la recogida de datos se realizó el análisis estadístico. Por una parte fue descriptivo, pues uno de los objetivos del trabajo es en conocer las características de la muestra. También se hizo análisis univariante, para comprobar si las variables a estudio afectan a la SG o la SLE. Con el método de Kaplan Maier se trazaron curvas de supervivencia. Se pueden consultar las tablas de resultados en el ANEXO.

5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

El número de casos de la muestra es 34 (n=34). De ellos, 25 habían fallecido en el momento de la recogida de datos y 9 continuaban con vida.

La media de edad al diagnóstico se situó en 64,41 años, y la mediana en 65,50. El caso de menor edad fue atendido con 42 años, y el mayor con 82.

El tumor primario se localizaba en el recto en 13 de ellos, en el colon izquierdo en 12, y en el colon derecho en 9. Esto supone un 38.2, un 35.3 y un 26.5% del total, respectivamente.

En cuanto a la relación temporal del primario con las metástasis, fueron sincrónicos en 25 casos. De ellos, 15 fueron operados según el enfoque clásico, en dos etapas y comenzando por el primario, mientras que en otros 8 se comenzó por la resección hepática siguiendo el enfoque inverso. Un caso fue operado de ambos de forma simultánea, y en otro no llegó a realizarse la resección del primario.

El resto, 9 pacientes, padecieron enfermedad metacrónica, y pasó más de un año entre la resección del primario y de las metástasis.

El CEA es significativo a partir de 5ng/ml y denota enfermedad avanzada si se eleva por encima de 20. Solo 11 de nuestros pacientes tuvieron niveles mayores de 20, criterio para puntuar en GAME, pero ninguno más de 200, por lo que no puntuaron en Fong. La media se situó en 28,19 ng/ml, con un máximo y mínimo de 187 y 1,34 respectivamente.

En la resección del tumor primario, se encontraron ganglios afectados por metástasis en 21 casos, el 62%. En otros 12 no se halló enfermedad maligna. En un paciente no se llegó a realizar esta operación.

Sobre el estado de mutación RAS, la presentaban 13 pacientes (el 38%). Ninguno tenía la mutación BRAF, y solo en un caso se halló inestabilidad de microsatélites.

En cuanto a los márgenes de resección de las metástasis, en 27 fueron libres (R0), el 79%, y en 7 estuvieron afectos (R1), el 21.

El TBS de las metástasis fue de media 28,88, y tuvo una mediana de 21,5. Sus valores extremos correspondieron con 100 y 8.06.

El tamaño de la metástasis más grande de cada paciente fue de media 27,62 mm. La mayor lesión encontrada fue de 100mm, y la menor, de 6mm.

En 18 casos la enfermedad se extendió a otros órganos, lo que supone un 53% de los pacientes. El más frecuentemente afectado fue el pulmón (12 casos), seguido del peritoneo (4), ganglios perihepáticos (3) y cerebro y suprarrenales con 2 casos cada uno. En 16 no hubo evidencias de extensión extrahepática.

La enfermedad hepática recidivó en 16 pacientes (47%), de los cuales 9 fueron reintervenidos con cirugía —uno de los cuales fue sometido a embolización previa— y 1 por ablación. Dos de ellos fueron reintervenidos por segunda recidiva.

El tiempo de supervivencia de los casos de la muestra se sitúa en 50,38 meses, con una mediana de 47,5. El mínimo registrado fue de 2, y el máximo seguimiento ha sido de 121 meses. Este dato se ha obtenido del total de los pacientes, que incluye a los que continúan vivos. En cuanto al tiempo de recidiva, se sitúa en el conjunto en 36,88 meses de media y 21 meses de mediana, con un máximo de 121.

Se analizó la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de la muestra mediante el análisis de Kaplan-Meier, censurando los casos en los que no se ha producido el fallecimiento o la recidiva, respectivamente. Para la SG se ha obtenido un resultado de 58 meses de media, con un intervalo de confianza (IC) entre 44,53 y 71,51. La mediana se sitúa en 47 meses, con IC 32-61. La SG a 5 años es del 31%.

La SLE se ha estimado en 18,57 meses de media, con IC 9,32-27,82. La mediana es de 14,7 meses, con un IC entre 8,07 y 21,33. La SLE a 5 años es del 51%, y a 10 años, del 37%

5.2. ANÁLISIS UNIVARIANTE

Se realizó el análisis univariante tanto para la SG como para la SLE, utilizando el Riesgo Relativo (RR) para analizar la asociación entre variables.

En el caso de la SG, no se encontró ninguna relación estadísticamente significativa con las variables analizadas. Solo se acercó la diseminación extrahepática, con un RR de 2,206 (IC al 95% 0,951 y 5,118) con un p-valor de 0,065.

En cuanto a la SLE, resultó estadísticamente significativo que la edad se asocia a un menor riesgo de recidiva, tanto si se analiza como variable continua (RR de 0,942, con un IC al 95% entre 0,903-0,983 y un p-valor de 0,006) como si se comparan dos grupos de edad categorizados según la mediana (65 años), en la que los mayores recidivan menos con un RR de 0,316 (IC al 95% entre 0,112 y 0,895).

5.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se han analizado las variables más importantes mediante el método de Kaplan Meier, que permite calcular la probabilidad de supervivencia estratificando la muestra en función de que cumpla o no cierta condición.

Para la SG, se comparó a los pacientes según su edad, estratificados en dos grupos definidos por la mediana. También se comparó la SG con la SLE. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los casos.

En el caso de la SLE, se comparó con la edad estratificada. Se encontró que el grupo de mayores de 65 años recidivan menos que los menores de forma estadísticamente significativa (Chi-cuadrado 5,195 con p-valor de 0,023).

6. DISCUSIÓN

6.1. COMPARATIVA CON LOS ESTUDIOS PREVIOS

Los avances en la cirugía y en el tratamiento sistémico han mejorado las opciones de los pacientes con enfermedad colorrectal metastásica avanzada, consiguiendo que un mayor número pueda beneficiarse de resección hepática con intención curativa.

En las últimas dos décadas se han publicado gran cantidad de estudios sobre la resección hepática de metástasis de CCR. El objetivo de la mayoría es evaluar los distintos regímenes de quimioterapia y determinar su utilidad como terapia de conversión, pues se introdujeron nuevos fármacos como oxaliplatino e irinotecán que comenzaron a inducir la reseccabilidad de muchas lesiones que hasta el momento eran inoperables. [ANEXO: TABLA 5].

Desde la publicación del artículo en el que Fong et al. (18) propusieron una serie de variables como predictores de supervivencia, los nuevos estudios se han centrado en relacionarlas con los resultados de sus propias series de pacientes. Se han recopilado los artículos más representativos [ANEXO. TABLAS 6 Y 7] para hacer una comparativa de sus resultados de SG, SLE y distribución y asociación de las variables estudiadas con los presentados en el apartado 5,

En primer lugar, el número de pacientes de la muestra de este trabajo (n) es el menor de toda la bibliografía consultada. Aunque el centro del que proceden es de referencia en el Área de Salud Valladolid Este para patología oncológica hepática, por el tamaño de la población del Área no se reclutan muchos casos al año. Además, al incluir como criterio de inclusión el haber recibido quimioterapia neoadyuvante, hubo que descartar a 42 pacientes de los 76 a los que se les realizó una resección hepática de metástasis de CCR en ese periodo en el centro.

Este criterio puede afectar también al resto de resultados pues, como se ha explicado en el apartado 2, una de las razones de recibir quimioterapia neoadyuvante es tener una enfermedad más agresiva que la de los que solo se someten a resección.

La edad mediana de los casos es 65,5 años. Es similar a la del resto de estudios, pues suele encontrarse en la década de los 60 años. Por si misma no es criterio para fijar actitudes terapéuticas, sino que las decisiones se toman individualmente valorando el estado físico de la persona y el comportamiento de su enfermedad. No es frecuente que se relacione esta variable con los resultados, pero en el estudio de Wei et al. (97), se relaciona edad mayor de 60 años con reducción de la SG.

En el análisis estadístico de este trabajo, la única variable con una asociación significativa fue la edad, tanto en bruto como categorizada entre \geq y menores de 65 años: en la serie se observa que los pacientes con mayor edad recidivan menos. Esto puede ser resultado de tener en la muestra casos de enfermedad más agresiva, en las que los pacientes de menor edad no sobreviven lo suficiente como para llegar a sufrir metástasis. También se observa la tendencia a una mejor SG en pacientes de mayor edad, pero en esta ocasión no obtuvo significación estadística.

En cuanto a la localización del primario, los estudios coinciden en que la más frecuente es colon izquierdo, sobre recto y colon derecho (102), (103). En la muestra aparecen sobrerrepresentados los tumores de recto, de peor pronóstico. Sin embargo, se mantiene la primacía de localización colónica izquierda sobre derecha del resto de estudios. Desde hace tiempo, se sabe que las localizaciones derechas se asocian a un peor desenlace, pero en este estudio no hemos podido demostrarlo con los resultados estadísticos obtenidos.

En 9 pacientes, un 26%, la cirugía de las metástasis se produjo más de un año después de la del primario, lo que consideramos lesiones metacrónicas. La falta de consenso sobre el espacio de tiempo que define la enfermedad metacrónica hace que los porcentajes en la literatura sean muy variables. Es más elevado que el 5% que obtiene Borda en su trabajo (104), pero en la mayoría de los estudios el porcentaje se sitúa por encima del 40% (105), (103) (104).

De los pacientes operados en el periodo de estudio en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, recibieron quimioterapia neoadyuvante el 45%, que son los que forman la muestra de este trabajo. En la publicación de Plúa, en un centro cercano, este porcentaje es similar (103), pero en centros americanos suele ser mayor, hasta el 80% de Kawaguchi. (99)

El antígeno carcinoembrionario (CEA) se considera una variable de mal pronóstico en el estudio de FONG cuando supera los 200ng/ml, y en el GAME cuando se sitúa por encima de 20. En esta serie, 11 pacientes presentaron valores preoperatorios por encima de 20, y el máximo solo llegó a 187. Hay gran variabilidad en los resultados de otros trabajos. En dos se recoge que hasta el 10% de los pacientes puede tener valores superiores a 200 (98) y (99). Es posible que por el reducido número de la muestra del presente estudio no se hayan encontrado valores superiores.

Otro artículo indica que el 59% de los pacientes tuvo un valor de CEA mayor de 5, el límite alto de la normalidad (103). En la serie que se analiza aquí, el porcentaje fue similar (62%).

El resultado del porcentaje de pacientes con ganglios positivos tras la resección del primario, el 62%, es muy similar al obtenido por otros estudios: 62,3% en el de Plúa de 2022 (103) y del 64% en el de Kawaguchi (99).

La serie tiene un porcentaje de resecciones con márgenes libres (R0) similar a centros cercanos (103), en torno al 80%. Sin embargo, en centros de mayor volumen este porcentaje se aproxima al 90% (105), (99).

Tampoco hay grandes diferencias en cuanto al estado mutacional de KRAS. Este dato se refleja numerosas publicaciones, ya que en los últimos años se ha estudiado su asociación con enfermedad más agresiva, la posibilidad de margen libres y otros factores. En casi todos se encuentra en torno al 40% de los pacientes (103).

La tasa de supervivencia global ha resultado ser del 31% a 5 años, con una mediana de supervivencia de 47 meses. El dato es similar a los resultados de la bibliografía consultada, pero por debajo de la media. Entre las causas a las que puede deberse esta diferencia, además de la distorsión estadística por el bajo número de pacientes en el estudio, está uno de los criterios de selección que se incluyeron: la administración de quimioterapia preoperatoria.

Según nuestro conocimiento, hay pocos estudios que evalúen de forma específica la SG y SLE en pacientes que reciben quimioterapia sistémica y posteriormente son intervenidos. Tampoco que evalúen los factores pronósticos que se han analizado en este trabajo. Por tanto, aunque la población muestral es limitada en número, es retrospectivo, unicéntrico y con datos de un periodo largo de tiempo —que hacen que exista heterogeneidad en los enfoques de tratamiento médico y quirúrgico—, puede resultar novedoso y la base para el planteamiento de otros proyectos que permitan obtener niveles de evidencia más fuerte.

Un estudio español de 2007 (105) demostró que la neoadyuvancia no tuvo relación con mayor morbimortalidad postoperatoria tras la resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal, pero la SG a largo plazo en el grupo de pacientes que recibieron este tratamiento fue inferior a la del grupo de pacientes considerados inicialmente resecables. Esto puede ser resultado de que los pacientes seleccionados para recibir tratamiento presentan enfermedad más evolucionada que los que solo se someten a resección.

En cuanto a la recidiva de la enfermedad hepática, se registró una supervivencia libre de enfermedad del 51% a los 5 años, y del 37% a diez años. La mediana de tiempo ha sido de 14,7 meses sin progresión. El resultado es similar al de los estudios consultados.

Sobre la enfermedad extrahepática, la serie más grande revisada refleja que puede producirse en algo más de la mitad de los pacientes, más frecuentemente en el pulmón (99).

En esta muestra ha sucedido en el 53% de los casos. El sitio afectado con más frecuencia es el pulmón, y después, el peritoneo.

Más allá del tratamiento quirúrgico, el futuro del tratamiento de la enfermedad pasa por la medicina de precisión. Las alteraciones fenotípicas y genotípicas tienen un papel pronóstico y terapéutico. Cada vez se aplican más para optimizar las terapias, mejorando la supervivencia y reduciendo la toxicidad de los regímenes quimioterápicos

Viendo los resultados obtenidos, se puede inferir que son necesarios más estudios para determinar el papel de los factores clínicos biológicos y moleculares en el subgrupo de pacientes que reciben neoadyuvancia y que posteriormente son subsidiarios de resección.

6.1 PUNTOS FUERTES DEL ANÁLISIS

El estudio puede tener validez interna, ya que se ha efectuado sobre pacientes que provienen de una misma Área de Salud y atendidos por el mismo equipo de profesionales. Además, se fijó un periodo de seguimiento largo, adecuado para valorar supervivencias, lo que aumenta la validez de resultados.

Es tanto descriptivo como analítico: se ha realizado una pormenorizada caracterización de la población y, aunque no se hayan obtenido relaciones significativas de interés respecto a las variables pronósticas estudiadas, se abre la puerta a que posteriores trabajos puedan investigar otras asociaciones partiendo de nuestros datos.

También será posible comparar en el futuro estos resultados con los de la cohorte de pacientes intervenidos sin quimioterapia previa, buscando diferencias entre ambas o nuevas asociaciones a variables pronósticas.

6.2. PUNTOS DÉBILES

El estudio es retrospectivo, por lo que no se puede evitar la pérdida de cierta información clínica y la aparición de sesgos. Además, se ha realizado con una muestra de pacientes muy pequeña, lo que limita su validez y dificulta en gran medida el análisis estadístico.

Se ha realizado en un único centro: que la población de la que se extrae la muestra provenga de una única Área de Salud limita la validez externa, es decir, la extrapolabilidad de los resultados.

7. CONCLUSIÓN

En los últimos años se ha mejorado la supervivencia de los pacientes de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal gracias a los avances en terapias quimioterápicas y fármacos dirigidos y a las nuevas estrategias quirúrgicas. Los nuevos tratamientos han conseguido aumentar el número de pacientes candidatos a la resección de las lesiones en el hígado, que es el único procedimiento curativo en la actualidad.

Al comparar nuestros datos con estudios semejantes, observamos que los resultados oncológicos son similares a los presentados por grupos internacionales. En la estadística analítica hemos encontrado que, a menor edad, los pacientes tienen una menor supervivencia libre de enfermedad, hallazgo que se mantuvo al estratificar a los pacientes según su edad mediana.

En la población estudiada, no se ha visto relación estadísticamente significativa entre el resto de los factores analizados y la supervivencia global o libre de enfermedad. Estos fueron la localización del tumor primario, CEA preoperatorio, ganglios afectados en la resección, estado mutacional de RAS, carga tumoral, márgenes quirúrgicos y diseminación extrahepática de la enfermedad.

Los resultados de este Trabajo de Fin de Grado abren la puerta al diseño de otros estudios que, con mayor evidencia científica, conduzcan a la identificación de nuevos factores clínicos y biológicos para la elección de tratamientos de forma personalizada, con el fin de mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado.

8. CONFLICTOS

Ningún conflicto que declarar en la realización de este estudio.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España. 2024.
2. Cubillo A. Estado actual del tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. *Medicina Clínica*. 2000; 114(13): p. 506-510.
3. Loree JM, Kopetz S. Why a one size fits all approach to RAS might not fit colorectal cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2017; 15(4): p. 545-547.
4. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, Agarwal A, Overman M, Hoff PM, Kopetz S. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. *Clinical Colorectal Cancer*. 2011; 10(3): p. 178-182.
5. Chrabaszcz S, Rajeev R, Witmer HDD, Dhiman A, Klooster B, Gamblin TC, Banerjee A, Johnston FM, Turaga KK. A Systematic Review of Conversion to Resectability in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Chemotherapy Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 45(8): p. 366-372.
6. Picaporte-Fuentes P. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: Situación en el Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla" entre los años 2012 y 2017. *Sanidad Militar*. 2019; 75(2).
7. Chun YS, Kawaguchi Y, Vauthey JN. Metástasis hepática por cáncer colorrectal. En Blumgart LH. *Surgery of the Liver, Biliary Tract and Pancreas*. 2016th ed.: Elsevier; 2016. p. 1226.
8. Ann Chao, PhD; Michael J. Thun, MD, MS; Cari J. Connell, MPH; al., et. Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA*. 2005; 293(2): p. 172-182.
9. O'Sullivan DE, Sutherland L, Pueblo S, Chow K, Fan J, Forbes N, Heitman N, Hilsden R, Brenner D. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology Journal*. 2022; 20(6): p. 1229-1240.
10. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, Vilar E. High Prevalence of Hereditary Cancer Syndromes in Adolescents and Young Adults With Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015; 33(31): p. 3544-3549.
11. Escrig Sos VJ, Pellicer Castell V, Villalba Munera V, Gamón Giner V, Senent Vizcaíno V, Salvador Sanchis JL. Cáncer colorrectal: factores de riesgo de tipo clínico para metástasis hepáticas sincrónicas. *Cirugía Española*. 1999; 66(2): p. 93-181.
12. Mayer RJ. Cánceres del tubo digestivo bajo. En Jameson FKHLL. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 20th ed.: Mc Graw Hill; 2020. p. 572-578.
13. PlancarteR, Guillén MR, Guajardo J y Mayer F. Ascitis en los pacientes oncológicos. Fisiopatogenia y opciones de tratamiento. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2004; 11(3): p. 156-162.

14. Moreno Sierra J, Vicente E, Gea M, Ortega MD, Borque M, Madrigal J, Pimentel C, Represa J. Marcadores tumorales en metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 1990; 78(3): p. 139-144.
15. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, Giovagnoni A. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Magnetic Resonance*. 2010; 31(1): p. 19-31.
16. Ruers TJ, Wiering B, van der Sijp JR, Roumen RM, de Jong KP, Comans EF, Pruim J, Dekker HM, Krabbe PF, Oyen WJ. Improved selection of patients for hepatic surgery of colorectal liver metastases with (18)F-FDG PET: a randomized study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009; 50(7): p. 1036-1041.
17. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer*. 2005; 104(12): p. 2658-2670.
18. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of Surgery*. 1999; 230(3): p. 309-318.
19. Margonis GA, Sasaki K, Gholami S, Kim Y, Andreatos N, Rezaee N et al. Genetic And Morphological Evaluation (GAME) score for patients with colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2018; 105(9): p. 1210-1220.
20. Wimmer K, Schwarz C, Szabo C, Bodingbauer M, Tamandl D, Mittlböck M, Kaczirek K. Impact of Neoadjuvant Chemotherapy on Clinical Risk Scores and Survival in Patients with Colorectal Liver Metastases. *Annals of surgical oncology*. 2017; 24(1): p. 236-243.
21. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, Lodge JP. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *The British journal of surgery*. 2014; 101(7): p. 856-866.
22. Clavien PA, Petrowsky H, de Oliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *New England Journal of Medicine*. 2007; 356(15): p. 1545-1559.
23. Tzeng CW, Cooper AB, Vauthey JN, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: Analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB*. 2014; 16(5): p. 459-468.
24. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *Hepato-Pancreato-Biliary Association*. 2013; 15(2): p. 91-103.
25. Ferrero A et al. Postoperative liver dysfunction and future remnant liver: where is the limit? Results of a prospective study. *World Journal of Surgery*. 2007; 31(8): p. 1643-1651.

26. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, Curley SA, Vauthey JN. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Annals of Surgery*. 2009; 250(4): p. 540-548.
27. Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP, Khuri S, Henderson WG, Kuo PC. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Annals of Surgery*. 2006; 243(3): p. 373-379.
28. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, Maru D, Clarke CN, Passot G, Conrad C, Chun YS, Aloia TA, Vauthey JN. Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2018; 267(3): p. 514-520.
29. Brudvick KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey HN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2015; 102(10): p. 1175-1183.
30. Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, Curley SA, Aloia TA, Maru DM. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*. 2013; 258(41): p. 619-626.
31. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *Journal of the American Medical Association surgery*. 2018; 153(7).
32. Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al. Non V600 BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; 35(23): p. 2624-2630.
33. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383(23): p. 2207-2228.
34. Datta J, Smith JJ, Chatila WK et al. Coaltered Ras/B-raf and TP53 is associated with extremes of survivorship and distinct patterns of metastasis in patients with metastatic colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020; 26(5): p. 1077-1085.
35. Berri RN, Abdalla EK. Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms. *Current oncology reports*. 2009; 11(3): p. 200-208.
36. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, Kumamoto T, Iacono C, Andreatos N, Guglielmi A, Endo I, Pawlik TM. The Tumor Burden Score: A New "Metro-ticket" Prognostic Tool For Colorectal Liver Metastases Based on Tumor Size and Number of Tumors. *Annals of Surgery*. 2018; 267(1): p. 132-141.
37. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 13(10): p. 1261-1268.

38. Slessor AA, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surgical Oncology*. 2013; 22(1): p. 36-47.
39. Shah SA, Patel SH. Hepatic resection for colorectal cancer liver metastasis. *UpToDate*. 2024.
40. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*. 2009; 45(2): p. 228-247.
41. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, Zimmitti G, Curley SA, Charnsangavej C, Aloia TA, Vauthey JN. Optimal morphologic response to preoperative chemotherapy: an alternate outcome end point before resection of hepatic colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(36): p. 4566-4572.
42. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. .
43. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *Journal of Clinical Oncology*. 2006; 24(24): p. 3939-3945.
44. Passot G, Odisio BC, Zorzi D, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, Kim BJ, Yamashita S, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN, Chun YS. Eradication of Missing Liver Metastases After Fiducial Placement. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016; 20(6): p. 1173-1178.
45. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Annals of Oncology*. 2005; 16(8): p. 1311-1319.
46. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(12): p. 2013-2019.
47. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, Hornbuckle J, Peterson M, Rees M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(6): p. 601-611.
48. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A, Stanton L, Radford M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet of Oncology*. 2020; 21(3): p. 398-411.
49. Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, de Groot JWB, Droogendijk H, Helgason HH et al. First-line systemic treatment strategies in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CAIRO5): an open-label, multicentre, randomised, controlled,

- phase 3 study from the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet of Oncology*. 2023; 24(7): p. 757-771.
50. Johnson B, Jin Z, Truty MJ, Smoot RL, Nagorney DM, Kendrick ML, Kipp BR, Grothey A. Impact of Metastasectomy in the Multimodality Approach for BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. *The Oncologist*. 2018; 23(1): p. 128-134.
 51. Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, García-Alfonso P, Neyns B et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022; 40(2): p. 161-170.
 52. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, DeMatteo RP, D'Angelica M, Blumgart LH, Jarnagin WR. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2003; 7(8): p. 1034-1044.
 53. Hubert C, Sempoux C, Horsmans Y, Rahier J, Humblet Y, Machiels JP, Ceratti A, Canon JL, Gigot JF. Nodular regenerative hyperplasia: a deleterious consequence of chemotherapy for colorectal liver metastases? *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2007; 27(7): p. 938-943.
 54. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2004; 15(3): p. 460-466.
 55. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(11): p. 1830-1835.
 56. Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M et al. Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2023; 41(3): p. 678-700.
 57. Im GY, Lubezky N, Facciuto ME, Schiano TD. Surgery in patients with portal hypertension: a preoperative checklist and strategies for attenuating risk. *Clinics in liver disease*. 2014; 18(2): p. 477-505.
 58. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of hepatology*. 2019; 70(1): p. 172-193.
 59. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *British Journal of Surgery*. 2006; 93(7): p. 872-878.
 60. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003; 197(2): p. 233-241.

61. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, Majno P, Engerran L. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Annals of Surgery*. 1996; 224(4): p. 509-520.
62. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2010; 12(4): p. 262-269.
63. Lai EC, Tang CN, Yang GP, Li MK. Minimally invasive surgical treatment of hepatocellular carcinoma: long-term outcome. *World Journal of Surgery*. 2009; 33(10): p. 2150-2154.
64. Schemmer P, Friess H, Hinz U, Mehrabi A, Kraus TW, Z'graggen K, Schmidt J, Uhl W, Büchler MW. Stapler hepatectomy is a safe dissection technique: analysis of 300 patients. *World Journal of Surgery*. 2006; 30(3): p. 419-430.
65. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2004; 240(2): p. 205-213.
66. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S et al. Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007; 205(5): p. 854-862.
67. Sarpel U, Bonavia AS, Grucela A, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Does anatomic versus nonanatomic resection affect recurrence and survival in patients undergoing surgery for colorectal liver metastasis? *Annals of Surgical Oncology*. 2009; 16(2): p. 379-384.
68. Deng G, Li H, Jia GQ, Fang D, Tang YY, Xie J, Chen KF, Chen ZY. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer medicine*. 2019; 8(14): p. 6165-6175.
69. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, Kopetz S, Loyer EM, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Annals of Surgery*. 2013; 257(6): p. 1079-1088.
70. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*. 2018; 267(6): p. 1047-1055.
71. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G et al. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB*. 2015; 17(2): p. 176-184.
72. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Annals of Surgery*. 2005; 241(5): p. 715-722.

73. Margonis GA, Sasaki K, Andreatos N, Kim Y, Merath K, Wagner D. KRAS Mutation Status Dictates Optimal Surgical Margin Width in Patients Undergoing Resection of Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2017; 24(1): p. 264-271.
74. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Sasaki K, Ijzermans JNM, van Vugt JLA et al. Anatomical Resections Improve Disease-free Survival in Patients With KRAS-mutated Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2017; 266(4): p. 641-649.
75. Ratti F, Fiorentini G, Cipriani F, Catena M, Paganelli M, Aldrighetti L. Laparoscopic vs Open Surgery for Colorectal Liver Metastases. *Journal of the American Medical Association surgery*. 2018; 153(11): p. 1028-1035.
76. Syn NL, Kabir T, Koh YX, Tan HL, Wang LZ, Chin BZ. Survival Advantage of Laparoscopic Versus Open Resection For Colorectal Liver Metastases: A Meta-analysis of Individual Patient Data From Randomized Trials and Propensity-score Matched Studies. *Annals of Surgery*. 2020; 272(2): p. 253-265.
77. Ychou M, Hohenberger W, Thezenas S, et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil-folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2009; 20(12): p. 1964-1970.
78. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Guidelines in Oncology..
79. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Annals of Surgery*. 2009; 250(3): p. 440-448.
80. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association*. 2011; 13(11): p. 774-782.
81. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AAJM, Henningsen KH, Fernandez LG, Neyt M. Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2018; 41(8): p. 1189-1204.
82. Shady W, Petre EN, Do KG, Gonen M, Yarmohammadi H, Brown KT. Percutaneous Microwave versus Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases: Ablation with Clear Margins (A0) Provides the Best Local Tumor Control. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2018; 29(2): p. 268-275.
83. van Tilborg AA, Scheffer HJ, de Jong MC, Vroomen LG, Nielsen K, van Kuijk C et al. MWA Versus RFA for Perivascular and Peribiliary CRLM: A Retrospective Patient- and Lesion-

- Based Analysis of Two Historical Cohorts. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2016; 39(10): p. 1438-1446.
84. Wang CZ, Yan GX, Xin H, Liu ZY. Oncological outcomes and predictors of radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2020; 12(9): p. 1044-1055.
 85. Wah TM, Arellano RS, Gervais DA, Saltalamacchia CA, Martino J, Halpern EF et al. Image-guided percutaneous radiofrequency ablation and incidence of post-radiofrequency ablation syndrome: prospective survey. *Radiology*. 2005; 237(3): p. 1097-1102.
 86. Preketes AP, King J, Caplehorn JR, Clingan PR, Ross WB, Morris DL. CEA reduction after cryotherapy for liver metastases from colon cancer predicts survival. *The Australian and New Zealand journal of surgery*. 1994; 64(9): p. 612-614.
 87. Collins JM. Pharmacologic rationale for regional drug delivery. *Journal of Clinical Oncology*. 1984; 2(5): p. 498-504.
 88. Dhir M, Jones HL, Shuai Y, Clifford AK, Perkins S, Steve J et al. Hepatic Arterial Infusion in Combination with Modern Systemic Chemotherapy is Associated with Improved Survival Compared with Modern Systemic Chemotherapy Alone in Patients with Isolated Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Case-Control Study. *Annals of Surgical Oncology*. 2017; 24(1): p. 150-158.
 89. Kennedy A, Nag S, Salem R, Murthy R, McEwan AJ, Nutting C et al. Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007; 68(1): p. 13-23.
 90. Fiorentini G, Aliberti C, Tilli M, Mulazzani L, Graziano F, Giordani P. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Research*. 2012; 32(4): p. 1387-1395.
 91. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK. Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107. *Journal of Clinical Oncology*. 2008; 26(2): p. 183-189.
 92. Allegra C, Blanke C, Buyse M, Goldberg R, Grothey A, Meropol N et al. End Points in Advanced Colon Cancer Clinical Trials: A Review and Proposal. *Journal of Clinical Oncology*. 2007; 25(24): p. 3572-3575.
 93. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2004; 22(7): p. 1209-1214.

94. Voskoboynik M, Bae S, Ananda S, Desai J, Kosmider S, Gibbs P. An initial watch and wait approach is a valid strategy for selected patients with newly diagnosed metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2012; 23(10): p. 2633-2637.
95. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, Hess K, Curley SA. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*. 2004; 239(6): p. 818-825.
96. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncology*. 2013; 14(12): p. 1208-1215.
97. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Annals of Surgical Oncology*. 2006; 13(5): p. 668-676.
98. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, Balachandran VP et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery*. 2018; 163(6): p. 1238-1244.
99. Kawaguchi Y et al. A New Surveillance Algorithm After Resection of Colorectal Liver Metastases Based on Changes in Recurrence Risk and RAS Mutation Status. *Official Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2020; 18(11).
100. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE et al. The Impact of Primary Tumor Location on Long-Term Survival in Patients Undergoing Hepatic Resection for Metastatic Colon Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2018; 25(2): p. 431-438.
101. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, de Jong MC, Castillo F. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Annals of Surgical Oncology*. 2011; 18(5): p. 1380-1388.
102. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, Cottier B, Poston G. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2010; 97(7): p. 1110-1118.
103. Plúa Muñoz K et al. Análisis de supervivencia e identificación de factores pronósticos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras resección hepática. *Cirugía Española*. ; 101(3): p. 160-169.
104. Borda A et al. Estudio de las lesiones neoplásicas metacrónicas en el carcinoma colorrectal. *Anales del Sistema de Salud de Navarra*. 2009; 32(3).
105. Ivorra P et al. Efecto de la quimioterapia neoadyuvante en los resultados de la cirugía de resección de las metástasis hepáticas de origen colorrectal. *Cirugía Española*. 2007; 82(3): p. 166-171.

106. Cotty K. Trío de fármacos dirigidos mejora la supervivencia en cáncer colorrectal con mutaciones en el gen BRAF. Instituto Nacional del Cáncer..
107. Clarck JW, Sanoff HK. Terapia sistémica para cáncer colorrectal metastásico no operable: enfoque a líneas posteriores de terapia sistémica. UpToDate. 2023.
108. Curley SA. Overview of hepatic resection. UpToDate. 2023.
109. Rees M et al. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Annals of Surgery*. 2008; 247(1): p. 125-135.
110. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, Malik HZ, Guthrie AJ, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR. Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *British of Journal Oncology*. 2010; 97(10): p. 1552-1560.
111. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciacio O, Lévi F, Paule B, Ducreux M, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure? *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(11): p. 1829-35.
112. Van Cutsem E et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2016; 27(8): p. 1386-1422.

ANEXO

1. CONTENIDO TEÓRICO

FIGURA 1 Algoritmo de tratamiento para pacientes que presentan metástasis hepáticas inicialmente irresecables (7).

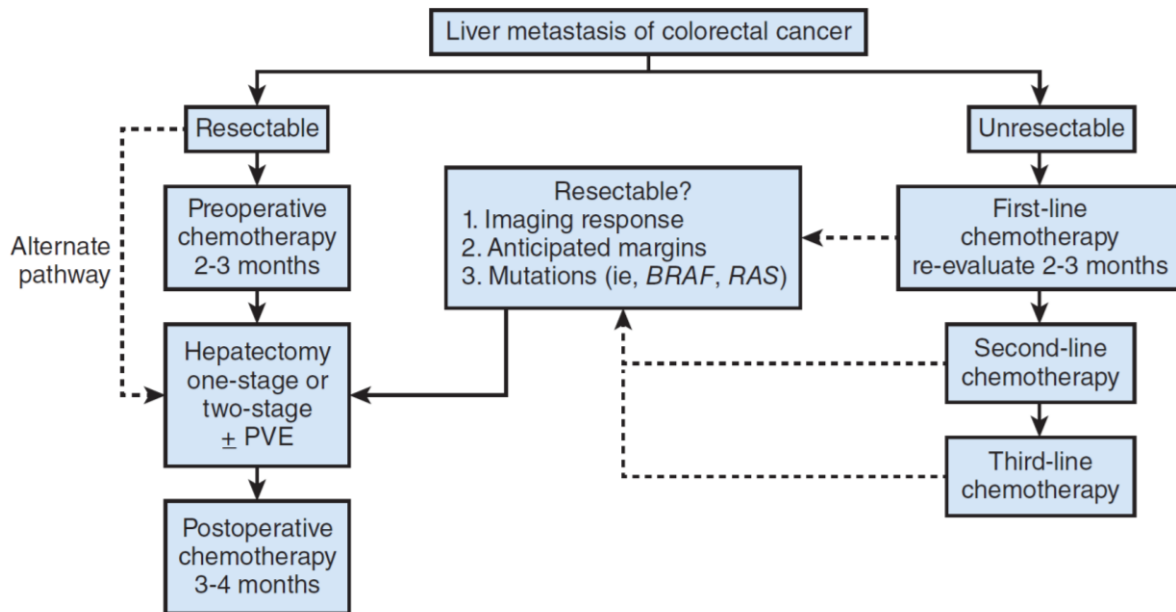


TABLA 1 - ESCALA PRONÓSTICA DE FONG (18)

VARIABLE	PUNTOS
Intervalo libre de enfermedad < 12 meses	1
Nº de metástasis > 1	1
CEA preoperatorio > 200 ng/ml	1
Metástasis hepática más grande > 5 cm	1
N+ en el tumor primario	1
GRUPOS DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0-2
Alto	3-5

TABLA 2- ESCALA PRONÓSTICA DE GAME (19)	
VARIABLE	PUNTOS
Mutación KRAS*	1
CEA ≥ 20 ng/ml	1
Afectación ganglionar	1
TBS** entre 3 y 8	1
TBS > 8	2
Enfermedad extrahepática	2

*Mutación KRAS: en exón 2 (codones 12 y 13) y exón 3 (codón 61)
 **TBS² (Tumor Burden Score) = (diámetro máximo de lesión hepática)² + (nº de metástasis hepáticas)²

GRUPOS DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Bajo	0-1
Medio	2-3
Alto	≥4

FIGURA 2 Vía de señalización RAS (106)

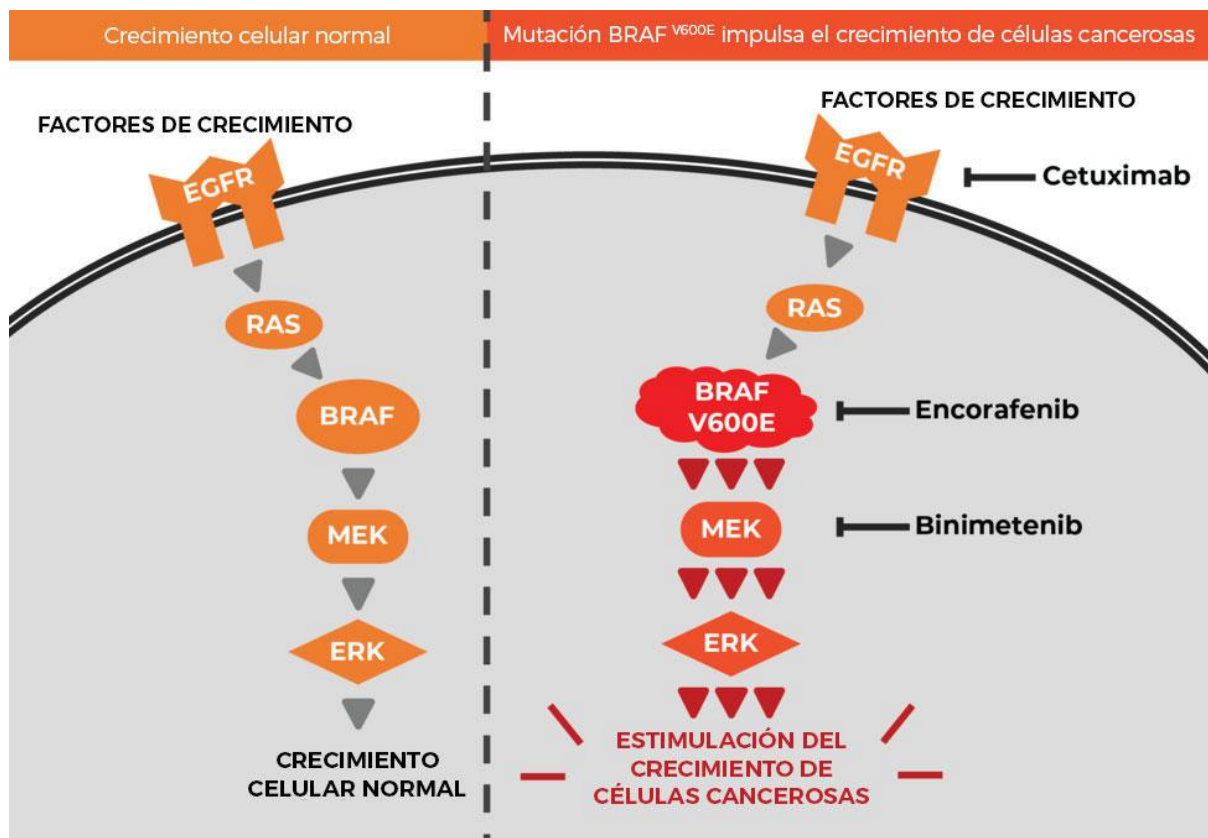


TABLA 3

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE RESPUESTA EN TUMORES SÓLIDOS (RECIST)	
EVALUACIÓN RESPUESTA	DIRECTRIZ RECIST 1.1 (40)
Lesiones diana	
Respuesta completa (RC)	Desaparición de todas las lesiones diana y reducción de la medición del eje corto de todos los ganglios linfáticos patológicos a <10mm.
Respuesta parcial (RP)	Disminución $\geq 30\%$ en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana en comparación con el valor inicial.
Progresión de la enfermedad (PE)	Aumento $\geq 20\%$ de al menos 5 mm en la suma del diámetro más largo de las lesiones diana en comparación con la suma más pequeña del diámetro más largo registrado o La aparición de nuevas lesiones, incluidas las detectadas por FDG-PET.
Enfermedad estable (EE)	Ni RP ni PE
Lesiones no objetivo	
RC	Desaparición de todas las lesiones no diana y normalización de los niveles de marcadores tumorales.
PE	La aparición de 1 o más lesiones nuevas o progresión inequívoca.
No RC-No PE	Persistencia de 1 o más lesiones no objetivo y/o mantenimiento de niveles de marcadores tumorales por encima de los límites normales.

Para inmunoterapia se han propuesto otros criterios específicos (immune-modified RECIST)

FIGURA 3 Inmunoterapia contra el cáncer (107)

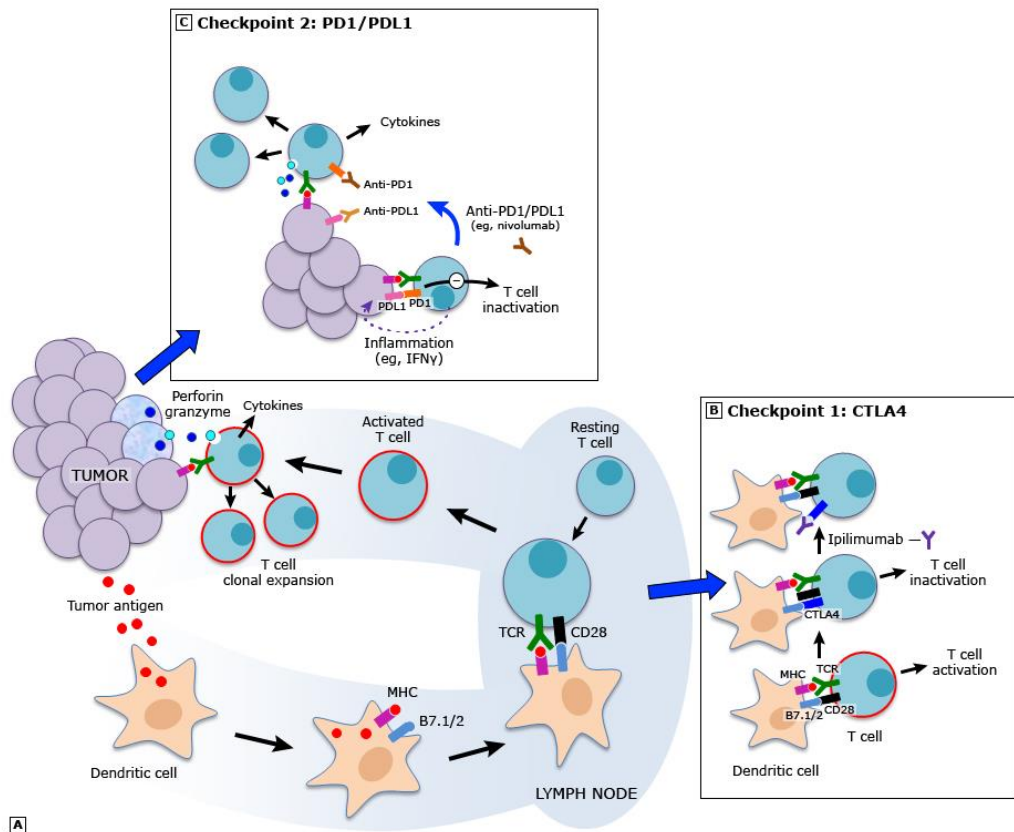


FIGURA 4 Esquema de la técnica de embolización portal para la resección en 2 etapas (39)

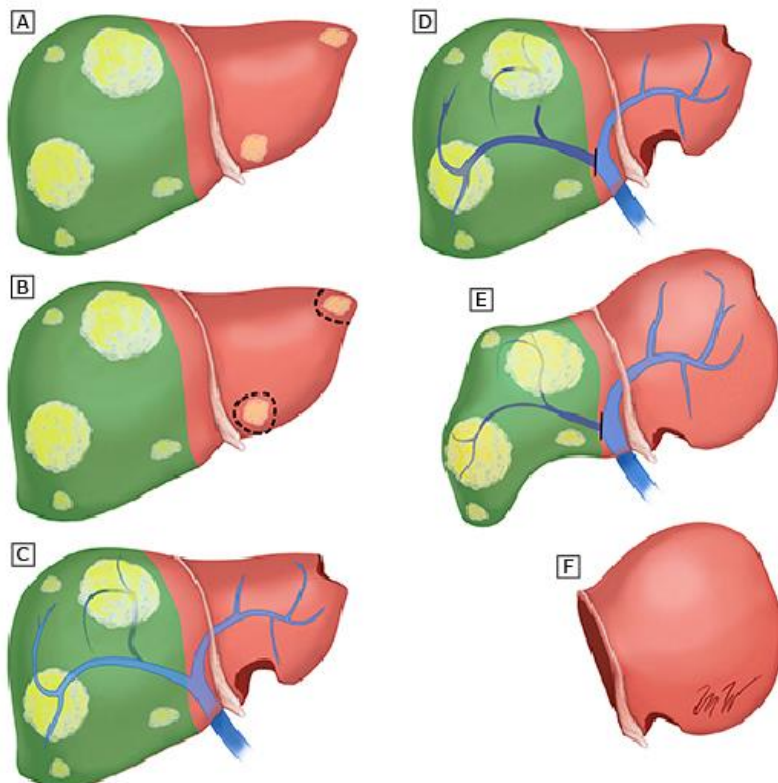


FIGURA 5 (39)

Anatomía segmentaria hepática

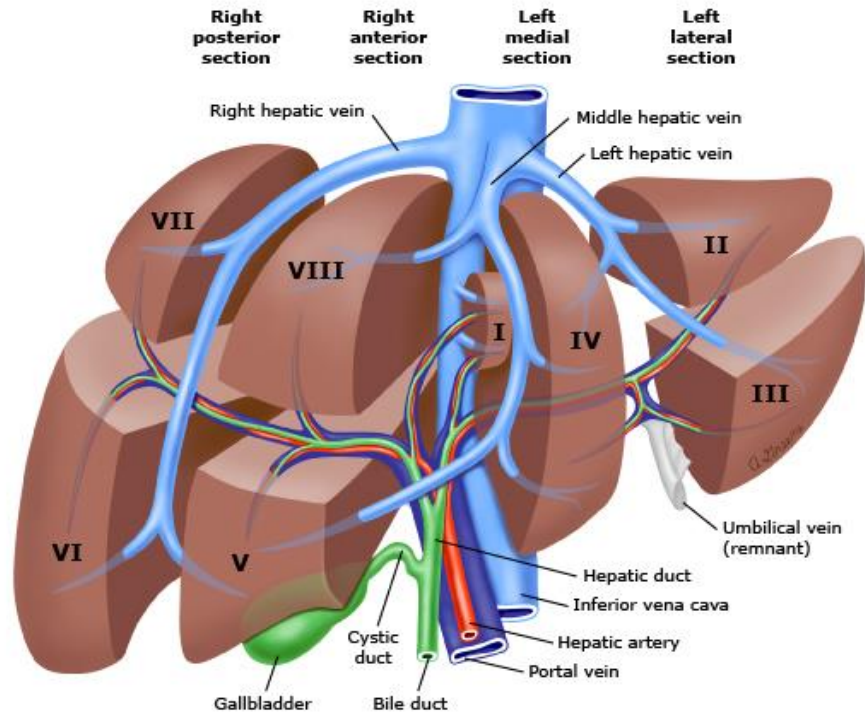


FIGURA 6 Tipos de resecciones hepáticas (108)

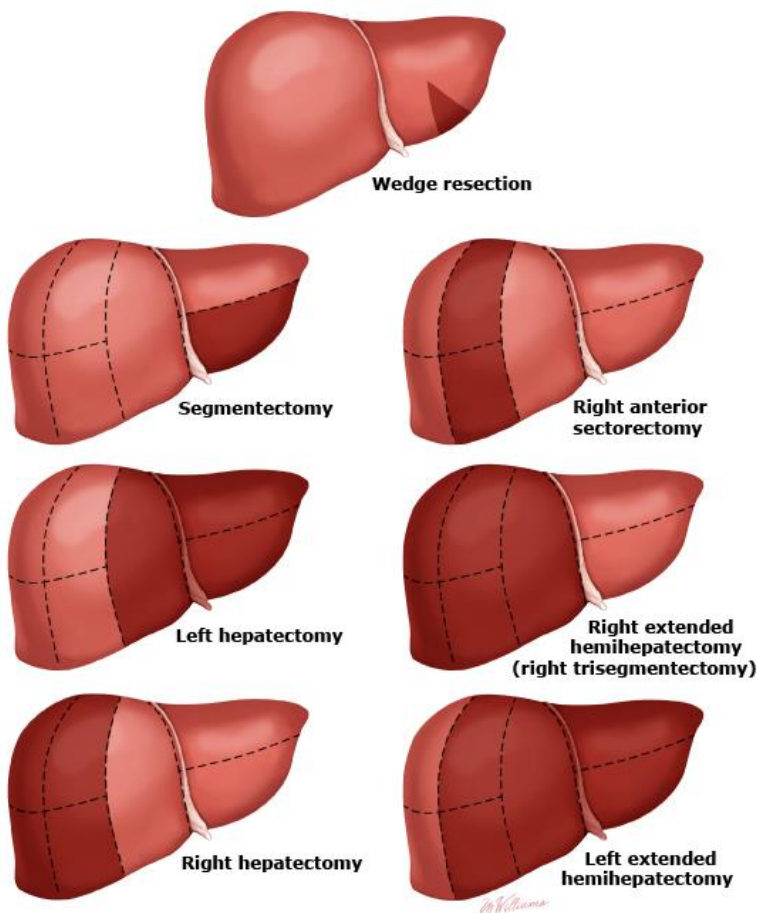


TABLA 4

CLASIFICACIÓN DINDO-CLAVIEN DE COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS (65)	
CALIFICACIÓN	DEFINICIÓN
Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas ni radiológicas. Los tratamientos serán solo antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia.
Grado II	Requiere tratamiento farmacológico con fármacos distintos a los requeridos por complicaciones de grado I, incluyendo transfusión de sangre y nutrición parenteral total.
Grado IIIa	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica bajo anestesia general.
Grado IIIb	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica bajo anestesia general.
Grado IVa	Complicación potencialmente mortal que requiere tratamiento en UCI, disfunción de un solo órgano
Grado IVb	Complicación potencialmente mortal que requiere tratamiento en UCI, disfunción multiorgánica
Grado V	Muerte

TABLA 5 Tasa de conversión de la QT neoadyuvante (39)

RESULTADOS DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE (REDUCCIÓN DE ESTADIFICACIÓN) PARA METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CCR INICIALMENTE IRRESECCABLES						
AUTOR, AÑO	n	RÉGIMEN QUIMIOTERAPIA	TASA DE CONVERSIÓN		TASA DE RESECCIÓN COMPLETA	
				%		%
Wein A, 2001	53	Infusional FU/LV	9	17	6	11
Adam R, 2004	1104	FU/VL+ Oxaliplatino, irinotecán o ambos	138	12,5	128	11,6
Delaunoy T, 2005	795	Irinotecán/FU/LV	NR	NR	24	3,3
		Oxaliplatino/FU/LV	NR	NR	24	3,3
		Irinotecán/Oxaliplatino	NR	NR	24	3,3
Albert S, 2005	42	Oxaliplatino/FU/LV	17	40	14	33
Falcone A, 2007	122	Irinotecán/FU/LV	15	12	15	12
	122	Oxaliplatino/Irinotecán + FU/LV	44	36	44	36
Barone C, 2007	40	Irinotecán/FU/LV	13	33	13	33
Ychou M, 2007	34	Oxaliplatino/Irinotecán+FU/LV	28	82	9	27
Masi G, 2009	196	Oxaliplatino/Irinotecán+FU/LV	47	24	37	19

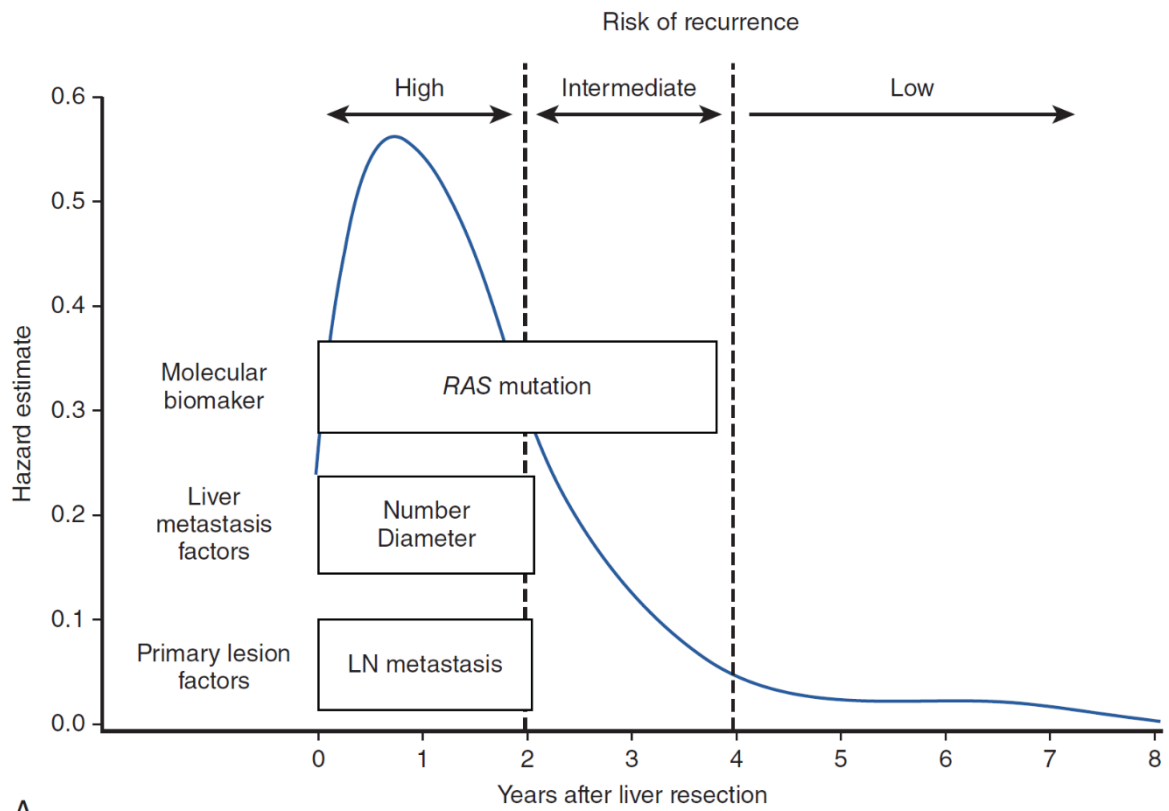
TABLA 6 Resultados de SG en algunos estudios científicos

AUTOR Y AÑO	Nº DE PACIENTES	SG 5 AÑOS %	MEDIANA SG meses
Fong Y, 1999 (18)	1001	37	42
Wei AC, 2006 (97)	423	47	
Rees M, 2008 (109)	929	36	42.5
De Jong M, 2009 (79)	1669	47	36
Morris EJ, 2010 (102)	3116	44	
Gómez D, 2010 (110)	705	32,3	
Nordlinger, 2013 (96)	152	51,2	61,3
Creasy J, 2018 (98)	1.211	24,4 (a 10 años)	4,9(años)
Kawaguchi Y, 2020 (99)	2100	33,2 (a 10 años)	
Plúa Muñiz, 2022 (103)	154	43	

TABLA 7 Resultados de la SLE en algunos estudios científicos

AUTOR Y AÑO	Nº DE PACIENTES	SLE a x años %	MEDIANA SLE
Wei AC, 2006 (97)	423	27 a 5	
De Jong M, 2009 (79)	1669	43,3 a 5	16,3 meses
Gomez D, 2010 (110)	705	28,3 a 5	
Creasy J, 2018 (98)	1.211	20,6 a 10	
Kawaguchi Y, 2020 (99)	2100	72,8 a 10	
Plúa Muñiz, 2022 (103)	154	33 a 5	

FIGURA 8 Factores de riesgo que se asocian a recidiva/pocaSLE (7).



A

2. RESULTADOS ESTADÍSTICOS

TABLA DE FRECUENCIAS EXITUS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	9	26.5	26.5	26.5
SÍ	25	73.5	73.5	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
RECIDIVA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	18	52.9	52.9	52.9
SÍ	16	47.1	47.1	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
TBS CATEGORIZADO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	18	52.9	52.9	52.9
1	16	47.1	47.1	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
NÚMERO DE METÁSTASIS HEPÁTICAS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	18	52.9	52.9	52.9
2	5	14.7	14.7	67.6
3	2	5.9	5.9	73.5
4	1	2.9	2.9	76.5
5	4	11.8	11.8	88.2
6	1	2.9	2.9	91.2
7	2	5.9	5.9	97.1
11	1	2.9	2.9	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
DERECHO	9	26.5	26.5	26.5
IZQUIERDO	12	35.3	35.3	61.8
RECTO	13	38.2	38.2	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
MUTACIÓN RAS				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	21	61.8	61.8	61.8
SÍ	13	38.2	38.2	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
MUTACIÓN BRAF				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	34	100.0	100.0	100.0

GANGLIOS TUMOR 1º AFECTADOS SÍ/NO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	12	35.3	35.3	35.3
NO IQ DEL PRIMARIO	1	2.9	2.9	38.2
SÍ	21	61.8	61.8	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
MÁRGENES IQ MX				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
R0	27	79.4	79.4	79.4
R1	7	20.5	20.5	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA SÍ/NO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
NO	16	47.1	47.1	47.1
SÍ	18	52.9	52.9	100.0
TOTAL	34	100.0	100.0	
LUGAR DISEMINACIÓN EXTRAHEPÁTICA				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
PULMÓN	12	46.2	46.2	46.2
PERITONEO	4	15.4	15.4	61.6
GANGLIOS PERIHEPÁTICOS	3	11.5	11.5	73.1
CEREBRO	2	7.7	7.7	80.8
SUPRARRENALES	2	7.7	7.7	88.5
C. VERTEBRAL	1	3.9	3.9	92.4
PRESACRO	1	3.9	3.9	96.3
GANGLIOS ILIACOS	1	3.9	3.9	100.0
TOTAL	26			
OTROS				
	Frecuencia			
RECIDIVA MX HEP TRATADOS	16	47% del total de pacientes		
REINTERVENCIÓN QX MX	10	62,5% reciben tratamiento curativo		
EMBOLIZACIÓN PREOPERATORIA	9	90% de los tratados es con resección		
ABLACIÓN	1	1 fue sometido a embolización antes de la cirugía		
2º RECIDIVA	1	1 fue tratado con terapia locorregional		
	2	12,5% vuelve a recaer.		

ESTADÍSTICOS

		EDAD	SG	SLE	TBS	TAMAÑO MAYOR METÁSTASIS	CEA pre IQ 1°
N	Válido	34	34	34	34	34	34
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		64.41	50.38	36.88	28.28	27.62	28.19
Mediana		65.50	47.50	21.50	23.02	23.00	8.76
Desv. estándar		11.815	30.15	34.631	20.01	20.131	47.09
Mínimo		42	2.00	0.00	8.06	6	1.34
Máximo		82	121.00	121.00	100.00	100	187.00
Percentiles	25	56.50	27.00	9.75	14.41	12.50	2.60
	75	75.25	74.50	60.75	35.04	30.75	33.75

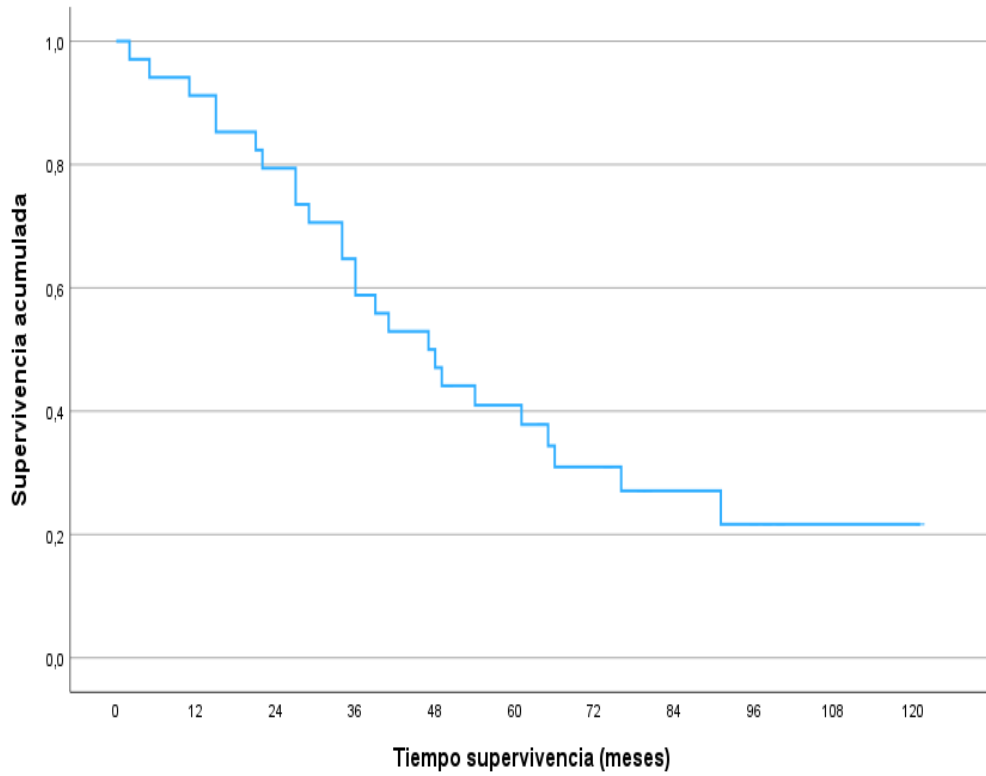
UNIVARIANTE MORTALIDAD

	p-valor	RR	95,0% CI para RR		
			Inferior	Superior	
EDAD	0.251	0.979	0.945	1.015	
Grupos de edad (≥65 vs <65)	0.258	0.632	0.286	1.398	
RECIDIVA (Sí vs No)	0.244	1.610	0.722	3.590	
TBS categorizado (1 vs 0)	0.526	0.774	0.351	1.708	
TBS	0.954	1.001	0.980	1.021	
TAMAÑO MAYOR METÁSTASIS	0.987	1.000	0.980	1.021	
NÚMERO METÁSTASIS	0.670	1.037	0.879	1.223	
LOCALIZACIÓN PRIMARIO	Izquierdo	0.716			
	Derecho	0.425	0.648	0.223	1.883
	Recto	0.738	1.172	0.462	2.974
RAS (SI vs NO)	0.870	0.931	0.396	2.188	
CEA pre IQ 1°	0.079	1.007	0.999	1.016	
GANGLIOS 1° (SI vs NO)	0.399	1.424	0.627	3.234	
MÁRGENES (R1 vs R0)	0.429	1.493	0.553	4.036	
ENF. EXTRAHEP. (SI vs NO)	0.065	2.206	0.951	5.118	

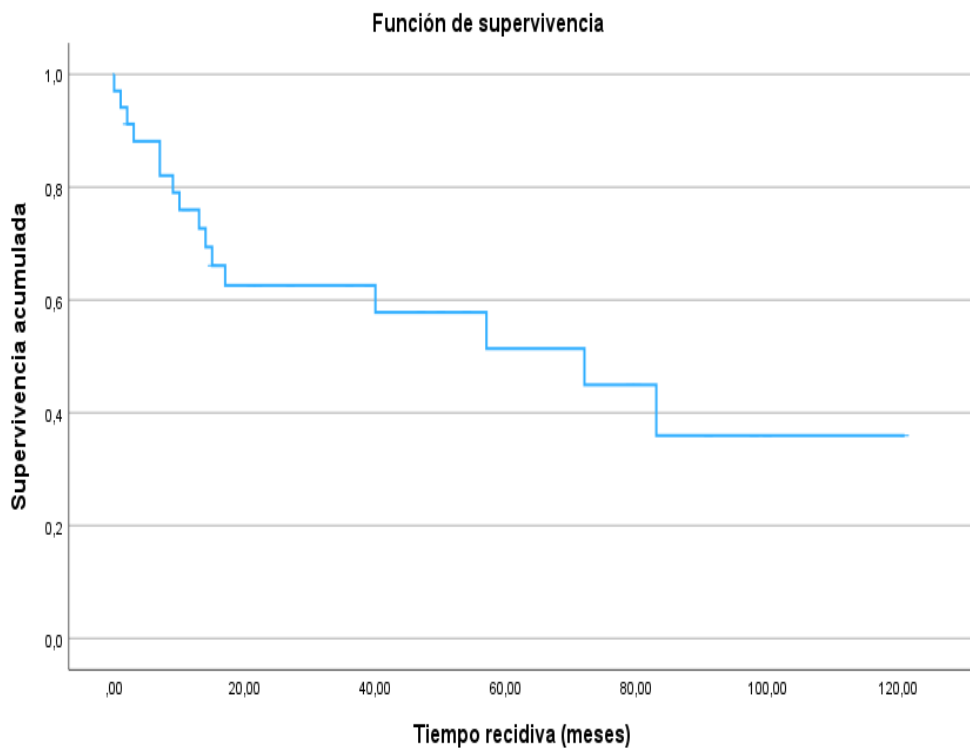
UNIVARIANTE RECIDIVA					
		p-valor	RR	95,0% CI para RR	
				Inferior	Superior
EDAD		0.006	0.942	0.903	0.983
Grupos de edad (≥ 65 vs < 65)		0.030	0.316	0.112	0.895
TBS Categorizado (1 vs 0)		0.220	0.529	0.191	1.464
TBS		0.583	0.992	0.963	1.021
TAMAÑO MAYOR METÁSTASIS		0.578	0.992	0.963	1.021
NÚMERO METÁSTASIS		0.218	1.139	0.926	1.402
LOCALIZACIÓN PRIMARIO	Izquierdo	0.110			
	Derecho	0.053	0.215	0.046	1.017
	Recto	0.375	0.574	0.168	1.957
RAS (SI vs NO)		0.364	0.611	0.211	1.771
CEA pre IQ 1ª		0.577	0.996	0.980	1.011
GANGLIOS 1º (SI vs NO)		0.239	1.902	0.652	5.545
MÁRGENES (R1 vs R0)		0.804	1.173	0.333	4.139
ENF. EXTRAHEP. (SI vs NO)		0.635	0.787	0.293	2.117

ÁNALISIS DE KAPLAN-MEIER:

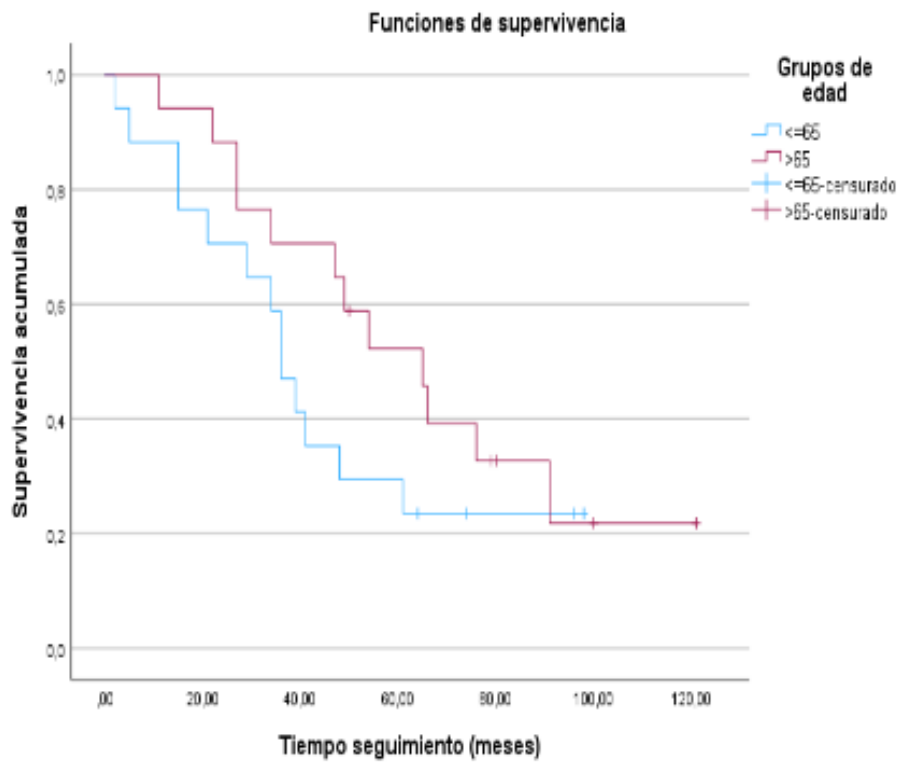
Curva de supervivencia global (SG)



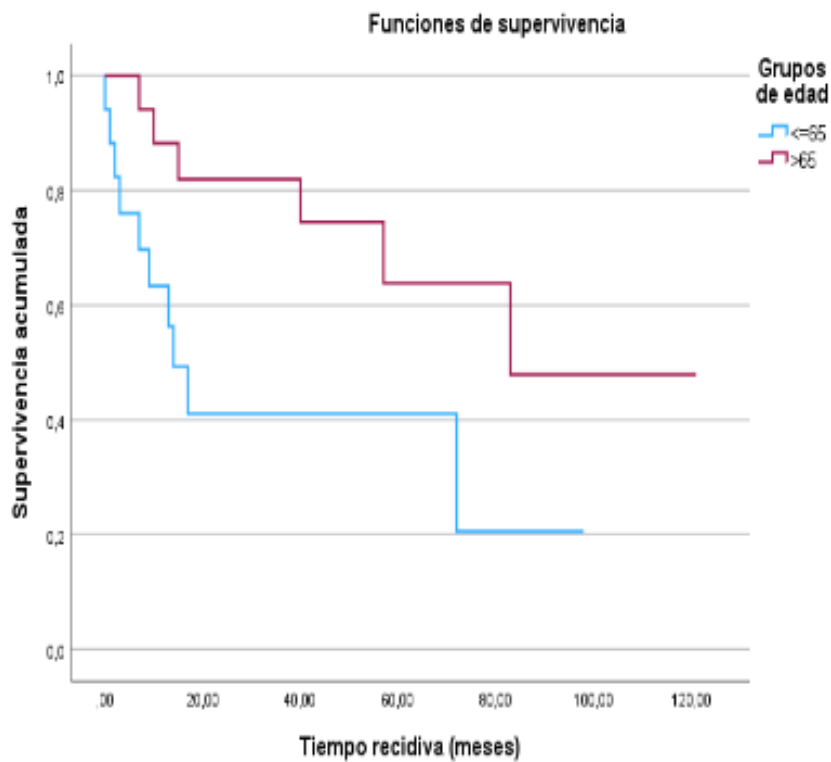
Curva de supervivencia libre de enfermedad (SLE)



Curva de edad categorizada vs SG (no significativa)



Curva de edad categorizada vs SLE (significativa)



PÓSTER



“TRATAMIENTO MULTIMODAL DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS POTENCIALMENTE RESECABLES DE CÁNCER COLORRECTAL: EXPERIENCIA DE LA UNIDAD DE CIRUGÍA HEPATOBILIOPANCREÁTICA DEL HCUV”

DIEGO ABRIL SANTA EUFEMIA Tutor : Dr. Mario Montes Manrique

INTRODUCCIÓN

Las metástasis hepáticas son el sitio de diseminación más frecuente del cáncer colorrectal. La cirugía es la única opción curativa, pero solo el 20% de los pacientes son candidatos.

OBJETIVOS

- Definir las características de la población.
- Identificar los factores que afectan a la SG y la SLE tras la resección.
- Comparar los resultados con otros estudios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un **análisis** observacional, retrospectivo simple, descriptivo y analítico. La muestra es de n=34 pacientes, tratados con quimioterapia neoadyuvante antes de la resección hepática entre 2013 y 2020. La información se ha obtenido de la base de datos de la Unidad de Cirugía HBP y revisando historias clínicas. Se ha analizado mediante *SPSS®Statistics*.

Las **variables estudiadas** son: Edad, localización del tumor primario, CEA preoperatorio, N+, estado mutacional RAS, tamaño de la mayor metástasis, número de metástasis, Tumor Burden Score, márgenes de resección y diseminación extrahepática de la enfermedad.

RESULTADOS

- La mediana de edad en la **muestra** son 65 años. De 34 pacientes, 25 habían fallecido. La localización del tumor primario más frecuente fue el recto, seguido de colon izquierdo y derecho. 25 tumores fueron sincrónicos y 9 metacrónicos. Se encontraron ganglios afectados en el 62% de las cirugías de primario.

Un 38% presentaba mutación en RAS.

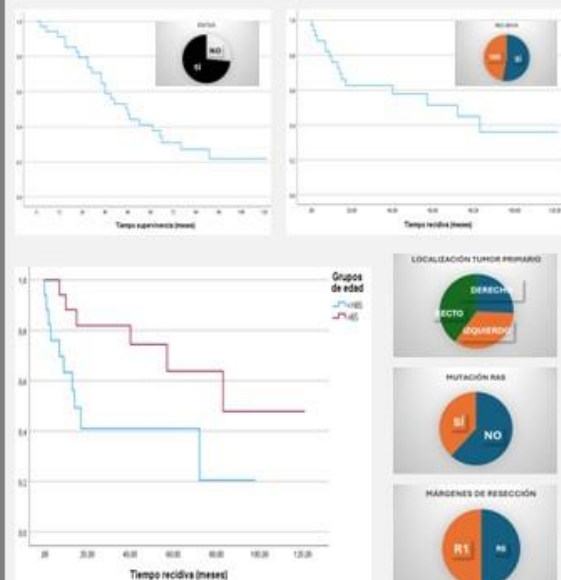
Las resecciones tuvieron bordes libres en el 79% de los casos, y el TBS medio fue de 28,88.

Hubo enfermedad extrahepática en el 53%, y el sitio más frecuente fue el pulmón.

- Sufrieron recidiva el 47% de los pacientes, con una **SLE del 51%** a los 5 años y una mediana de 14,7 meses

- La **SG es del 31%** a 5 años, con una mediana de 47 meses

- Solo se observó relación significativa entre **mayor edad** y tener **≥ 65 años** con el **descenso en la probabilidad de recidiva**.



CONCLUSIONES

Nuestra población tiene unas características similares a las de la bibliografía en cuanto a las variables que afectan a supervivencia y recidiva.

Son necesarios nuevos trabajos sobre la identificación de biomarcadores, que permitan diseñar tratamientos personalizados que mejoren los resultados en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA



