

Factores asociados a la supervivencia de pacientes operados de cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas

Factors Associated to Survival in Patients Operated on for Colon Cancer with Synchronic Liver Metastases

Carmen María Cisneros Domínguez¹ <https://orcid.org/0000-0002-0608-3316>

Zenén Rodríguez Fernández^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7021-0666>

Lázaro Ibrahim Romero García¹ <https://orcid.org/0000-0002-3248-3110>

Marlon De Wayne Brown¹ <https://orcid.org/0000-0002-1989-1187>

José Manuel Ricardo Ramírez¹ <https://orcid.org/0000-0002-2319-7219>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora”. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia: zenen.rodriguez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La metástasis hepática del cáncer de colon es una entidad frecuente.

Objetivo: Identificar los factores asociados a la supervivencia en pacientes intervenidos de cáncer de colon con metástasis hepática sincrónica.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal a 34 pacientes operados con este diagnóstico, en el servicio de Cirugía General del Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora” de Santiago de Cuba, desde 2010 hasta 2019. Fue estimada la supervivencia global y por diferentes periodos de tiempo en la cohorte, según el método de *Kaplan-Meier*. La comparación de las curvas de supervivencia para las covariables seleccionadas se realizó mediante la prueba de igualdad de distribuciones (*Log-Rank* de *Mantel* y *Cox*).

Resultados: La supervivencia global a los seis meses y al año del diagnóstico fue de 66,5 % y 66,2 %, respectivamente, con mediana de dos años (IC 95 %: 0,97-

3,02). La supervivencia fue superior si el paciente presentó una metástasis *versus* dos o más, así como la de ambos lóbulos marca la menor probabilidad de supervivencia. Los tumores bien y moderadamente diferenciados mostraron mayor probabilidad de supervivencia al año que los pocos diferenciados, sin diferencias significativas.

Conclusiones: La cirugía permite mejorar la sobrevida global y libre de enfermedad, aunque el uso de las distintas opciones terapéuticas para el cáncer colónico con metástasis hepática sincrónica continúa controvertido. La supervivencia de estos enfermos está condicionada por la estadificación, diferenciación histológica del tumor, localización y número de metástasis, entre otros factores.

Palabras clave: cáncer de colon; metástasis sincrónicas; quimioterapia; cirugía; supervivencia.

ABSTRACT

Introduction: Liver metastasis from colon cancer is a frequent entity.

Objective: To identify the factors associated with survival in patients operated on for colon cancer with synchronic liver metastasis.

Methods: An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out, from 2010 to 2019, with 34 patients with this diagnosis operated on in the general surgery service of Saturnino Lora Provincial Teaching Hospital of Santiago de Cuba. Overall survival was estimated, as well as by different time periods in the cohort, using the Kaplan-Meier method. The comparison of the survival curves for the selected covariates was carried out using the test of equality of distributions (log-rank or Mantel-Cox test).

Results: Overall survival six months and one year after diagnosis was 66.5% and 66.2%, respectively, with a median of two years (95% CI: 0.97-3.02). Survival was higher if the patient had one metastasis versus two or more, while metastasis in both lobules represents the lowest probability of survival. Well and moderately differentiated tumors showed higher probability of survival at one year than the little differentiated ones, without significant differences.

Conclusions: Surgery improves overall and disease-free survival, although the use of different therapeutic options for colon cancer with synchronous liver metastases remains controversial. The survival of these patients is conditioned by staging, histological differentiation of the tumor, location and number of metastases, among other factors.

Keywords: colon cancer; synchronous metastases; chemotherapy; surgery; survival.

Recibido: 04/03/2021

Aceptado: 20/03/2021

Introducción

Las metástasis hepáticas (MH) ocurren entre 5 y 40 % de los pacientes con carcinoma colorrectal (MHCCR); un 15 - 25 % se presentarán de forma sincrónica, es decir, las que se diagnostican antes o durante la resección quirúrgica del tumor primario y un 25 - 40 % serán metacrónicas si se diagnostican después de la neoplasia de origen, o de la cirugía de esta.^(1,2,3)

Desde 1946, cuando *Goodman* empleó por primera vez los agentes quimioterápicos para el tratamiento del cáncer, hasta el presente, el desarrollo de la industria farmacológica ha posibilitado su utilización en el cáncer de colon con metástasis hepática como terapia adyuvante (luego del tratamiento quirúrgico), neoadyuvante (antes de la cirugía con el objetivo de reducir masa tumoral) o de modo paliativo en los pacientes con metástasis irresecables a fin de aliviar sus síntomas y mejorar, en lo posible, la calidad de vida de estos enfermos.^(2,3)

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo. Los pacientes con MHCCR deben ser evaluados por un equipo multidisciplinario en el que se sigue un protocolo para el tratamiento, que ha cambiado a lo largo de los años: hasta 2005, las MH se operaban después de haber resecado el tumor primario y recibido quimioterapia neoadyuvante, considerado como “la regla de

oro” (resección por etapas o secuencial (primario-quimioterapia-metástasis), toda vez que la resección simultánea originaba altas tasas de morbilidad y mortalidad.^(2,4,5)

Posteriormente, se consideró la intervención simultánea del tumor primario y de las metástasis, siempre que su número \leq de 3 y de localización abordable por la misma incisión para ambos procedimientos, que no haya enfermedad extrahepática; que se pueda hacer una resección R0 (bordes sin tejido tumoral macroscópico ni microscópico) y dejar un volumen aceptable de hígado sano; que el cirujano sea experto y que el paciente no presente comorbilidad importante.^(6,7)

Existen publicaciones en las que la morbilidad, mortalidad y supervivencia son mayores en la cirugía simultánea^(4,5) en tanto que otras obtienen resultados similares con ambas estrategias de tratamiento.^(6,7)

Las MH condicionan la supervivencia de los pacientes. Estos sujetos presentan una supervivencia mucho menor que los que no las desarrollan. Los pacientes con MH sincrónicas tienen la mitad de supervivencia que la población general y adolecen de otro tipo de metástasis más fácilmente durante su seguimiento.⁽⁵⁾

Por las razones expuestas y además por ser prioridad de los Ministerios de Salud Pública y el de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba, la realización de investigaciones sobre el cáncer en las instituciones sanitarias, se decidió hacer este estudio en la nuestra con el objetivo de identificar los factores asociados a la supervivencia en pacientes intervenidos de cáncer de colon con metástasis hepática sincrónica.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de una muestra de 34 pacientes operados con diagnóstico definitivo de cáncer de colon con metástasis hepática sincrónica, en el servicio de Cirugía General del Hospital Provincial Docente “Saturnino Lora” de Santiago de Cuba, durante el periodo comprendido entre enero de 2010 hasta diciembre de 2019. La muestra correspondió al 26,9 % de una población de 126 enfermos operados en esa

institución durante el período señalado, con edades iguales o superiores a los 18 años, de ambos sexos, que egresaron con diagnóstico definitivo de cáncer de colon. Los participantes ofrecieron su consentimiento a fin de participar en la investigación de acuerdo con los principios éticos establecidos para la autorización del Comité de ética del centro.

Para dar cumplimiento a los objetivos propuestos se estudiaron las variables: edad y sexo, localización y diferenciación histológica del tumor primario, localización, tamaño y número de las metástasis hepáticas, tratamiento quirúrgico y médico realizado, complicaciones, estado al egreso hospitalario y supervivencia según predictores seleccionados.

El dato primario se extrajo de las historias clínicas de los pacientes en los departamentos de Registros Médicos, Anatomía Patológica y Oncología de la institución. Fueron utilizados los métodos: observación, medición. Como métodos estadísticos: análisis de frecuencias absolutas, media, desviación estándar y frecuencias relativas. Los métodos propios de la inferencia estadística fueron: estimación puntual y por intervalos de confianza del 95 %, así como la prueba no paramétrica de significación estadística entre las variables cualitativas seleccionadas, Ji al cuadrado de *Pearson* (independencia).

Para la supervivencia se consideró el estado actual del enfermo, hasta inmediatamente antes de la terminación de la recogida del dato primario, así como el tiempo de seguimiento asistencial (en meses). Se estimaron los tiempos de supervivencia: global, a los seis meses y al año del diagnóstico definitivo según el método de *Kaplan-Meier*. La comparación de las curvas de supervivencia para las covariables seleccionadas se realizó mediante la prueba de igualdad de distribuciones (*Log-Rank* de *Mantel* y *Cox*).

La información obtenida se procesó mediante el procesador estadístico SPSS/PC, versión 21.0. El documento fue redactado en el procesador de textos Microsoft Word de Microsoft Office 2010®.

Resultados

La edad promedio de los pacientes de esta casuística fue de 63,2 años, con desviación estándar de 13,0 años. Predominaron los grupos de edades de 45 a 64

y de 65 y más años, con valores respectivos de 47,1 %. Se identificaron 17 enfermos para ambos sexos.

La localización del tumor prevaleció en el colon izquierdo, para el 53,0 % vs. el derecho con el 47,0 %. En el izquierdo predominó en el descendente. Todos los tumores fueron adenocarcinomas con diferentes grados de diferenciación, a predominio de los moderadamente diferenciados en 21 enfermos (61,8 %; IC 95 %: 43,9-79,5), seguido de bien diferenciados, con 10 (29,4 %; IC 95 %: 10,1-42,7) y tres poco diferenciados (8,8 %; IC 95 %: 43,9-79,5).

La tabla 1 muestra que 12 enfermos (35,3 %; IC 95 %: 17,7-52,8) presentaron metástasis hepática única y en 22 estas fueron múltiples (64,7 %; IC 95 %: 47,1-82,2), con predominio del lóbulo hepático derecho (50,0 %), seguido de ambos lóbulos (35,3%). Se precisaron lesiones metastásicas inferiores a los 5 cm en 30 pacientes para el 88,2 % del total.

Tabla 1- Enfermos según características de las metástasis hepáticas

Características de las metástasis	No.	%
<i>Número de lesiones</i>		
Única	12	35,3
Múltiples	22	64,7
<i>Tamaño de la lesión</i>		
< 5 cm	30	88,2
≥ 5 cm	4	11,8
<i>Localización anatómica</i>		
Lóbulo derecho	17	50,0
Lóbulo izquierdo	5	14,7
Ambos lóbulos	12	35,3

La figura 1 muestra que en 25 pacientes para el 73,5 % del total de esta serie, se les realizaron proceder resecativo (IC 95 %: 57,2-89,8) versus derivativo (9 enfermos, para el 26,5 %; IC 95 %: 10,1-42,7). Se llevó a cabo tratamiento quirúrgico sobre la metástasis en dos enfermos (6,0 % del total de la muestra; IC 95 %: 0,7-19,6): en uno se realizó hepatectomía (segmentos 2 y 3) y en otro, resección del segmento hepático 6. En lo referente al riesgo quirúrgico, se identificó importancia significativa ($p = 0,0007$) para la clasificación “ASA III” de la Sociedad Americana de Anestesiología, que acumuló el 64,7 % del total de estas. Debe destacarse que uno de cada dos enfermos (52,9 %) fue sometido a

intervención quirúrgica urgente ($p = 0,6097$). Se prescribió tratamiento adyuvante a 30 pacientes (88,2 %; IC 95 %: 80,3-99,2).

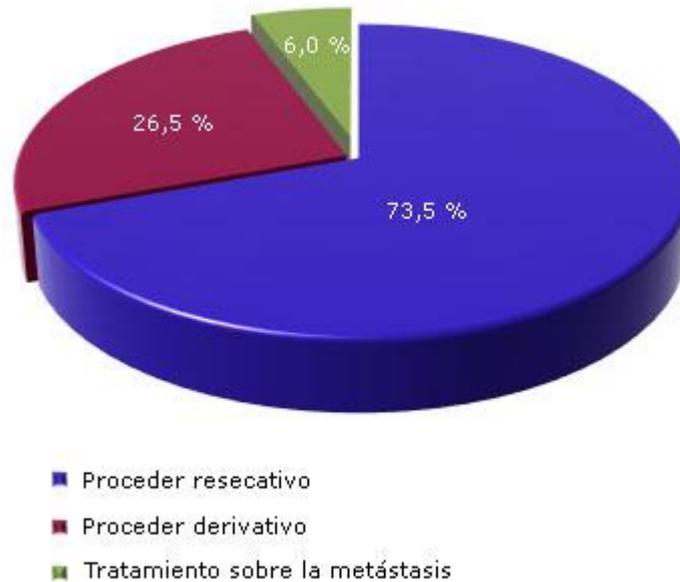


Fig. 1- Enfermos según tipo de proceder quirúrgico.

Se complicaron un total de 15 pacientes para el 44,1 % (IC 95 %: 25,9-62,2). Entre las complicaciones más frecuentes están la infección del sitio quirúrgico (4 enfermos, para el 11,8 %), el tromboembolismo pulmonar (3, para el 8,8 %) y la oclusión intestinal (2 para el 5,8 %).

En la tabla 2 se identifica la carga de mortalidad asociada a la enfermedad en la población de referencia. Del total de pacientes solo se registraron dos decesos, con causa directa de muerte tromboembolismo pulmonar en ambos (13,3 % del total de complicados), para el 5,9 % del total muestral (IC 95 %: 0,7-19,6), prevaleció la mortalidad registrada en el grupo más envejecido (de 65 y más años), sin identificarse asociación estadísticamente significativa entre el estado al egreso hospitalario de los pacientes con las variables presencia de complicaciones, ($p = 0,187$) y edad, ($p = 0,303$).

Tabla 2- Enfermos según presencia de complicaciones posquirúrgicas y estado al egreso

Presencia de complicaciones posquirúrgicas	Estado al egreso				Total	
	Vivo		Fallecido			
	No.	%	No.	%	No.	%
Ausencia de complicaciones	19	55,9	0	0,0	19	55,9
Presencia de complicaciones	13	38,2	2	5,9	15	44,1
Total	32	94,1	2	5,9	34	100,0

 Test de Fisher-Irving: ($p = 0,187$).

Los resultados del estudio estiman la supervivencia global a los seis meses y al año del diagnóstico en el 66,5 % y 66,2 %, respectivamente, con una mediana de dos años [IC 95%: 0,97-3,02]; (Tabla 3 y Fig. 2).

Tabla 3- Supervivencia global según predictores seleccionados

Supervivencia		Probabilidad de supervivencia (%)		Mediana	Intervalo de Confianza 95 %
		6 meses	1 año		
<i>Global</i>		66,5	66,2	2 años	[0,97-3,02]
Número de metástasis	Una metástasis	77,8	77,8	2,5 años	[0,42-4,57]
	Dos o más metástasis	58,7	51,4	1,7 años	[0,00-3,65]
Localización de las metástasis	Lóbulo derecho	75,0	75,0	2,2 años	[1,14-3,35] <i>n</i> 375
	Lóbulo izquierdo	60,0	60,0	2,0 años	[0,00-5,00]
	Ambos lóbulos	54,7	36,5	0,9 años	[0,25-1,54]
Diferenciación histológica	Bien diferenciado	66,7	66,7	2,2 años	[1,61-2,78] 0,925
	Moderadamente diferenciado	67,7	59,2	1,4 años	[0,35-2,44]
	Poco diferenciado	0,50	0,50	0,1 año	[0,00-0,00]

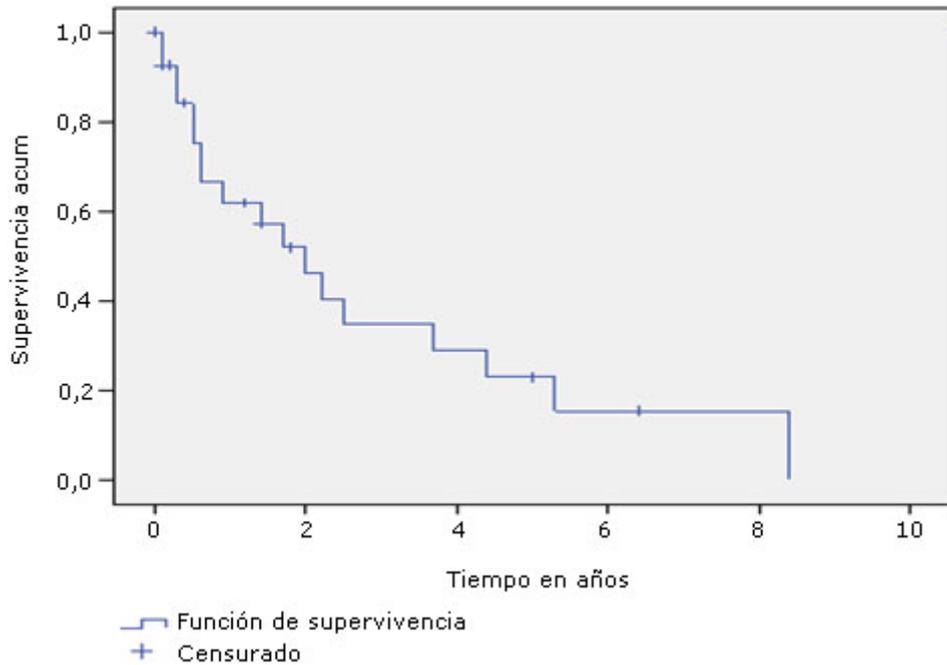


Fig. 2- Supervivencia global.

La tabla 3 muestra una supervivencia superior si el paciente presentó una metástasis *versus* dos o más (77,8 % y 51,4 % al año, respectivamente), sin precisarse diferencias significativas entre ambas categorías, ($p = 0,103$). La presencia de metástasis en ambos lóbulos marca la menor probabilidad de supervivencia, con una mediana de 0,9 años (IC 95%: 0,25-1,54; $p = 0,375$).

En cuanto a la diferenciación histológica, los tumores bien diferenciados y moderadamente diferenciados mostraron mayor probabilidad de supervivencia al año: 66,7 % y 59,2 %, con medianas de 2,2 y 1,4 años, respectivamente. Los enfermos aquejados de tumor de colon poco diferenciado presentaron supervivencia al año del orden del 0,50 %, con mediana de 0,1 año; marcadamente inferior, desde el punto de vista clínico, a las otras dos categorías, aunque sin mostrar diferencias significativas ($p = 0,925$).

Discusión

Según el estudio realizado en 2017 por *Dávila* y otros,⁽⁴⁾ la supervivencia a los cinco años de los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas es menor del 10 %, con tasa de curación inferior al 2 % con tratamiento paliativo disponible, mientras que con resección hepática oncológica reglada, con márgenes negativos para malignidad, tanto de las metástasis hepáticas como de la lesión tumoral primaria, la supervivencia es superior al 67 %, con tasa de curación entre 15 y 30 %.

Algunos investigadores han analizado la relación entre el número de metástasis y la tasa de supervivencia. Estudios iniciales como los de *Ekberg* y otros,⁽⁸⁾ identificaron menor supervivencia en aquellos pacientes con cuatro o más metástasis hepáticas. Sin embargo, otros como los de *Pawlik* y otros,⁽⁹⁾ han obtenido cifras de supervivencia similares, independientemente del número de metástasis hepáticas.^(10,11) Por tanto, actualmente el número de metástasis no se considera contraindicación formal para plantear la resecabilidad de las metástasis en un enfermo.^(12,13)

Los criterios “clásicos” de irresecabilidad de las metástasis hepáticas del cáncer de colon descritos por *Ekberg* y otros,⁽⁸⁾ en 1986, deben ser abandonados por los criterios ampliados y solo un equipo especialmente cualificado descartará la resecabilidad de las metástasis, decisión que no depende ni del número, ni del tamaño, ni de la localización bilateral de las lesiones,^(2,4) sino de otros factores como la volumetría hepática calculada mediante resonancia magnética o tomografía axial, las cuales permiten la reconstrucción tridimensional del hígado residual futuro y su comparación con el volumen total hepático, cuyo resultado es un porcentaje que será la guía para definir la posibilidad de practicar la resección quirúrgica.^(12,14)

En la actualidad, se acepta como guía para la práctica de cualquier procedimiento quirúrgico que involucre la resección hepática, la regla 20/30/40. Según esta regla,⁽⁴⁾ el volumen funcional residual necesario cuando el parénquima hepático está sano debe ser al menos del 20 %; si el parénquima está sano, pero va a someterse a quimioterapia, se requiere de un remanente hepático de más del 30

% y en presencia de hígado cirrótico, es necesario un volumen funcional residual de más del 40 %.

El uso de quimioterapia (QT) neoadyuvante; la realización de técnicas de oclusión portal (TOP) o bipartición hepática (para hipertrofiar el hígado remanente, en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático insuficiente, con el consiguiente riesgo de desarrollar una insuficiencia hepática posoperatoria letal); la aplicación de métodos de destrucción local como la radiofrecuencia (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir metástasis hepáticas contralaterales); la resección hepática en dos tiempos tras el intervalo temporal que permita la regeneración hepática y otras estrategias terapéuticas, han llevado a no considerar las metástasis hepáticas por cáncer de colon de distribución bilobar o sincrónicas como contraindicación para la cirugía radical.^(14,15,16)

La QT posoperatoria (adyuvante) se administra a fin de disminuir la incidencia de recurrencia y se basa en la administración de 10 a 12 ciclos de la combinación denominada FOLFOX: 5-fluorouracilo (5 FU) con leucovorina, asociada a oxaliplatino.⁽¹⁵⁾

Este esquema de tratamiento oncoespecífico ha demostrado que es seguro, no costoso y también efectivo para prevenir recurrencia en los cánceres de colon en las etapas II y III, muestra tener un intervalo libre de enfermedad a los tres años del 78,2 % y representa una reducción del riesgo de recurrencia en el 23 %, comparado con la asociación de 5 FU y leucovorina solamente.⁽¹⁵⁾

En la institución donde se llevó a cabo esta investigación, el equipo multidisciplinario valora la evolución posquirúrgica de los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepática en coordinación con el servicio de Oncología, a fin de alcanzar un tratamiento oncoespecífico efectivo, según lo reglamentado en las normas cubanas de tratamiento de esta dolencia.

El seguimiento se lleva a cabo de la siguiente manera: antes de comenzar la aplicación de la combinación FOLFOX, en dependencia del estado clínico del paciente, se realiza chequeo hematológico completo. Al terminar los seis primeros ciclos, se valora el estado de la metástasis mediante guía imagenológica y también se cuantifican los niveles de marcadores tumorales Ca 19-9 o CEA. En

relación con los resultados de todos estos procedimientos diagnósticos y terapéuticos, el equipo multidisciplinario realiza la discusión de los casos para determinar la terapia óptima; en base al hecho de que la respuesta a la quimioterapia en términos de reducción, estabilización o progresión tumoral, emerge como uno de los factores de pronóstico más importantes a considerar para la mejor atención de estos pacientes en estadios avanzados de la enfermedad tumoral.^(2,3,13,15)

En la actualidad, la administración de QT preoperatoria (neoadyuvancia) en los pacientes aquejados de cáncer de colon con metástasis hepática resecable, aumenta las tasas de resección curativa y permite llevar a cabo resecciones más conservadoras (ahorradoras de parénquima hepático).⁽¹⁶⁾ Además, en el estudio de EORTC,⁽¹⁵⁾ realizado en 2008, en pacientes que respondieron al tratamiento con la quimioterapia preoperatoria FOLFOX, se obtuvieron mejores cifras de supervivencia libre de enfermedad, en el orden del 76 % ($p = 0,023$), que disminuyó el riesgo de recurrencia.

La respuesta radiológica del tumor a la QT neoadyuvante se ha evaluado tradicionalmente en base a la reducción del volumen tumoral. Según el estudio realizado por *Dam* y otros⁽¹⁶⁾ en 2015, se clasificaron en respuesta completa: si desaparece la lesión; respuesta parcial: si se observa regresión tumoral en más del 30 % de la lesión inicial; enfermedad progresiva: cuando existe crecimiento de más del 20 % de la lesión y enfermedad estable: si presenta regresión menor del 30 % o progresión menor del 20 %; estos autores concluyen que existe una significativa reducción del tamaño tumoral en la tomografía axial posteriormente. Los criterios radiológicos RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*),⁽¹⁷⁾ basados únicamente en el tamaño tumoral, se cuestionan actualmente por diferentes investigadores^(18,19) que los consideran inadecuados para la evaluación de la respuesta a determinados protocolos de QT. En consecuencia, para la evaluación de la QT se debe optar por otro tipo de parámetros, como los tres siguientes:⁽¹²⁾ si las lesiones se atenúan, si la superficie de las lesiones hace que tomen una forma más homogénea y si las lesiones presentan un borde o un anillo con realce periférico más claro.

Los objetivos de la quimioterapia adyuvante después de la resección hepática son prevenir la recurrencia en el hígado residual y tratar metástasis extrahepáticas latentes; además, ha demostrado aumentar la supervivencia después de la resección primaria.^(2,3,18,19)

En el estudio de *Haas* y otros,⁽²⁰⁾ en 2008, que comparó resecciones R0 y R1, los resultados mostraron mayor tasa de recurrencia en pacientes con resecciones R1, pero la supervivencia general fue similar entre los pacientes con R0 y R1 tras la quimioterapia adyuvante.

Según el trabajo de *Mitry* y otros,⁽²¹⁾ en 2008, se observó el aumento de la recurrencia e incremento de la mortalidad en aquellos enfermos que no recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante. En la serie se empleó la quimioterapia preconizada internacionalmente (FOLFOX), que potencialmente debió aumentar la supervivencia global.

Además, en la actualidad, con las técnicas de neoadyuvancia y las técnicas para aumentar el parénquima hepático residual funcional el tamaño no debe de ser de gran importancia para decidir la resección hepática.^(19,22)

En las metástasis hepáticas, consideradas inicialmente como irresecables, se puede rescatar para la resección entre el 15 y el 30 % del parénquima hepático con el empleo de la quimioterapia, la realización de técnicas de oclusión portal o bipartición hepática, la aplicación de métodos de destrucción local y la resección hepática en dos tiempos, entre otras técnicas.^(19,20,21)

Los pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas son tratados mediante tres estrategias: la tradicional o clásica, consiste en la resección quirúrgica del tumor primario en un primer tiempo y posteriormente, quimioterapia, para proceder a la resección de las lesiones hepáticas en un segundo tiempo, tres a seis meses después. La estrategia simultánea, consistente en la resección de la lesión tumoral primaria y de las metástasis hepáticas en un mismo acto quirúrgico, seguida de quimioterapia y la estrategia inversa, que consiste en administrar inicialmente quimioterapia sistémica, seguidos por la resección de las metástasis hepáticas y posteriormente, en un segundo tiempo resecar el tumor primario, con quimioterapia durante el intervalo entre ambas cirugías.⁽²²⁾

El único tratamiento con potencial curativo en los pacientes con metástasis hepáticas debe ser la resección de todo el volumen tumoral hepático con márgenes adecuados y la suficiente preservación del parénquima sano (25 - 30 %), según criterios oncológicos y anatómicos establecidos, lo que incide en la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos.⁽²²⁾

Los resultados expuestos constituyen una aproximación a la supervivencia real de los pacientes aquejados de cáncer de colon, toda vez que existieron dificultades en la recolección del dato primario al momento de la conclusión del seguimiento de la cohorte, debido a ausencia o cambio de residencia de algunos pacientes, lo que imposibilitó alcanzar el grado de calidad del dato.

El desarrollo de la cirugía hepática requiere de una infraestructura tecnológica sofisticada de la cual carece la institución hospitalaria donde se efectuó la investigación, amén de la irremplazable experiencia quirúrgica de los cirujanos. Sería recomendable repetir la investigación previa superación de las limitaciones encontradas. Se impone considerar un mayor tamaño muestral, a fin de obtener una población estadísticamente representativa con mayor número de pacientes operados de las metástasis hepáticas, lo que permitiría comparar estos resultados con los índices de supervivencia a 5 años de otros estudios. De igual manera, es indispensable evaluar cómo influye el protocolo terapéutico en la evolución de la enfermedad metastásica.

La cirugía permite mejorar la sobrevida global y libre de enfermedad, aunque el uso de las distintas opciones terapéuticas para el cáncer colorrectal con metástasis hepática sincrónica continúa aún controvertido. La supervivencia de estos pacientes está condicionada por varios factores, a saber: edad y estado nutricional del enfermo, estadificación, diferenciación histológica del tumor, localización, tamaño y número de metástasis, entre otros predictores.

Referencias bibliográficas

1. Pérez Cabrera B, Palomeque Jiménez A, Navarro Sánchez P, González Ramírez AR, Navarro Freire F. Metástasis hepáticas de origen colorrectal sincrónicas:

- ¿intervención simultánea o secuencial? Rev Chil Cir. 2015;67(2):158-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262015000200008>
2. Xinyu Q, Jianmin X, Yunshi Z. Manejo multidisciplinario de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal. Diagnóstico y tratamiento tempranos. PEOPLES MEDICAL PUBLISHING HOUSE. SPRINGER. 2017 [acceso 28/02/2020]. Disponible en: <http://www.springer.com/gp/book/9789401777537https://>
3. Domínguez González EJ, Navarro Freire F. Alternativas en el tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal. MEDISAN. 2016 [acceso 26/02/2020];20(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/619>
4. Dávila D, Palacios O, Naranjo C. Metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal: estrategias terapéuticas y recomendaciones actuales. Rev Colomb Cir. 2017 [acceso 08/09/2020];32:304-18. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v32n4/v32n4a10.pdf>
5. Mjørud Forsmo H, Erichsen C, Rasdal A, Körner H, Pfeiffer F. Enhanced Recovery After Colorectal Surgery (ERAS) in Elderly Patients Is Feasible and Achieves Similar Results as in Younger Patients. Gerontol Geriatr Med. 2017 [acceso 10/01/2020];3(1):1-8. Disponible en: <http://preview.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5419065/>
6. Biel WE, Walker GG, Ocares UM, Benavides YC, Martin QF, Vivanco AJ. et al. Resultados precoces y tardíos en resecciones ampliadas en cáncer de colon T4b. Rev Chil Cir. 2017;69(2):139-43. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.10.006>
7. Picaporte Fuentes P, Baquedano Rodríguez J, Fernández Bueno F, Gutiérrez Ortega C, Sánchez Vélez A. Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: Situación en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” entre los años 2012 y 2017. Sanid. Mil. 2019 [acceso 08/09/2020];75(2):80-6. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712019000200080&lng=es
8. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand Y, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J

- Surg. 1986 [acceso 10/09/2020];73(9):727-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3756436>
9. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist*. 2008 [acceso 10/09/2020];13(1):51-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18245012>
10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019 [acceso 08/09/2020];144(8):1941-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310/>
11. Sepúlveda García ME. Cáncer Colorrectal estadio IV por Metástasis Hepáticas sincrónicas irresecables. Estudio de morbi-mortalidad y supervivencia tras resección del tumor primario. [Tesis Doctoral]. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina. Madrid, 2017. [acceso 08/09/2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/46955/1/T39743.pdf>
12. Brunicardi FC, Andersen DK, Billar TR. Schwartz: principios de cirugía (11ª ed.). McGraw-Hill Interamericana. 2020 [acceso 28/12/2020]. Disponible en: <https://edimeinter.com/catalogo/cirugia/principios-cirugia-2-tomos-11a-edicion-2020/>
13. Sohal D, Khorana AA. Principles of Cancer Therapy. In: Benjamin IJ, editors. Andreoli and Carpenter's Cecil Essentials of Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2016 [acceso 11/09/2020]: Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9781437718997000552>
14. Fernández MG. Estado actual de la cirugía en metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. [Tesis doctoral]. Universidad del País Vasco, España. 2016 [acceso 08/09/2020]. Disponible en: <http://www.oc.lm.ehu.es/Departamento/TFG/Mikel%20Gonzalez.pdf>
15. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 [acceso 28/07/2020];371:1007-16. Disponible en: [https://www.thelancet.com/article/S0140-6736\(08\)60455-9/fulltext](https://www.thelancet.com/article/S0140-6736(08)60455-9/fulltext)

16. Dam C, Lund-Rasmussen V, Ploen J, Jakobsen A, Rafaelsen S. Computed tomography assessment of early response to neoadjuvant therapy in colon cancer. *Dan Med J*. 2015 [acceso 11/09/2020];62(7):A5103. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26183044>
17. Kuhl Ch, Alparslan Y, Schmoee J, Sequeira B, Keulers A, Brümmendorf TH, et al. Validez de RECIST versión 1.1 para la evaluación de la respuesta en el cáncer metastásico: un estudio prospectivo de múltiples directores. *Hogar Radiología*. 2018 [acceso 28/12/2020];290(2):[aprox. 10 p.] Disponible en: <https://pubs.rsna.org/doi/full/10.1148/radiol.2018180648>
18. Bonilla FC, Sorin CC. *Cancer colorrectal: Clínicas Quirúrgicas*. Facultad de Medicina Universidad de la República. Uruguay 2018. Clin Quir Fac Med UdelaR. 2018. [acceso 08/09/2020]. Disponible en: https://www.quirurgicab.hc.edu.uy/images/Cancer_colorrectal_CQFM.pdf
19. Manterola C, Otzen T. Asociación de partición hepática y ligadura portal para hepatectomía por etapas (ALPPS). *Int. J. Morphol*. 2017 [acceso 11/09/2020];35(3):1083-90. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/320120929_Asociacion_de_Particion_Hepatica_y_Ligadura_Portal_para_Hepatectomia_por_Etapas_ALPPS
20. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R, et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg* 2008 [acceso 08/09/2020];248(4):626-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936576>
21. Mitry E, Fields AL, Bleiberg H, Labianca R, Portier G, Tu D, et al. Adjuvant chemotherapy after potentially curative resection of metastases from colorectal cancer: a pooled analysis of two randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008 [acceso 08/09/2020];26(30):4906-11. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/jco.2008.17.3781>
22. Teh C. *Approach to Management of Colorectal Liver Metastasis in 2020*. Philippines: International Hepato-Pancreato-Biliary Association (IHPBA), VIRTUAL CONGRESS. 2020. [acceso 28/12/2020]. Disponible en: <https://www.ihpba.org/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Carmen María Cisneros Domínguez: Conceptualización. Curación de datos. Metodología. Supervisión. Redacción - borrador original.

Marlon De Wayne Brown: Curación de datos. Investigación. Redacción - borrador original.

Zenén Rodríguez Fernández: Análisis formal. Supervisión. Visualización. Redacción - revisión y edición.

Lázaro Ibrahín Romero García: Conceptualización. Curación de datos. Metodología. Validación. Redacción - borrador original.

José Manuel Ricardo Ramírez: Validación. Visualización.