



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer
colorrectal: análisis de supervivencia y de factores pronósticos.**

D. Francisco José Pelegrín Mateo

2024



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

**Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer
colorrectal: análisis de supervivencia y de factores pronósticos.**

Autor: D. Francisco José Pelegrín Mateo

Director: D. Javier Gallego Plazas



**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS
PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022

D. Francisco José Pelegrín Mateo

Doctorando del Programa de Doctorado en:

872 – Programada de Doctorado en Ciencias de la Salud (Plan 2013).

De la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia, como autor de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal: análisis de supervivencia y de factores pronósticos.

Y dirigida por,

D. Javier Gallego Plazas

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por compendio de publicaciones o incluyese 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.8 del reglamento), declarar que cuenta con:

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 23 de septiembre de 2024.

**PELEGRIN MATEO
FRANCISCO JOSE -
48558840K**

Fdo.: Francisco José Pelegrín Mateo

Firmado digitalmente por
PELEGRIN MATEO FRANCISCO
JOSE - 48558840K
Fecha: 2024.09.23 20:41:30 +02'00'

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados	
Responsable	Universidad de Murcia Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalencia, 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. Art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos.
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad.
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos.
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis.

Al Doctor Javier Gallego Plazas, por su inestimable ayuda, apoyo y paciencia tanto en la realización de este proyecto de investigación como en su dedicación en mi formación como médico y persona.

A mi familia, por su amor incondicional y por siempre estar a mi lado. Especialmente a Anto, por permitirme compartir con ella nuestro proyecto de vida, y a Ona, por ser capaz de dar sentido a todo lo que hago.

Finalmente, a los pacientes, por todo.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	XIV

1. ANTECEDENTES	21

1.1. EPIDEMIOLOGÍA	22

1.2. ETIOPATOGENIA	30

1.2.1. Factores ambientales.	30

1.2.2. Factores genéticos.	32

1.2.3. Biología molecular.	34

1.3. DIAGNÓSTICO	35

1.4. TRATAMIENTO.....	38

1.4.1. Enfermedad localizada	38

1.4.2. Enfermedad avanzada	42

1.5. CÁNCER COLORRECTAL CON METÁSTASIS HEPÁTICAS	50

1.5.1. DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA.....	50

1.5.2. TIPOS DE ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA	53

1.5.3. SELECCIÓN DE PACIENTES	56

1.5.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	63

1.5.5. TRATAMIENTO LOCAL NO QUIRÚRGICO.....	78

1.5.6. TRATAMIENTO SISTÉMICO	85

1.5.7. SEGUIMIENTO.....	96

2. JUSTIFICACIÓN.....	101

3. OBJETIVOS	104
3.1. Objetivo principal.	105
3.2. Objetivos específicos.	105
4. METODOLOGÍA.....	106
4.1. Diseño.	107
4.2. Periodo de inclusión.....	107
4.3. Selección de la población.	107
4.3.1. Ámbito de realización.	107
4.3.2. Criterios de inclusión y exclusión.	107
4. Recogida de datos.	108
4.1. Descripción de las variables.	108
4.2. Fuentes de datos.	109
4.5. Seguimiento.	110
4.6. Análisis.	110
4.7. Limitaciones.....	113
4.8. Ética.	114
5. RESULTADOS	115
5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	116
5.1.1. Características basales.....	116

5.1.2. Características relativas al tumor primario.....	117
5.1.3. Características relativas al diagnóstico de la enfermedad hepática.....	121
5.1.4. Tratamiento sistémico previo a cirugía hepática.....	123
5.1.5. Cirugía hepática.....	127
5.1.6. Anatomía patológica.	130
5.1.7. Evaluación de enfermedad postquirúrgica.	135
5.1.8. Tratamiento sistémico tras la cirugía hepática.	135
5.1.9. Seguimiento.....	138
5.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	142
5.2.1.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.....	142
5.2.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.....	188
5.2.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	190
5.2.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL	232
6. DISCUSIÓN.....	235
6.1. ANÁLISIS DE VALORES PERDIDOS	236
6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO	237
6.2.1. Características basales.....	237
6.2.2. Características relativas al tumor primario.....	241
6.2.3. Características relativas al diagnóstico de la enfermedad hepática.....	246

6.2.4. Tratamiento sistémico previo a cirugía hepática.....	249
6.2.5. Cirugía hepática.....	253
6.2.6. Anatomía patológica.	259
6.2.7. Evaluación de enfermedad postquirúrgica.	263
6.2.8. Tratamiento sistémico tras la cirugía hepática.	264
6.2.9. Seguimiento.....	268
6.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	271
6.3.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	271
6.3.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL	292
7. CONCLUSIONES	317
8. BIBLIOGRAFÍA	320
9. ANEXOS	372
9.1. Hoja de recogida de variables.	373
9.2. Hoja de consentimiento informado.....	379

ABREVIATURAS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- AECC: Asociación Española Contra el Cáncer.
- ADN: Ácido desoxirribonucleico.
- AIC: Criterio de información de Akaike.
- ALK: Quinasa del linfoma anaplásico.
- ALPPS: Asociación de la partición hepática y ligadura de la vena portal para la hepatectomía en varios tiempos.
- AntiCTLA4: Terapia frente a la proteína 4 citotóxica asociada a linfocito T.
- AntiEGFR: Terapia frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico.
- AntiPDL1: Terapia frente al punto de control inmunitario PDL1.
- AntiVEGF: Terapia frente al factor de crecimiento vascular endotelial.
- APC: Adenomatosis polyposis coli.
- ASCO: American Society of Clinical Oncology (Sociedad Americana de Oncología Clínica).
- BIC: Criterio de información Bayesiano.
- BPI: Basingstoke Predictive Index.
- BRAF: Homólogo B1 del oncogén viral del sarcoma murino v-raf.
- CAPOX: Esquema de quimioterapia con combinación de capecitabina y oxaliplatino.
- CCHH: Concentrados de hematíes.
- CCR: Cáncer colorrectal.

- CCRm Cáncer colorrectal metastásico.
- CEA: Antígeno carcinoembrionario.
- ctDNA: circulating tumor DNA (ADN tumoral circulante).
- DE: Desviación estándar.
- DEBIRI: Terapia con perlas de irinotecán.
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.
- EMVI: Invasión venosa extramural.
- ESMO: European Society of Medical Oncology (Sociedad Europea de Oncología Médica).
- FMR: Fascia mesorrectal.
- FOLFIRI: Esquema de quimioterapia con combinación de 5-fluorouracilo e irinotecán.
- FOLFOX: Esquema de quimioterapia con combinación de 5-fluorouracilo y oxaliplatino.
- FOLFOXIRI: Esquema de quimioterapia con combinación de 5-fluorouracilo, oxaliplatino e irinotecán.
- FOLFOXIRI-B: Esquema de tratamiento con combinación de 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán y bevacizumab.
- 5-FU-B: Esquema de tratamiento con combinación de 5-fluorouracilo y bevacizumab.
- FUDR: Fluxoridina.
- 5FU/LV: 5-fluorouracilo y leucovorin.
- GLOBOCAN: Global Cancer Observatory (Observatorio Global del Cáncer).

- HAI: Infusión arterial hepática de quimioterapia.
- HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.
- HR: Hazard ratio.
- IC: Intervalo de confianza.
- IK: Índice de Karnofsky.
- ILE: Intervalo libre de enfermedad
- IQR: Rango intercuartílico.
- ISS: Técnica in situ splitting.
- KRAS: Kirsten rat sarcoma virus.
- KRAS G12C: Mutación G12C en el protooncogén KRAS.
- Md: Mediana.
- MEK: Proteína quinasa activada por mitógenos.
- MELD: Model for End-stage Liver Disease (Modelo de enfermedad en estadio final del hígado).
- MGMT: Metilguanina metiltransferasa.
- MILR: Resección mínimamente invasiva.
- MMR: Mismatch repair proteins (proteínas reparadoras del ADN).
- MSI: Inestabilidad de microsatélites.
- MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center.
- MUTYH: MutY DNA glycosylase.

- NASH: Esteatohepatitis no alcohólica.
- NTRK: Receptor de tirosina quinasa neurotrófico.
- OR: Odds ratio.
- ORR: Tasa de respuestas totales.
- PAF: Poliposis adenomatosa familiar.
- PAM: Poliposis adenomatosa asociada al gen MUTYH.
- PET-FDG-TAC: Tomografía por emisión de positrones de fluorodeoxiglucosa en combinación con TAC.
- PIK3CA: Fosfoinositol 3-cinasa.
- R0: Resección microscópicamente completa.
- R1: Resección microscópicamente incompleta.
- RM: Resonancia magnética nuclear.
- RR: Riesgo relativo.
- SBRT: Radioterapia estereotáxica.
- SEER: Surveillance, Epidemiology, and End Results.
- SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.
- SIRT: Radioterapia interna selectiva.
- SLE: Supervivencia libre de enfermedad.
- SLR: Supervivencia libre de recaída.
- SVG: Supervivencia global.

- TA: Ablación térmica.
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- TACE: Quimioembolización transarterial.
- TARE: Radioembolización transarterial.
- TAS-102: Trifluridina-tipiracilo.
- TBS: Tumor burden score (puntaje de carga tumoral).
- TRG: Grado de regresión tumoral.
- TTV: Volumen tumoral total.
- Y-90: Itrio-90.

1. ANTECEDENTES

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Según datos procedentes del *Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)* (1) correspondientes al año 2022, considerando ambos sexos, el cáncer colorrectal (CCR) fue el cuarto tumor en incidencia a nivel mundial, con una tasa estandarizada por edad de 18,4 por cada 100.000 habitantes (Figura A1). Excluyendo los casos de cáncer de próstata y cáncer de mama, el CCR está situado en la segunda posición en incidencia estandarizada por edad tanto para hombres como para mujeres (Figura A1).

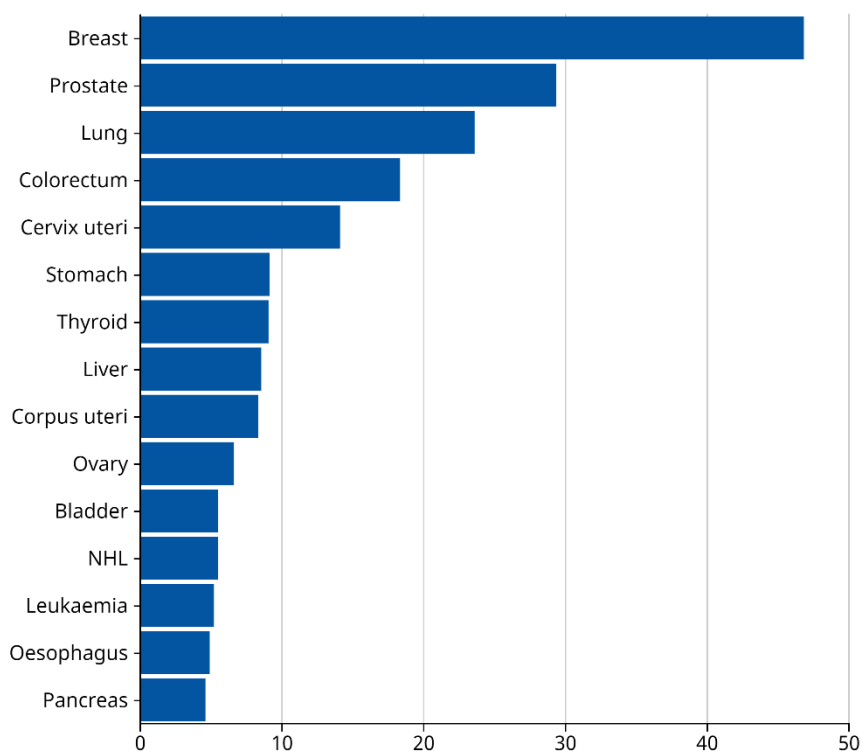


Figura A1 – Tasa estandarizada por edad, ambos sexos (población mundial). Adaptado de Globocan 2022 (Obtenido de: <http://gco.iarc.fr/>, accedido 08/06/2024).

En términos de mortalidad, el CCR supuso el tercer tumor para ambos sexos, con una tasa estandarizada por edad de 8,1 por cada 100.000 habitantes, solo por detrás del cáncer de pulmón y de mama (Figura A2).

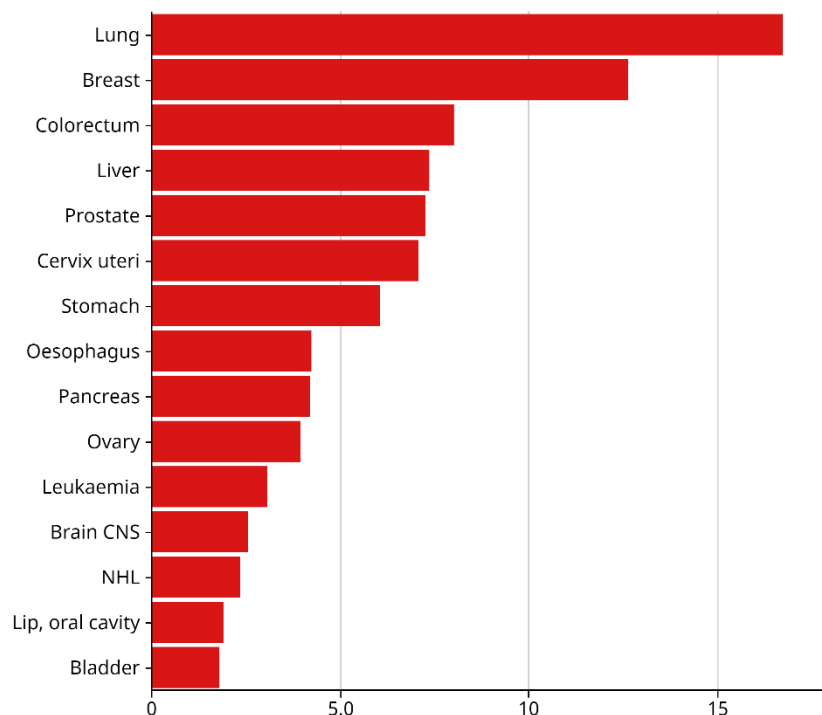


Figura A2 – Mortalidad según tasa estandarizada por edad, ambos sexos (población mundial). Adaptado de Globocan 2022 (Obtenido de: <http://gco.iarc.fr/>, accedido 08/06/2024).

En Europa, en el año 2022, el CCR se situó en tercera posición en incidencia estandarizada por edad para ambos sexos (Figura A3). En este caso, tras excluir los casos de cáncer de próstata y de cáncer de mama, el CCR se posiciona del segundo cáncer en incidencia, tras el cáncer de pulmón en el sexo masculino (37,7 por cada 100.000 habitantes) y el primero en el sexo femenino (24,8 por cada 100.000 habitantes) (Figuras A4).

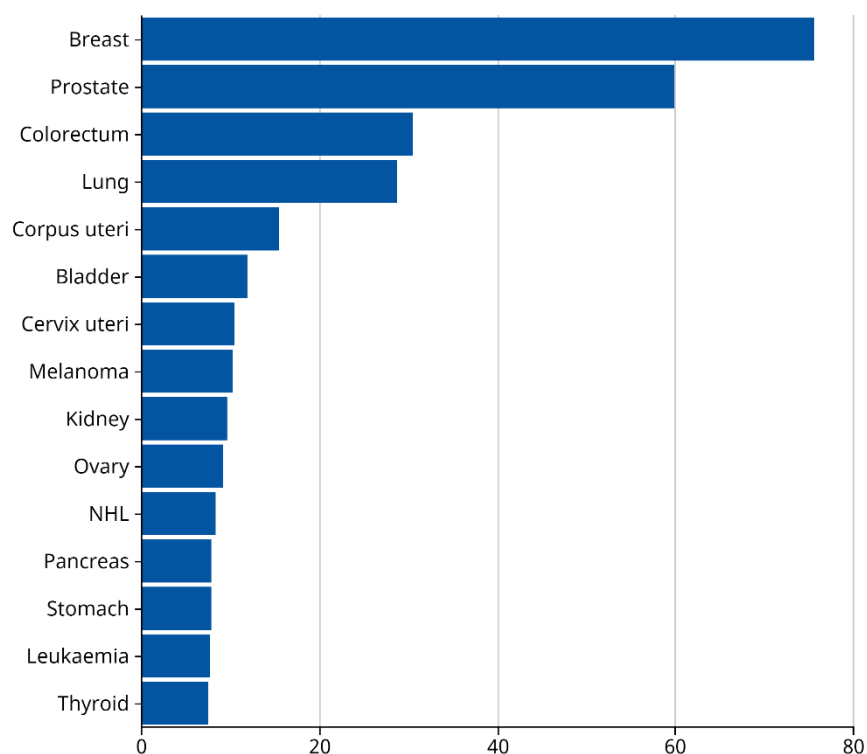


Figura A3 – Incidencia según tasa estandarizada por edad, ambos sexos (población europea). Adaptado de Globocan 2022 (Obtenido de: <http://gco.iarc.fr/>, accedido 08/06/2024).

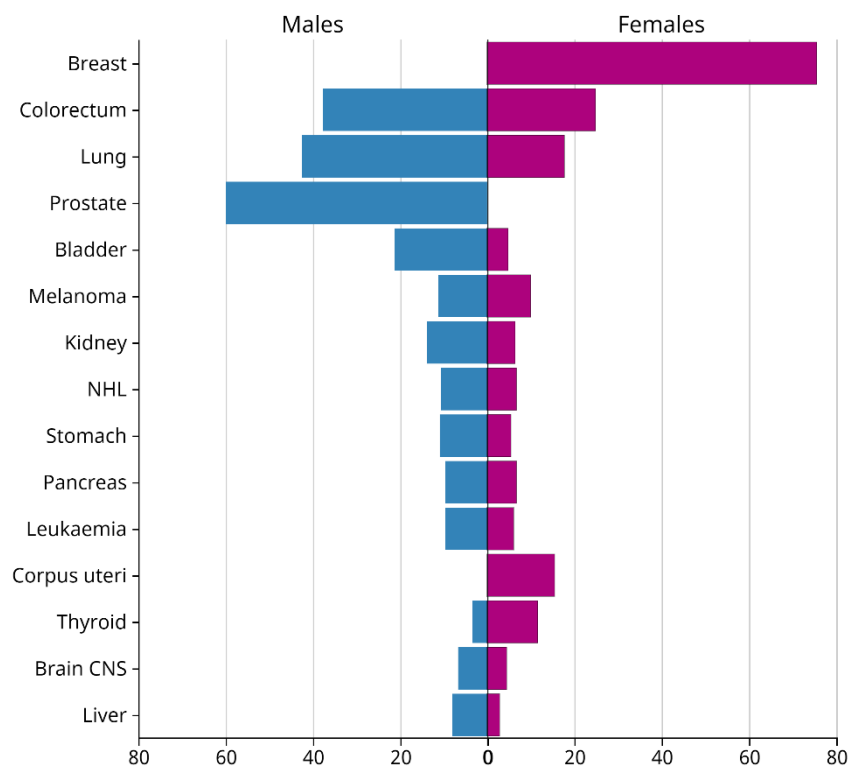


Figura A4 – Incidencia según tasa estandarizada por edad según sexos (población europea). Adaptado de Globocan 2022 (Obtenido de: <http://gco.iarc.fr/>, accedido 08/06/2024).

La mortalidad del cáncer colorrectal en el contexto europeo se sitúa como tercera causa de muerte por cáncer para ambos sexos, por detrás del cáncer de pulmón y del cáncer de mama (tasa estandarizada por edad: 12,1 por cada 100.000 habitantes) (Figura A5).

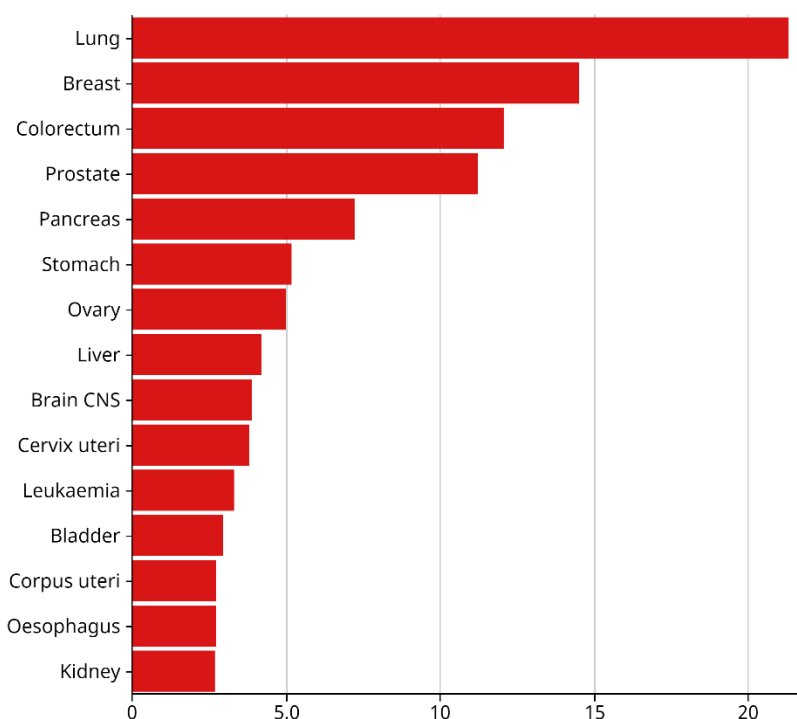


Figura A5 – Mortalidad según tasa estandarizada por edad, ambos sexos (población europea). Adaptado de Globocan 2022 (Obtenido de: <http://gco.iarc.fr/>, accedido 08/06/2024).

En la última actualización de datos procedentes de población europea, *Santucci et al* (2) sitúan la predicción para el año 2024 de la mortalidad debida al cáncer colorrectal como la segunda causa de defunciones en varones, por detrás del cáncer de pulmón, y como la tercera en mujeres, por detrás del cáncer de mama y de pulmón (Figura A6).

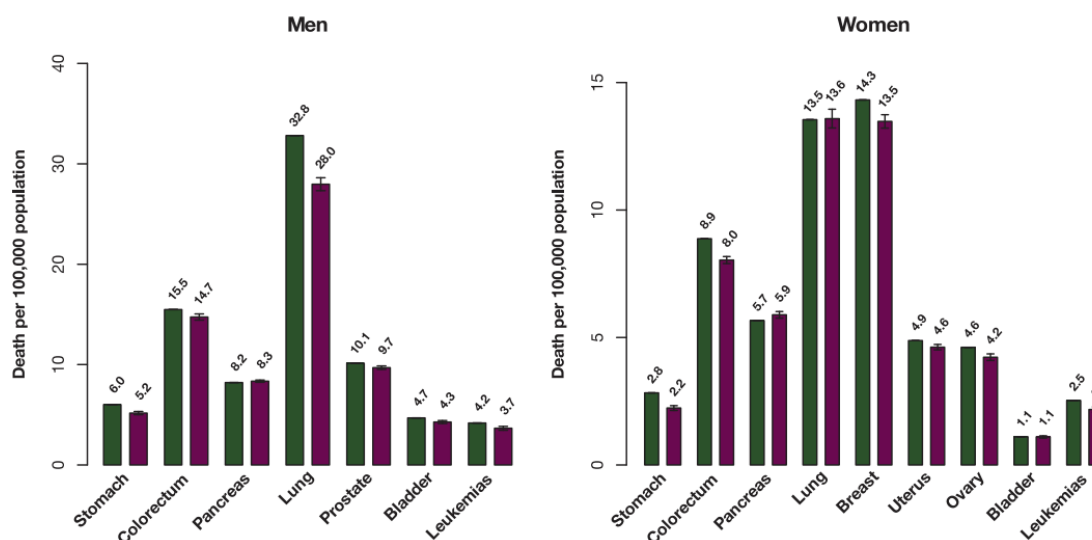


Figura A6 – Tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes para hombres y mujeres (verde: año 2018; lila: año 2024). Reproducido de Santucci et al, Ann Oncol 2024.

En España, según cifras de la *Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)*, el CCR es la neoplasia maligna con mayor incidencia, con una estimación de 43.370 casos en ambos sexos en el año 2020 (3). A pesar del descenso del 1,2% en el número de fallecimientos entre los años 2017 y 2018, su mortalidad continúa siendo elevada (11.265 fallecimientos en 2018) (3,4). Estas cifras de mortalidad, sumadas a su condición de neoplasia más frecuente, y a las consecuencias derivadas de la evolución de la enfermedad y su tratamiento, sitúan al CCR como uno de los principales problemas de salud pública en España.

Según el *Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC)* en su informe del año 2020 sobre el “*Impacto del Cáncer en la Comunitat Valenciana*” (5), se diagnosticaron un total de 29.912 nuevos casos de cáncer en el territorio. Una tasa de incidencia de 591 por cada 100.000 habitantes, algo inferior a la tasa media del total de la población española que es de 593 casos por cada 100.000 habitantes. En concreto, en la provincia de Alicante, se diagnosticaron 11.282 nuevos casos, lo que correspondería a una tasa de 600 casos por cada 100.000 habitantes, por

encima de las provincias de Castellón (596 casos por cada 100.000 habitantes) y Valencia (584 por cada 100.000 habitantes) (Tabla A1), siendo el CCR el tipo tumoral con mayor incidencia (4.116 casos).

Provincia	Número de casos por cada 100.000 habitantes
Alicante	600
Castellón	596
Valencia	584

Tabla A1 – Nuevos casos de cáncer por provincia en la Comunidad Valenciana (Nº de casos por 100.000 habitantes).

Según datos procedentes del *Centro Nacional de Epidemiología*, a través del *Registro Ariadna* (6), la tasa de mortalidad por cáncer de colon en la provincia de Alicante ajustada a la población europea fue de 7,36 – 7,86 (mujeres) y 15,71 – 17,05 (hombres) para el periodo comprendido entre 1975 y 2022. Este cálculo permite obtener una cifra libre del efecto de la edad con el fin de poder comparar la mortalidad entre provincias con distintas pirámides demográficas. Para el cáncer de recto fue de 2,42 – 2,65 en el sexo femenino y de 5,51 – 5,99 en el masculino (Figuras A7 y A8).

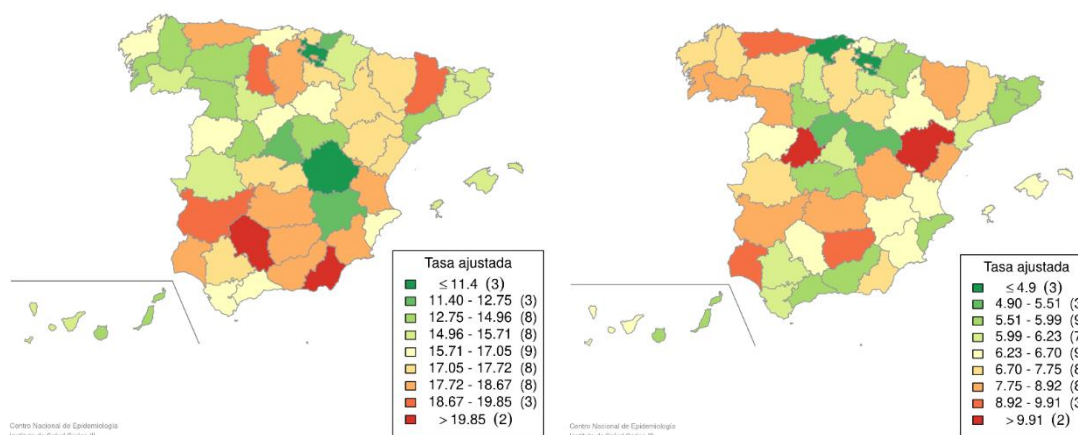


Figura A7 – Tasa de mortalidad en hombres por cáncer de colon (izquierda) y recto (derecha), ajustada a población europea. Adaptado de Registro Ariadna.

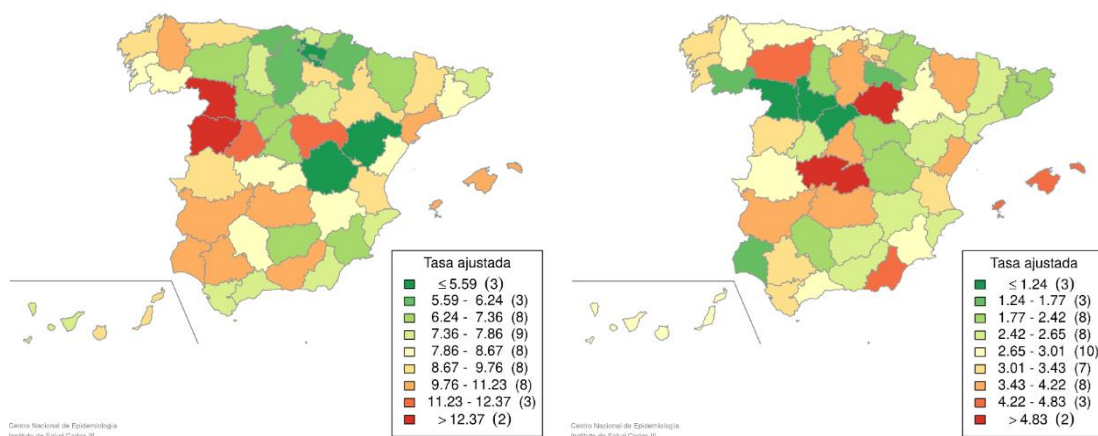


Figura A8 – Tasa de mortalidad en mujeres por cáncer de colon (izquierda) y recto (derecha), ajustada a población europea. Adaptado de Registro Ariadna.

En concordancia con el resto del país, la tasa cruda de mortalidad por cáncer colorrectal ha experimentado un crecimiento sostenido desde el año 1975 en el caso de los hombres (Figura A9). En cambio, con diferentes altibajos, desde el inicio de los años 2.000 la tasa cruda de mortalidad por cáncer de colon en el sexo femenino se ha estabilizado, a diferencia del cáncer de recto (Figura A10) (6).

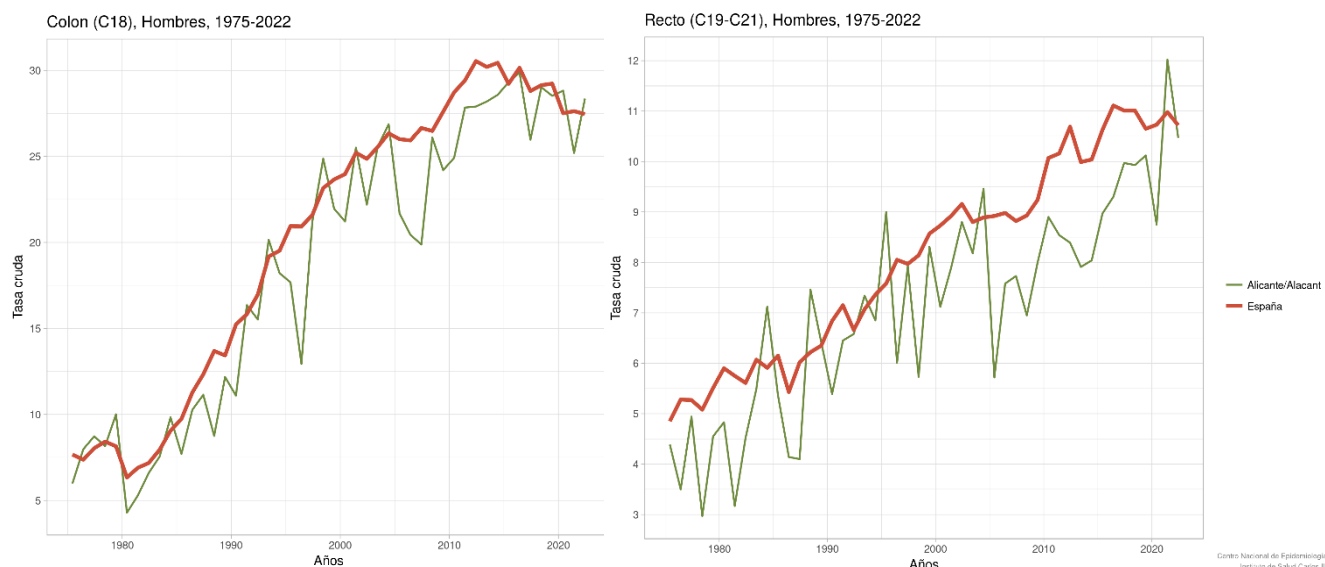


Figura A9 – Tasa cruda de mortalidad en hombres por cáncer de colon (izquierda) y recto (derecha). Adaptado de Registro Ariadna.

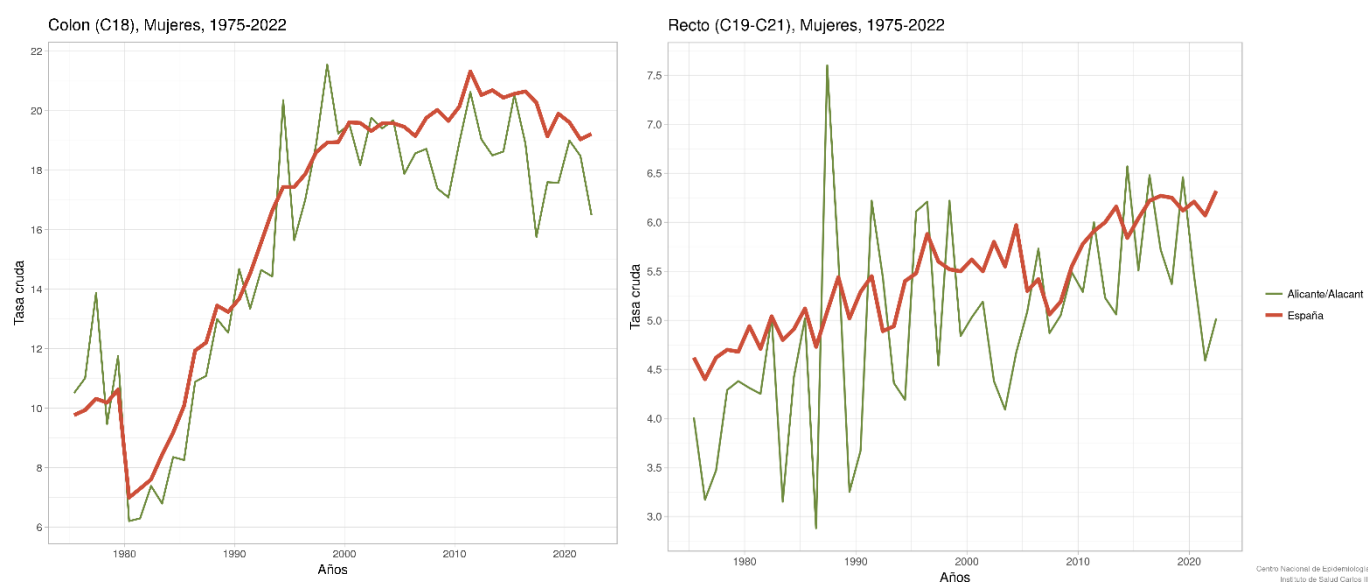


Figura A10 – Tasa cruda de mortalidad en mujeres por cáncer de colon (izquierda) y recto (derecha). Adaptado de Registro Ariadna.

1.2. ETIOPATOGENIA

El desarrollo de un adenocarcinoma de origen colorrectal resulta de la compleja relación de factores de riesgo de diversa naturaleza que intervienen a lo largo de un periodo de tiempo variable hasta el desarrollo de la lesión neoplásica. Aunque algunos factores de riesgo que se detallan a continuación podrían estar más asociados al desarrollo del cáncer de recto, para simplificar su descripción, en este estudio se describen de forma conjunta para los tumores de localización colorrectal.

1.2.1. Factores ambientales.

Gran parte de la evidencia que sustenta la influencia del exposoma, definido como el conjunto de exposiciones ambientales a las que está sometida una persona, en el desarrollo de cáncer colorrectal proviene de estudios observacionales con distintos grados de evidencia, puesto que algunos pueden estar sujetos a factores de confusión debido a la propia naturaleza del diseño de los estudios.

Entre los factores de riesgo modificables destaca el riesgo derivado de una dieta rica en grasas y carne roja y procesada. La recomendación actual de reducir el consumo de carne roja y procesada se sustenta en estudios de cohortes en los que se ha visto una posible asociación con el desarrollo de cáncer tanto a nivel colónico como rectal (7–10).

Por el contrario, algunos estudios han propuesto que las dietas ricas en fibra podrían tener un efecto protector sobre el desarrollo de este tipo de tumores, aunque la evidencia al respecto no es concluyente (11–14).

Dos condiciones relacionadas con el tipo de dieta habitual y que podrían incrementar el riesgo de cáncer colorrectal son la obesidad y el desarrollo de diabetes mellitus. La obesidad se ha identificado como un potencial factor de riesgo principalmente cuando ésta se instaura en la edad adulta joven, aunque, en menor medida, también es mantenido en edad avanzada (15,16). El riesgo asociado a la presencia de diabetes mellitus se mantiene tras ajustar por las variables de tabaquismo, obesidad y ejercicio físico, asociándose tanto al cáncer de colon como al de recto (17,18). Una posible explicación detrás de estos resultados podría ser la hiperinsulinemia asociada a estas dos condiciones, dado que la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa colónica y podría estimular el desarrollo de tumores en esta localización (19).

Existe amplia evidencia que sustenta la asociación del consumo de tóxicos exógenos con el incremento del riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal. El consumo de tabaco (20), alcohol (21) o de terapia de deprivación androgénica (22), se han propuesto como factores de riesgo modificables. Por el contrario, algunos anti-inflamatorios no esteroideos como el ácido acetilsalicílico se han propuesto como factores protectores para el desarrollo de adenomas de colon (23,24) y podrían disminuir el riesgo de cáncer colorrectal, aunque la evidencia relativa a esta última afirmación no es concluyente (25). En el caso de mujeres postmenopáusicas, la terapia hormonal sustitutiva ha sido descrita como potencial factor protector de CCR en algunos estudios, aunque el balance beneficio-riesgo no hace recomendable su uso como prevención del mismo (26,27).

La presencia de enfermedad inflamatoria intestinal activa confiere un mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal, siendo la evidencia más sólida en el caso de la colitis ulcerosa (28) que en la enfermedad de Crohn.

En los últimos años las investigaciones relativas al microambiente y la microbiota han suscitado un gran interés. Se postula que la microbiota y/o la disrupción de su equilibrio en el cuerpo humano podría tener un papel en la carcinogénesis de determinados tipos tumorales, entre ellos el cáncer colorrectal, aunque este papel no se ha esclarecido por completo hasta hoy en día. Entre los microorganismos más estudiados se encuentran *Escherichia Coli pks+*, *Bacteroides fragilis enterotoxigénico* o *Fusobacterium nucleatum*, que podrían promover la carcinogénesis a través de mecanismos muy diversos y no completamente dilucidados, como la inducción de roturas en el ADN mediante la colibactina en el caso de la *Escherichia Coli pks+* (29), la promoción de la apoptosis o alteraciones epigenéticas mediante la toxina de *Bacteroides fragilis* (30), o favoreciendo la inmunosupresión a través de la adhesina *Fap2* de *Fusobacterium nucleatum* (31).

1.2.2. Factores genéticos.

Aunque la mayor parte de los adenocarcinomas colorrectales se originan de forma esporádica y, consecuentemente, son intensamente influenciados por el exposoma, se estima que al menos el 5% de los diagnósticos son en relación con un síndrome hereditario. Además, existe un 25% de los casos de adenocarcinoma colorrectal que se consideran asociados a una predisposición familiar, pero sin estarlo a un síndrome hereditario. Entrarían en este grupo los familiares directos de pacientes con cáncer colorrectal cuyo riesgo, aunque probablemente está influenciado por un exposoma común, no puede descartarse su asociación a una causa genética no identificada hasta ahora.

Frecuentemente de herencia autosómica dominante, los síndromes hereditarios conocidos asociados al cáncer colorrectal presentan una frecuencia inferior al 5%, con un riesgo de desarrollo de tumores que oscila entre el 10 y el 100%. Por frecuencia y relevancia, los síndromes más importantes son el síndrome de *Lynch*, y los síndromes de poliposis adenomatosa (poliposis adenomatosa familiar (PAF) y poliposis asociada a mutaciones en el gen *MUTYH* (PAM)).

El síndrome de *Lynch* o síndrome hereditario no polipósico, descrito en el 2 – 4% de los casos, es resultado del defecto en los genes de reparación del ADN (de sus siglas en inglés, *MMR*). Concretamente de *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*. Es de herencia autosómica dominante y comporta un riesgo de cáncer colorrectal del 100%, asociándose a otros tumores como el de endometrio, gástrico u ovario, entre otros. Lo habitual es la presencia de una mutación en línea germinal de un alelo de alguno de los genes *MMR* asociado a la inactivación somática del alelo complementario (32,33).

Los síndromes de poliposis adenomatosa (PAF y PAM) tienen una frecuencia inferior al 1%, con un riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal que puede llegar al 80 – 100%. Mientras la PAF (y sus variantes, síndromes de *Gardner*, *Turcot* o poliposis adenomatosa familiar atenuada) es de herencia autosómica dominante y se asocia a una mutación en el gen *APC*, alterando por tanto la vía de *WNT*; la PAM se produce a causa de mutaciones de herencia recesiva en el gen *MUTYH*, también implicado en la reparación del ADN (33).

Existen otros síndromes hereditarios menos frecuentes pero que también se asocian a cáncer colorrectal. En estos se incluyen los síndromes de poliposis juvenil, de *Peutz-Jeghers* o de *Cowden*. Todos ellos tienen una frecuencia inferior al 1% y comportan un riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal no superior al 40%, exceptuando la poliposis juvenil que se asociaría a un riesgo del 70% (33).

1.2.3. Biología molecular.

Se han propuesto diversos mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de un cáncer colorrectal: inestabilidad cromosómica, inestabilidad de microsatélites y la vía serrada, también conocida como del fenotipo metilador de islas *CpG*.

La vía de inestabilidad cromosómica se considera implicada hasta en un 70% de los casos de cáncer colorrectal. Su etiopatogenia reside en una serie de cambios a nivel cromosómico que confieren una ventaja celular evolutiva, lo que acabará progresando a través del conocido modelo de adenoma – carcinoma descrito inicialmente por *Vogelstein* hasta una lesión maligna con potencial de diseminación a distancia (34). El evento iniciador es la mutación en el gen supresor tumoral *APC*, alterando la vía de *WNT* y provocando una proliferación celular no controlada en forma de adenomas. Durante esta proliferación, las células acumulan sucesivas alteraciones génicas que les permiten evadir los mecanismos de muerte celular (oncogén *KRAS*, gen supresor tumoral *p53*, *PIK3CA*, pérdida de heterocigosidad del brazo largo del cromosoma 18 o mutaciones en los genes *SMAD2* y *SMAD4*) (35).

Como se ha descrito anteriormente, la alteración de las proteínas reparadoras del ADN (*MMR*), *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* o *PMS2*, y su huella biológica, la inestabilidad de microsatélites (*MSI*), es una vía de carcinogénesis ampliamente descrita. Es la causa predominante en el contexto de una mutación en línea germinal (síndrome de *Lynch*), pero también se ha descrito en tumores esporádicos, representando el 15 – 20% de los mismos. La etiopatogenia de estos últimos es distinta, pues reside en el silenciamiento epigenético del promotor del gen *MLH1* y traduce una inactivación de los genes *MMR*. Cabe destacar su asociación con mutaciones en el oncogén *BRAF* (*V600E*), así como un fenotipo hipermutado y la producción de neoantígenos, lo que conllevaría una activación

de la respuesta inmunitaria, hechos que justificarían la eficacia de la inmunoterapia en este tipo de tumores (36).

La hipermetilación de las islas *CpG* altera los promotores de genes involucrados en reparación del ADN, apoptosis o adhesión de las células, favoreciendo la carcinogénesis en lo que se ha llamado la vía serrada debido a la frecuencia de aparición de adenomas serrados. Las mutaciones del gen supresor de tumores *p16* o del oncogén *BRAF* son frecuentes en esta vía, además de otras como el gen de la metilguanina metiltransferasa (*MGMT*) o el gen *PIK3CA* (35).

1.3. DIAGNÓSTICO

Exceptuando los supuestos del cribado poblacional de cáncer colorrectal en población con edad superior a 50 años (sin otros factores de riesgo específicos), el proceso diagnóstico del cáncer colorrectal puede comenzar por un cuadro sintomático generalmente inespecífico (dolor abdominal, alteración del ritmo intestinal, anemia ferropénica, etc.) y que dependerá de la localización del tumor primario, así como de su estadio. La exploración física detallada por aparatos es necesaria, ya que puede ayudar a orientar el cuadro sindrómico que presente el paciente.

El objetivo inicial del diagnóstico del cáncer colorrectal es doble: obtener un diagnóstico anatomopatológico, y conocer la extensión de la enfermedad.

La colonoscopia es la técnica de elección para la obtención de la biopsia del tumor primario, siempre que no se encuentre una situación de obstrucción intestinal u otras contraindicaciones al procedimiento. La colonografía virtual por tomografía axial computarizada (TAC) ofrece una alternativa en aquellos casos donde la endoscopia no

sea viable debido a situaciones como una obstrucción intestinal o la imposibilidad de paso del colonoscopio por motivos técnicos.

Para la definición de la extensión de enfermedad, la recomendación actual de la guía 2020 de la *European Society of Medical Oncology (ESMO)* (4) es la realización de una TAC que incluya los campos torácico, abdominal y pélvico. En los casos de cáncer de localización rectal, en aquellas situaciones con tumores primarios cT4b, y ante lesiones ambiguas o contraindicaciones a la administración del contraste intravenoso, se deberá realizar también o como alternativa una resonancia magnética (RM). El empleo de la tomografía por emisión de positrones de fluorodeoxiglucosa en combinación con TAC (PET-TAC-FDG) se recomienda en los casos de lesiones persistentemente ambiguas tras su estudio mediante TAC y/o RM.

También es recomendable disponer de un análisis sanguíneo actualizado que comprenda un perfil bioquímico (función renal, hepática, nivel de albúmina y determinación de antígeno carcinoembrionario (CEA)), hemograma y estudio de coagulación.

Tras confirmar el diagnóstico anatomopatológico, conocer la extensión de la enfermedad y evaluar la situación basal del paciente, se recomienda el estudio molecular del tumor. En la enfermedad localizada, el único marcador molecular con impacto en la decisión de terapia adyuvante, y recogido actualmente en las guías clínicas, es la determinación de la inestabilidad de microsatélites (*MMR*) (4). En la enfermedad metastásica, antes del inicio de tratamiento oncológico específico se precisa además la determinación de mutaciones en *KRAS/NRAS* (exones 2, 3 y 4), *BRAF* o amplificaciones de *HER2*. Otras determinaciones moleculares como las fusiones de *NTRK*, *ROS1*, *ALK* o las mutaciones en *PIK3CA* o *HER2*, no son sustentadas por la última actualización de la guía *ESMO* fuera de un contexto de ensayo clínico (37).

Evaluación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Colonoscopia completa	I	A
TAC:		
- Tórax	V	
- Abdomen	I	B
- Pelvis	I	B
TAC – Colonoscopia	I	A
RM Abdominal	II	A
Análisis de sangre:		
- Perfil renal	II	A
- Perfil hepático	II	A
- Albúmina	III	A
- CEA	III	A
- Hemograma	II	A
- Coagulación	II	A
Estudio molecular (enfermedad localizada):		
- <i>MMR</i>	III	A
Estudio molecular (enfermedad avanzada):		
- <i>MMR</i>	I	A
- Mutaciones <i>KRAS/NRAS</i> (exones 2, 3 y 4)	I	A
- Mutaciones <i>BRAF</i>	I	A
- Amplificación <i>HER2</i>	III	B
- Otras alteraciones moleculares:		
• Mutaciones <i>HER2, PIK3CA</i>	IV	D
• Fusiones <i>ALK, ROS1</i>	IV	D

Tabla A2 – Evidencia de recomendación de las pruebas diagnósticas en CCR.

1.4. TRATAMIENTO

1.4.1. Enfermedad localizada

El diagnóstico del CCR, en hasta el 75% - 80% de los casos, se alcanza en estadios localizados (estadios I – III) (4). En ellos, la recomendación terapéutica inicial es la cirugía seguida de la consideración de tratamiento quimioterápico adyuvante, en función de la valoración del riesgo de recidiva que resulte del análisis anatomopatológico. Este tratamiento adyuvante se compone de fluoropirimidinas, en combinación o no con oxaliplatino, con una duración variable entre los 3 y los 6 meses (4).

En los adenocarcinomas estadio cT1, aun siendo factible su resección endoscópica con márgenes de resección suficientes, es preciso evaluar los potenciales factores de riesgo que puedan estar presentes para establecer la necesidad de una resección quirúrgica que implique la linfadenectomía del territorio de drenaje del tumor (4). En los casos de adenocarcinoma in situ (Tis, estadio 0), hallazgo frecuentemente observado tras la resección de un pólipo por lo demás sin evidencia de malignidad, la resección endoscópica será suficiente sin necesidad de un tratamiento posterior de ningún tipo.

En los adenocarcinomas de colon estadio I (cT2N0), II (cT3N0, cT4aN0, cT4bN0) y III (cT1-4bN+) debe realizarse la resección quirúrgica, con un margen de al menos 5 cm a ambos lados de la lesión tumoral, y la linfadenectomía correspondiente. Es crucial la correcta linfadenectomía del territorio afectado con un mínimo de 12 ganglios resecados, dado que será lo que determine la diferenciación entre estadios II y III; teniendo tanto implicaciones pronósticas (Tabla A3 – “Supervivencia global a 5 años según estadio localizado”) como terapéuticas en el contexto adyuvante.

TNM 8ª Edición	Supervivencia global a 5 años
Estadio I	99%
Estadio II	68 – 83%
Estadio III	45 – 65%

Tabla A3 – Supervivencia global a 5 años según estadio TNM del CCR (38)

La recomendación de tratamiento adyuvante se establece considerando la valoración del riesgo de recurrencia que presenta el paciente, el beneficio esperable del tratamiento adyuvante y el posible riesgo de toxicidad derivada de éste, tanto a corto como a largo plazo. Dado que el objetivo terapéutico es la disminución del riesgo de recurrencia en un contexto de ausencia de evidencia de enfermedad, y no el tratamiento de una enfermedad presente, es necesario que el paciente participe en la toma de decisión sobre el mismo de una forma informada.

La valoración del riesgo de recurrencia se establece según diferentes criterios en los casos de estadio II o estadio III. Si bien la consideración de los determinantes T, N, y la estabilidad o inestabilidad de microsatélites será fundamental en los dos estadios, es precisa la evaluación de una serie de factores de riesgo de recidiva para definir el riesgo de recurrencia en los adenocarcinomas en estadio II. Entre estos se encuentran: la presencia de invasión linfovascular y/o perineural, la presencia de un *tumor budding* grado 3, la desdiferenciación tumoral (grado 3) o la presencia de obstrucción intestinal al diagnóstico (39). La última actualización de la guía *ESMO* (4) también considera la determinación de un nivel de CEA prequirúrgico superior a 5 ng/mL como factor de riesgo a tener en cuenta en estadios II. Determinados autores proponen la pérdida de expresión de *CDX2* como un factor de riesgo de recidiva adicional en estadios II (40),

aunque actualmente no se encuentra recogido como tal en las guías de manejo en la enfermedad localizada (4,39).

En cuanto al beneficio esperable del tratamiento adyuvante, la evidencia disponible indica que el empleo de fluoropirimidinas de forma adyuvante en estadios II de alto riesgo ofrecería una disminución absoluta del riesgo del 3 – 5%. Los resultados del estudio *MOSAIC* determinaron que el beneficio del oxaliplatino en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SVG) fue a expensas de los pacientes con estadio III (41). Por su parte, la adición de oxaliplatino no comportó diferencias estadísticamente significativas. En un análisis exploratorio, se sugirió un beneficio del 7% en SLE y del 2% en SVG en pacientes con estadio II definidos como de alto riesgo (42). En estadio III el beneficio del uso de fluoropirimidina llegaría hasta cifras del 10 – 15%. La adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas en los estadios III, demostró disminuir adicionalmente el riesgo de muerte en un 4 – 5% (4).

En los estadios II, se establecen tres grupos de riesgo (bajo, intermedio o alto), según la no existencia de ningún factor de riesgo, la presencia de al menos uno, o la presencia de un tumor primario pT4 y/o un recuento ganglionar inferior a 12 ganglios, respectivamente. Mientras que la recomendación en tumores sin la presencia de factores de riesgo o con factores de riesgo intermedio (no pT4 ni pNx) e inestabilidad de microsatélites (*dMMR/MSI*) es no realizar tratamiento adyuvante; en aquellos casos sin inestabilidad de microsatélites (*pMMR/MSS*) y con al menos un factor de riesgo intermedio, la recomendación es el completar tratamiento adyuvante con fluoropirimidina durante 6 meses. En los casos considerados de alto riesgo (pT4, pNx o múltiples factores de riesgo intermedio), independientemente del estado de proteínas reparadoras del ADN (*MMR*), la recomendación es el tratamiento adyuvante con la combinación de 5-

fluorouracilo y oxaliplatino (FOLFOX) o capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) durante 6 meses. En base a un análisis *post-hoc* del estudio *IDEA*, las recomendaciones actuales de las diferentes guías clínicas establecen como opción la indicación de tratamiento adyuvante durante 3 meses según el esquema CAPOX (4,39).

La recomendación de quimioterapia adyuvante en estadios III se sustenta en los estudios MOSAIC (42), NSABP-07 (43) y XELOXA (44). Aunque con diferentes esquemas de quimioterapia adyuvante, los tres estudios demostraron que la adición de oxaliplatino al esquema basado en fluoropirimidina durante 6 meses ofrecía un beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Aunque en los estudios MOSAIC y NSABP-07 se incluyeron pacientes con tumores en estadio II y III, el beneficio fue restringido a los pacientes en estadio III. Evidencia proveniente de un análisis *post-hoc* del estudio *IDEA* al diferenciar dos grupos de riesgo dentro del estadio III: bajo riesgo (T1-3, N1) y alto riesgo (T4, N2), plantea que el empleo de CAPOX durante 3 meses no es inferior a su administración durante 6 meses en pacientes de bajo riesgo. Esta no inferioridad no se demostró si el esquema utilizado era FOLFOX ni el pacientes considerados de alto riesgo. Es importante resaltar que el análisis comparó la situación T1-3 vs. T4 y N1 vs. N2, y no su combinación. Actualmente la recomendación de tratamiento adyuvante en estadio III se realiza independientemente del estado de las proteínas reparadoras del ADN (4,39).

El tratamiento del adenocarcinoma de recto ha sufrido una evolución notable en los últimos años y presenta diferencias con respecto al de los tumores de localización más proximal. Una clara diferencia es el papel establecido que tiene la estrategia neoadyuvante que, al contrario que en el cáncer de colon, se ha demostrado eficaz y ofrecería la opción de control local de enfermedad previo a la cirugía, así como el tratamiento de las micrometástasis con una toxicidad más favorable que cuando el tratamiento se desarrolla

en el contexto adyuvante (45–47). En esta neoadyuvancia, tanto la quimioterapia citotóxica como la radioterapia en diferentes esquemas han demostrado su eficacia (48). Recientemente, la denominada terapia neoadyuvante total (TNT), ha ofrecido optimizado los resultados históricamente obtenidos (49,50), llegando incluso a explorarse la preservación de órgano en casos seleccionados (51,52).

En la decisión del tipo de tratamiento neoadyuvante a realizar en el cáncer de recto intervienen tanto los factores de riesgo que se asocian con un mayor riesgo de recidiva sistémica (*EMVI*, N2, elevación de CEA, *tumor deposits*) como los que lo hacen con un riesgo de recidiva local aumentado (T4b, amenaza de fascia mesorrectal afecta (FMR), lesión primaria a menos de 5 cm de margen anal, ganglios linfáticos laterales). Además, es preciso asegurar una cirugía radical con la escisión total del mesorrecto, así como valorar con el paciente la potencial morbilidad tanto del tratamiento neoadyuvante como de la cirugía. Los prometedores resultados de la inmunoterapia en adenocarcinoma de recto localizado *MSI* hacen prever un cambio de estándar de tratamiento en esta población (53).

La decisión de tratamiento adyuvante en el adenocarcinoma de recto se sustenta en una menor evidencia que la disponible en la enfermedad de localización colónica y frecuentemente se extrapolan los resultados de esta última (54,55).

1.4.2. Enfermedad avanzada

En el contexto de enfermedad metastásica (estadio IV), es necesario determinar tanto la extensión de dicha diseminación (monotópica o politópica), así como la potencial resección de la enfermedad diagnosticada.

En determinadas ocasiones, la enfermedad metastásica lo es por una diseminación reducida en número de lesiones y de localizaciones al diagnóstico o tras tratamiento sistémico antineoplásico. En esta situación se ha descrito el término de enfermedad oligometastásica que, si bien no tiene una definición única, en cualquier caso, sí podría implicar una opción de tratamiento radical (37).

La naturaleza del drenaje vascular del adenocarcinoma colorrectal hace que el hígado sea una localización frecuente de diseminación de la enfermedad. El hecho de que este órgano permita la aplicación de forma segura y eficaz de terapias radicales como la cirugía, la radioterapia o la radiofrecuencia, entre otras, abre la posibilidad de plantear una estrategia terapéutica radical en determinados pacientes. El contexto más favorable sería el de enfermedad oligometastásica por afectación hepática exclusiva, objeto de estudio en el presente trabajo.

En la enfermedad metastásica irresecable, en ausencia de *MSIh/dMMR* la piedra angular del tratamiento es la combinación de esquemas basados en fluoropirimidina (asociada a oxaliplatino, irinotecán o ambos) y su asociación a un agente biológico frente al factor de crecimiento vascular endotelial o frente al receptor del factor de crecimiento epidérmico (*antiVEGF*, *antiEGFR*) según el perfil molecular de la enfermedad y la lateralidad del tumor primario (37).

En la situación de primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada, la guía de la *European Society of Medical Oncology* (37) establece la recomendación del uso de terapia *antiEGFR* en combinación con un doblete de quimioterapia basado en fluoropirimidina en los casos de localización izquierda y perfil molecular *RAS* y *BRAF*^{V600E} no mutados. Aquellas poblaciones con tumores primarios de localización derecha y/o mutaciones en *RAS* o *BRAF*^{V600E} serían susceptibles de ser tratadas mediante esquemas de quimioterapia, bien en forma de doblete o de triplete, asociados a *antiVEGF*

(bevacizumab). Es destacable la recomendación de la asociación de *antiEGFR* al esquema de quimioterapia en los casos de localización derecha *RAS* y *BRAF*^{V600E} no mutados, en los que el objetivo terapéutico inicial sea la citorreducción (37).

La evidencia disponible en población con tumores que presentan inestabilidad de microsatélites ha situado el tratamiento con inhibidores del punto de control inmunitario como la recomendación actual en primera línea para este subgrupo de pacientes, que suele constituir el 3-6% de la población metastásica (37). El estudio fase III *Keynote 177*, publicado en 2020, estableció el papel de pembrolizumab en esta población al demostrar un beneficio en términos de supervivencia global y libre de progresión estadísticamente significativo en comparación con el brazo control compuesto por quimioterapia estándar (36). En la actualización de su seguimiento a 5 años, estas diferencias se mantuvieron con una mediana de supervivencia global de 77,5 meses (IC 95% 49,2 - NA) frente a los 36,7 meses (IC 95% 27,6 – 65,3) del brazo control (HR 0,73 (IC 95% 0,53 – 0,99)) (56). En los últimos años, otros estudios intentan posicionar otras alternativas terapéuticas en este contexto. En este sentido, el estudio fase III *CheckMate 8HW* comparó frente a quimioterapia estándar, la eficacia de nivolumab o su combinación con ipilimumab en población con cáncer colorrectal metastásico *MSI* en primera línea de tratamiento. En los resultados comunicados en el congreso de la *American Society of Medical Oncology* (ASCO) de 2024 (57), la combinación de nivolumab e ipilimumab ofreció un beneficio estadísticamente significativo frente al brazo de quimioterapia en términos de supervivencia libre de progresión, con una mediana no alcanzada para el brazo experimental (IC 95% 38,4 – NA) y de 5,9 meses (IC 95% 4,4 – 7,8) (HR 0,21; IC 95% 0,13 – 0,35). Si bien no se han publicado datos relativos supervivencia global ni a la comparación de la combinación de *antiPD1* – *antiCTLA4* frente a la monoterapia con *antiPD1*, que en el contexto del estudio *CheckMate 8HW*, sería el verdadero estándar de

tratamiento en población *MSI*, es probable que en un corto periodo de tiempo el esquema terapéutico de estos pacientes cuente con nuevas alternativas.

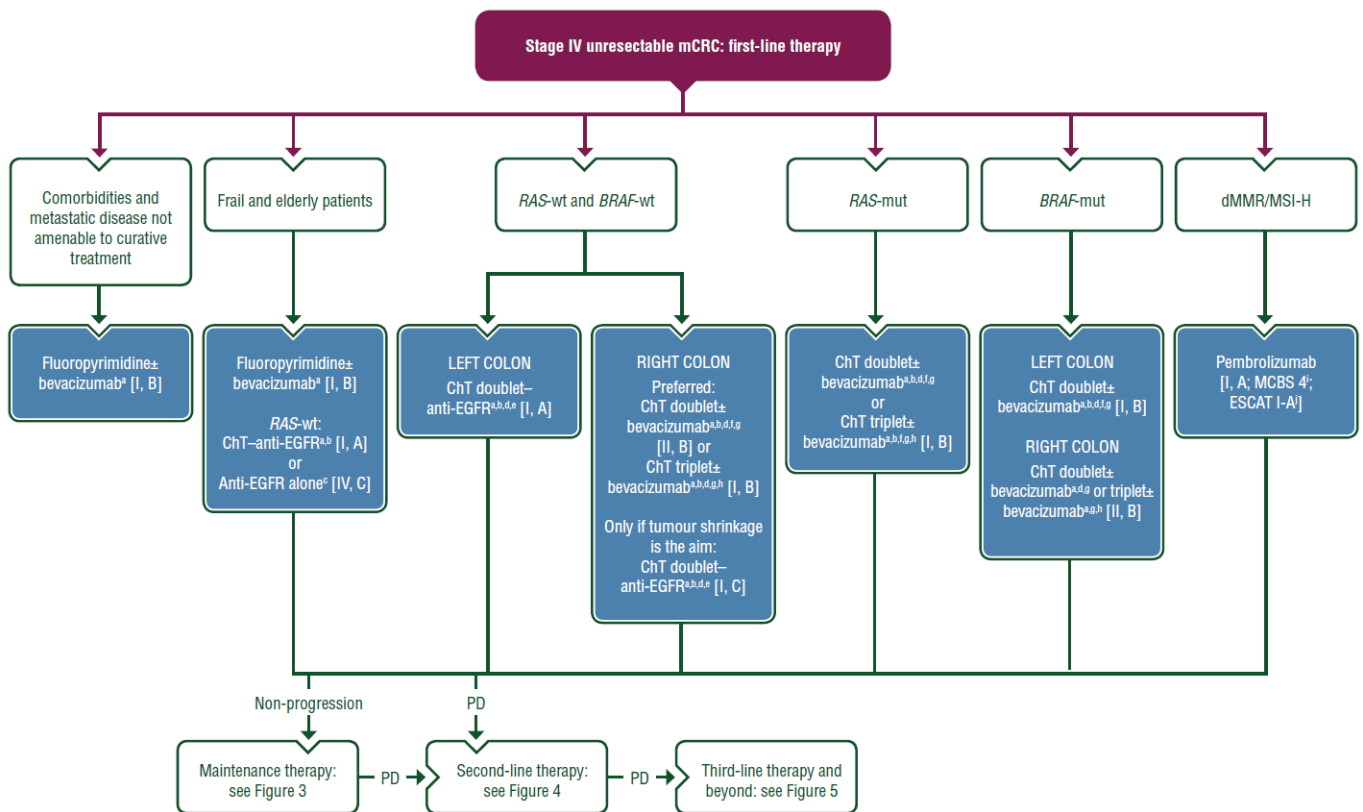


Figura A11 – Algoritmo guía ESMO de tratamiento sistémico de primera línea en CCRm irresecable. Adaptado de Cervantes et al, Ann Oncol 2022 (37).

En los casos de fragilidad del paciente o elevado riesgo de desarrollar una toxicidad inaceptable con el esquema de tratamiento sistémico estándar, se recomienda el empleo de esquemas basados en fluoropirimidina exclusivamente, asociándolos o no a terapia dirigida con bevacizumab o *antiEGFR* según el perfil molecular y localización del tumor primario. Otra opción válida en los pacientes con tumores *RAS* no mutados es la utilización de la monoterapia con *antiEGFR* (37).

En la segunda línea de tratamiento, además del empleo de los esquemas de quimioterapia no empleados en primera línea (doblete con irinotecan si se ha utilizado oxaliplatino, en combinación o no con aflibercept o ramucirumab), el desarrollo del

conocimiento molecular del adenocarcinoma colorrectal, junto con el desarrollo de nuevas moléculas terapéuticas capaces de actuar sobre esas dianas moleculares, ha permitido la incorporación de terapias dirigidas en ciertos subtipos moleculares, mejorando los resultados de los tratamientos sucesivos disponibles en el contexto paliativo de la enfermedad irreseccable. Si bien actualmente, su empleo no se recomienda en la primera línea de tratamiento, es previsible que la aprobación de estos esquemas se traslade al tratamiento de entrada en la población metastásica (58).

La población con mutación en *BRAF*^{V600E} supone el 10% de los casos de enfermedad metastásica y comporta un perfil de enfermedad de mal pronóstico (59,60). El estudio fase III *BEACON* (59), aleatorizó a 665 pacientes con esta mutación y que habían recibido al menos una línea de tratamiento previa para enfermedad avanzada, a recibir encorafenib, binimetinib y cetuximab vs. encorafenib cetuximab vs. quimioterapia a elección del investigador (FOLFIRI-C o irinotecán – cetuximab). En la última actualización de sus resultados, con una mediana de seguimiento de 12,8 meses, la mediana de supervivencia global fue de 9,3 meses (IC 95% 8,2 – 10,8) y 5,9 meses (IC 95% 5,1 – 7,1), para los brazos del triplete y quimioterapia respectivamente (HR 0,60; IC 95% 0,47 – 0,75). Para el brazo de tratamiento con doblete, la mediana de supervivencia global fue de 9,3 meses (IC 95% 8 – 11,3) (HR 0,61; IC 95% 0,48 – 0,77). Con un perfil de toxicidad más favorable del brazo compuesto por el doblete (toxicidad grado 3 o superior del 57,4% frente al 65,8% y 64,2% de los brazos de triplete y quimioterapia, respectivamente), el esquema basado en encorafenib – cetuximab se ha posicionado como una alternativa terapéutica en segunda línea de tratamiento (37).

Las mutaciones en *RAS* suponen hasta el 55% de los diagnósticos en enfermedad avanzada, teniendo implicaciones tanto pronósticas como predictivas de respuesta a terapia *antiEGFR* (61). Dentro de este espectro de mutaciones, las mutaciones de *KRAS*

G12C se han postulado como una diana terapéutica susceptible de ser tratada, con una presencia del 3 – 4% en población metastásica (62). En 2023, el estudio fase III *CodeBreak 300* (62), se aleatorizaron 160 pacientes a recibir tratamiento con sotorasib – panitumumab (dos brazos con diferentes dosis de sotorasib: 960 mg o 240 mg) o el estándar de tratamiento en ese momento (TAS-102 o regorafenib). Con una mediana de seguimiento de 7,8 meses, se demostró un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia libre de progresión (5,6 meses vs. 3,9 meses (HR 0,49; IC 95% 0,30 – 0,80) vs. 2,2 meses (HR 0,58; IC 95% 0,36 – 0,93), respectivamente) y tasa de respuestas (26,4% vs. 5,7% vs. 0%, respectivamente) para los brazos experimentales, con un perfil de toxicidad grado 3 o superior del 35,8%, 30,2% y 43,1% para la combinación a dosis de 960 mg, 240 mg o el brazo control, respectivamente. En el congreso de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* de 2024, se comunicaron resultados relativos a supervivencia global. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, si bien el estudio no estaba adecuado estadísticamente para detectarlas. Con una mediana de seguimiento de 13,6 meses, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado en el brazo de sotorasib (960 mg) – panitumumab, y era de 10,3 meses para el brazo control (HR 0,70; IC 95% 0,41 – 1,18) (63).

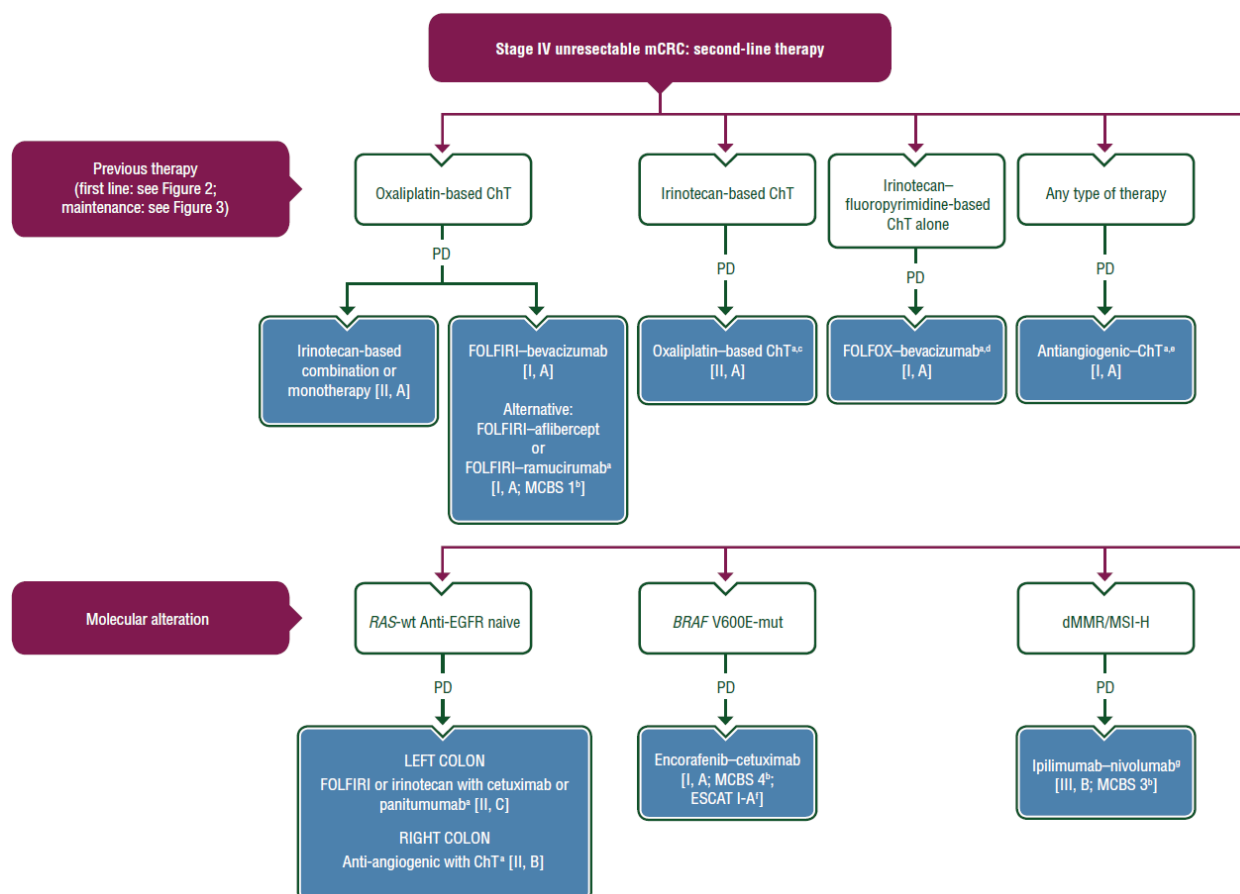


Figura A12 – Algoritmo guía ESMO de tratamiento sistémico de segunda línea en CCRm irresecable. Adaptado de Cervantes et al, Ann Oncol 2022 (37).

Las sucesivas líneas de tratamiento incluyen el empleo de *TAS-102* en combinación o no con bevacizumab, regorafenib, el retratamiento con antiEGFR en monoterapia o en combinación con irinotecan en aquellos casos de persistencia de enfermedad *RAS/BRAF^{V600E}* no mutada o la utilización de terapia *antiHER2* si se detectara una amplificación de este receptor.

La amplificación de *HER2* se ha descrito en hasta un 5% de los casos, cifra que ascendería hasta el 10% en la población *RAS/BRAF* no mutada (61). Diversos estudios están explorando el papel del bloqueo *HER2* como terapia en cáncer colorrectal metastásico. Si bien la evidencia disponible actualmente es procedente de estudios fase II, con medianas de supervivencia global de 23,9 meses, de supervivencia libre de

progresión de 8,1 meses y tasas de respuesta del 39,3% (64), estudios fase III en progreso aportarán más luz a la eficacia de estas terapias (65). Actualmente, la última actualización de la guía *ESMO* sitúa el empleo de estos esquemas terapéuticos en tercera línea y sucesivas en los casos de *HER2* amplificado (37).

Los estudios fase III *FRESCO* (66) y *FRESCO2* (67) evaluaron el papel de fruquintinib, fármaco *antiVEGF*, frente a placebo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractario (más del 70% de los pacientes habían recibido tres líneas de tratamiento) sin ningún tipo de selección molecular. La supervivencia global, objetivo principal, de los pacientes tratados con fruquintinib fue de 7,4 meses frente a los 4,8 meses del grupo control (HR 0,66; IC 95% 0,55 – 0,80; $p < 0,0001$), con una frecuencia de toxicidad grado 3 o superior del 63% frente al 50% de los pacientes del grupo control, siendo principalmente a expensas de toxicidad en forma de hipertensión arterial, astenia o eritrodisestesia palmoplantar.

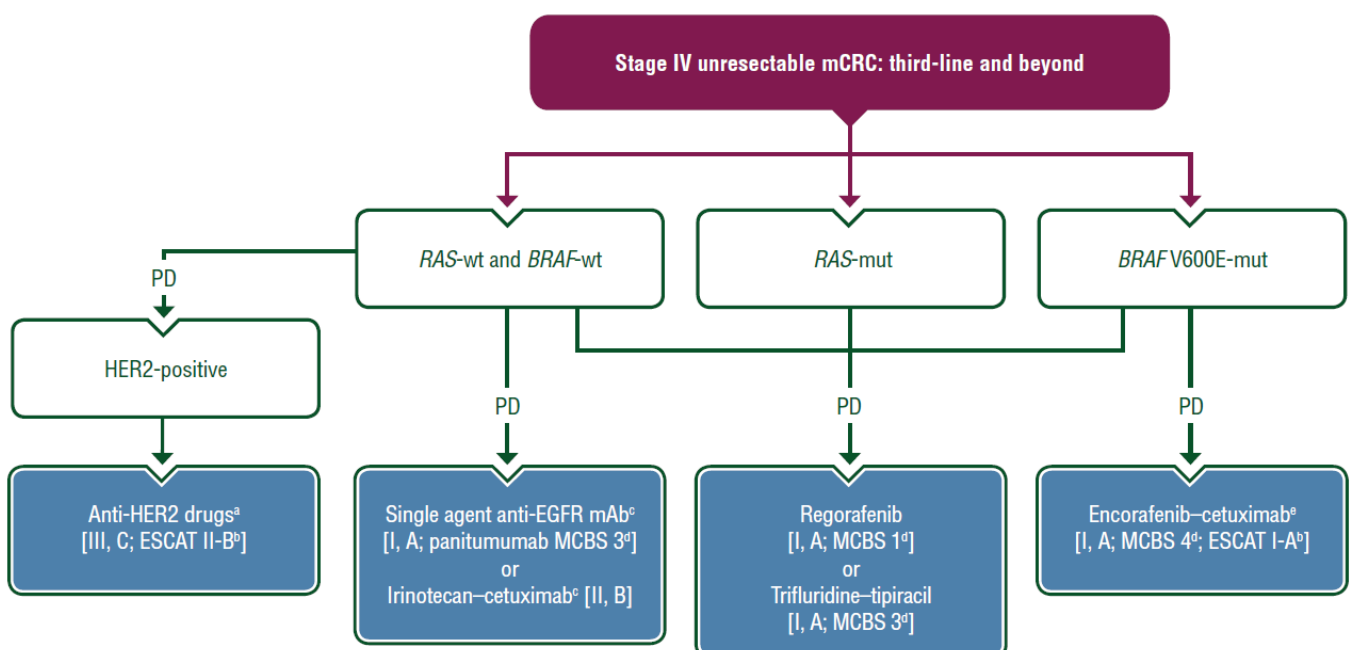


Figura A13 – Algoritmo guía ESMO de tratamiento sistémico de segunda línea en CCRm irreseccable. Adaptado de Cervantes et al, Ann Oncol 2022 (37).

1.5. CÁNCER COLORRECTAL CON METÁSTASIS HEPÁTICAS

Hasta el 20 – 25% de los pacientes con cáncer colorrectal son diagnosticados cuando la enfermedad presenta metástasis a distancia (4,68). Mientras entre el 25 – 50% de los pacientes que debutan con enfermedad localizada, desarrollarán metástasis de forma metacrónica (37,69), siendo las principales localizaciones el hígado, el pulmón, el peritoneo, y los ganglios linfáticos a distancia (37).

Se estima que el 10 – 15% del total de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal son resecables, y su resección completa ofrece un beneficio en términos de supervivencia global a 5 años que se sitúa entre el 28% y el 38%. La recidiva tras la cirugía hepática ocurrirá en hasta un 75% de los pacientes, con una supervivencia libre de recidiva a 5 años entre el 15% y el 25%. Dichas recurrencias se localizarán en el hígado en hasta un 50% de los casos, y el periodo de máximo riesgo de aparición serán los dos primeros años tras la resección del tumor primario (70). Además, la cirugía hepática se puede combinar con otras estrategias terapéuticas no quirúrgicas con intención igualmente curativa permitiendo optimizar los resultados en determinadas circunstancias de enfermedad.

1.5.1. DIAGNÓSTICO DE LA AFECTACIÓN HEPÁTICA

1.5.1.1. Técnicas de imagen.

Los principales objetivos de la evaluación de la enfermedad hepática antes de la consideración de una estrategia de tratamiento con intención radical son la correcta

caracterización de la enfermedad metastásica hepática, y la exclusión de enfermedad metastásica extrahepática.

La TAC alcanza una sensibilidad del 70 – 95% y una especificidad del 95% en la detección de lesiones hepáticas, respectivamente (71–73). A su favor, cuenta el bajo coste y la elevada disponibilidad de uso que tiene. Su principal limitación es la detección de lesiones menores de 10 mm, donde presenta una tasa de falsos negativos de hasta el 10% (74). Además, existen otras limitaciones como la evaluación en el contexto de estenosis o de esteatosis hepática.

La RM tiene una sensibilidad del 81% y especificidad del 97% para la detección de metástasis hepáticas (73,74). Su precisión es superior a la TAC en el diagnóstico de lesiones menores de 10 mm, y en contextos de esteatosis hepática, hallazgo a considerar en la reevaluación hepática tras una terapia citotóxica previa y en circunstancias como la cada vez más frecuente esteatohepatitis no alcohólica (NASH) (75,76).

Aunque la PET-FDG-TAC cuenta con una sensibilidad (80%) y especificidad (92%) no desdeñables para la detección de metástasis hepáticas (77), su elevada tasa de falsos negativos (87%) (78), especialmente tras quimioterapia previa, hace que sus resultados en la reevaluación hepática hayan de ser tomados con cautela. Una posible explicación sería la alteración del metabolismo celular hepático tras quimioterapia citotóxica, lo que disminuiría considerablemente la sensibilidad la PET-FDG-TAC en este escenario (79,80). Es en la detección de la afectación extrahepática donde alcanza su mayor rendimiento (sensibilidad, 91%; especificidad, 98%) (77). Esta capacidad de precisar la extensión a distancia de la enfermedad puede llegar a suponer un cambio en el manejo terapéutico en hasta el 25% de los casos (77).

La información resultado de la estadificación inicial ha de permitir clasificar la enfermedad hepática como asociada a otras localizaciones metastásicas o exclusiva, y en este supuesto a su vez en: inicialmente resecable, enfermedad potencialmente resecable o enfermedad no resecable.

1.5.1.2. Volumen hepático funcional residual.

Uno de los criterios de resecabilidad es la capacidad de realizar la resección hepática asegurando la permanencia de un 20 – 25% de remanente hepático funcionante. Por tanto, de la estimación inicial del volumen total hepático y del remanente predicho tras la cirugía dependerá en gran medida que se pueda llevar a cabo la intervención. Hay dos aspectos a considerar: volumen y funcionalidad.

Aunque la volumetría hepática se puede estimar a partir de diversas fórmulas que emplean parámetros como el sexo, la edad y datos antropométricos (81), el uso de técnicas de imagen (TAC, RM, scintigraphy) (82–84) aportan mayor precisión a la estimación. La elección de la técnica de imagen dependerá de su disponibilidad y de la experiencia del equipo médico multidisciplinar.

La funcionalidad hepática adquiere especial importancia tras la embolización portal hepática, pues la correlación entre el volumen alcanzado y su funcionalidad no siempre es paralela (85,86). La determinación de la capacidad funcional se lleva a cabo a través de técnicas basadas en el uso de diferentes radionucleidos.

1.5.1.3. Marcaje de lesiones.

El desarrollo del tratamiento sistémico preoperatorio de las metástasis hepáticas ha permitido aumentar las respuestas iconográficas obtenidas, siendo éstas completas en un 5 – 24% de los casos (87–89).

Sin embargo, solo el 17% de las respuestas completas por imagen se traducen tras la cirugía en verdaderas respuestas completas patológicas, lo que hace necesaria la cirugía independientemente del grado de respuesta iconográfica previa obtenida (87).

La colocación de un marcador fiducial permite reducir la dificultad de localización quirúrgica de lesiones con tal grado de respuesta. Su colocación en lesiones menores de 2 cm y localizadas a más de 1 cm de profundidad en el parénquima hepático, permite su exacta localización y tratamiento (90).

1.5.2. TIPOS DE ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA

Aunque se podrían proponer varias clasificaciones de la afectación metastásica hepática (según la extensión hepática, según su concurrencia con enfermedad extrahepática, según el perfil molecular), desde el punto de vista de una potencial resección quirúrgica las más relevantes serían la clasificación de la afectación hepática según su presentación temporal (metacrónica o sincrónica) y según su situación de resecabilidad (resecable, potencialmente resecable o no resecable).

En cuanto a la clasificación temporal, se define la enfermedad metacrónica como aquella que aparece en el transcurso de la enfermedad por cáncer colorrectal, una vez el tumor primario ha sido tratado y tras asegurar la ausencia de enfermedad a distancia en

el momento de dicho tratamiento. Su contraparte es la enfermedad sincrónica, que implica la detección de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico del tumor primario o bien en un periodo de tiempo cercano al diagnóstico de éste. Dicho periodo de tiempo es variable y no tiene una definición única, pero las series quirúrgicas que habitualmente estudian este contexto de enfermedad contemplan como enfermedad sincrónica a aquella enfermedad metastásica que ha aparecido antes de los 3 meses del diagnóstico del tumor primario (91).

Atendiendo a la clasificación según la resecabilidad de la afectación hepática, es posible considerar la enfermedad como resecable, potencialmente resecable, o no resecable. La definición de resecabilidad es un concepto que ha evolucionado a lo largo de los años y que todavía se encuentra en un continuo cambio propiciado por los avances de la técnica quirúrgica, la terapia sistémica y el conocimiento molecular de la enfermedad. Resulta, por tanto, difícil establecer una definición única de resecabilidad, variando en función de la literatura que se consulte y, a menudo, supeditada a la experiencia del equipo médico tratante. Por ello, es recomendable que la asignación de estas categorías se realice en el contexto de un comité multidisciplinar integrado por especialistas en la materia.

Si bien los factores técnicos suponían los principales condicionantes en la definición de resecabilidad en los años iniciales de la cirugía de metástasis hepáticas, principalmente debido a la morbilidad perioperatoria (92), a medida que los avances quirúrgicos han permitido optimizar los resultados perioperatorios, los factores clínicos, patológicos y moleculares han cobrado mayor importancia en la consideración de enfermedad resecable.

Entre los factores anatómicos clásicos, la relación del tumor a las estructuras vasculares y/o biliares (93), la posibilidad de preservar dos segmentos continuos (93) o la

capacidad para lograr una resección R0 se han propuesto como criterios de resecabilidad. Sin embargo, actualmente el único criterio anatómico que podría contraindicar una resección sería la incapacidad de asegurar un volumen hepático funcional residual adecuado junto con una vascularización de entrada y salida, así como con un drenaje biliar suficientes (94).

En asociación a los factores técnicos citados, existen factores clínicos y patológicos que informan del pronóstico de la enfermedad y, si bien no indican o contraindican la factibilidad de una resección, si pueden complementar la toma de decisión ayudando a definir el pronóstico de la enfermedad. Se trata de factores como el intervalo libre de enfermedad (ILE) (95), la lateralidad del tumor primario (96) o su afectación ganglionar (95), el nivel prequirúrgico de CEA (95), el número de lesiones metastásicas hepáticas (95) o el diámetro de la mayor de ellas (95). Aunque son factores a tener en consideración, en la actualidad es difícil que cualquiera de ellos precluya una posible resección si técnicamente es factible y es coherente en el contexto de enfermedad en el que se propone.

En los últimos años se han identificado perfiles moleculares que definen al tumor más allá del diagnóstico histopatológico clásico, llegando a demostrar un impacto en la enfermedad metastásica por afectación hepática (97). La presencia de mutaciones en *RAS* (97,98), *BRAF*^{V600E} (99), *TP53-RAS* (100) o *SMAD-4* (100) se asocia a peor pronóstico, siendo relevante su consideración antes de un tratamiento radical.

De forma global, si la afectación es técnicamente resecable por el equipo quirúrgico (en uno o varios tiempos, exclusivamente con cirugía o mediante la combinación con técnicas locales no quirúrgicas), con un volumen funcional hepático remanente suficiente (con o sin técnicas de hipertrofia hepática) y un pronóstico

oncológico favorable, sería posible considerar la indicación del tratamiento quirúrgico de la enfermedad.

1.5.3. SELECCIÓN DE PACIENTES

La adecuada selección por parte de un comité multidisciplinar de aquellos pacientes propuestos para tratamiento radical de metástasis hepáticas por CCR es crucial para la obtención de resultados de supervivencia a largo plazo e, idealmente, de curación. Los factores que deberían ser considerados en esta decisión pueden ser agrupados en aquellos relativos al paciente, los relativos al tumor y los anatómicos no relacionados con el tumor.

1.5.3.1. Factores relativos al paciente.

La situación funcional y comorbilidades del paciente pueden limitar la capacidad de éste para ser sometido a una cirugía hepática, con o sin tratamiento perioperatorio complementario. A pesar de lo evidente de este hecho, es poco frecuente que el perfil de comorbilidad del paciente sea definido en las series quirúrgicas y ensayos clínicos publicados, más allá del definido por el *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)*, *Índice de Karnofsky (IK)* y los criterios de inclusión y de exclusión propios del estudio. Herramientas como la clasificación de *Child – Pugh* o el score *MELD (Model for End-stage Liver Disease)* pueden orientar acerca del riesgo de mortalidad asociado a un procedimiento de resección hepática. Dependiendo de la extensión prevista de resección, pacientes con *Child – Pugh B* o *MELD* entre 10 y 15 puntos podrían ser operables siempre

que se asegure una adecuada optimización prequirúrgica de las comorbilidades que presenten.

Además, se deberá realizar una valoración geriátrica adecuada, algo cada vez más frecuente en nuestro medio, con el objetivo de adecuar la estrategia de tratamiento y limitar una potencial toxicidad en la población considerada frágil. De forma generalizada, los estudios que avalan la evidencia en la que se justifica la práctica clínica actual establecen como criterios de inclusión la edad no superior a los 75 – 80 años o el ECOG no superior a 1, con alguna excepción (101,102). Son criterios de exclusión comunes a cualquier protocolo de ensayo clínico, la existencia de cardiopatía en los 6 meses previos a la inclusión, el diagnóstico de otro cáncer en los últimos 5 años previos a la inclusión o el tratamiento con determinados fármacos en función de la naturaleza del estudio en cuestión. Condiciones relativamente frecuentes en la práctica clínica habitual y que se ven infrarrepresentadas en los estudios disponibles.

1.5.3.2. Factores relativos al tumor.

Desde la primera publicación del sistema de puntuación propuesto por *Nordlinger et al* (103), han sido varios los modelos clínicos pronósticos que han intentado predecir los resultados tras la resección de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (Tabla A4 – Modelos PX). Todos ellos se han basado en criterios relacionados con la carga de enfermedad, el carácter temporal de ésta, la edad del paciente y los niveles de CEA. Es importante considerar que la totalidad de estos modelos se desarrollaron en pacientes sometidos a cirugía sin tratamiento sistémico previo a ella.

Score	Criterios*	Riesgo
Nordlinger (103)	Edad >60 años	Bajo: 0 – 2
	Invasión de serosa de tumor primario (>pT3)	Intermedio: 3 – 4
	Afectación ganglionar locorregional de tumor primario	Alto: 5 – 6
	Intervalo libre de enfermedad <24 meses	
	Número de metástasis hepáticas >3	
	Diámetro máximo de metástasis hepáticas >5 cm	
Fong (95)	Afectación ganglionar locorregional de tumor primario	Bajo: 0 – 2
	Intervalo libre de enfermedad <12 meses	Alto: 3 – 5
	Número de metástasis hepáticas >1	
	Diámetro máximo de metástasis hepáticas >5 cm	
	CEA preoperatorio >200 ng/mL	
Nagashima (104)	Invasión de serosa de tumor primario (>pT3)	Bajo: 0 – 1
	Afectación ganglionar locorregional de tumor primario	Intermedio: 2 – 3
	Número de metástasis hepáticas ≥ 2	Alto: ≥ 4
	Diámetro máximo de metástasis hepáticas >5 cm	
	Metástasis extrahepáticas resecables	
Konopke (105)	Número de metástasis hepáticas ≥ 4	
	CEA preoperatorio ≥ 200 ng/mL	
	Metástasis hepáticas sincrónicas	

*Un punto por cada criterio pronóstico.

Tabla A4 – Modelos pronósticos.

Una primera aproximación a evaluar la relevancia de las características moleculares de la enfermedad en el pronóstico del contexto de enfermedad que nos ocupa fue la propuesta en el modelo *RAS Mutation Clinical Risk Score* (106,107). En él, la sustitución de los determinantes intervalo libre de enfermedad, número de lesiones

metastásicas y nivel prequirúrgico de *CEA*, incluidos en el modelo clásico de *Fong* (95), por el estado mutacional de *KRAS*, mejoró la capacidad de discriminación del modelo pronóstico en una cohorte de validación externa.

En este sentido, *Margonis et al* demostraron que la incorporación de determinantes relativos a la biología molecular del tumor podría optimizar la predicción del pronóstico de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por enfermedad metastásica hepática. De esta manera, la incorporación de estado mutacional de *KRAS*, junto con la valoración conjunta del tamaño y el número de metástasis hepáticas (*Tumor Burden Score* o *TBS*), además de otras variables clínicas (Tabla A5 – *GAME Score*), mejoró la capacidad de discriminación del modelo con respecto al score de *Fong* (índice *C de Harrel* 0,645; IC 95% 0,598 – 0,692 vs. 0,578; IC 95% 0,530 – 0,625; $p = 0,008$). El modelo, denominado como *GAME score*, fue validado en una cohorte externa de pacientes del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)*, donde también se demostró una mayor discriminación con respecto a modelo propuesto por *Fong et al* (97). Cabe destacar que el 66,7% de los pacientes analizados habían recibido tratamiento citotóxico previo a la cirugía hepática, a diferencia de los modelos clínicos publicados previamente.

Criterios	Puntuación	Riesgo
Afectación ganglionar locorregional por tumor primario	1	Bajo: 0 – 1 Intermedio: 2 – 3 Alto: ≥ 4
CEA prequirúrgico ≥ 20 ng/mL	1	
Enfermedad metastásica extrahepática	2	
Mutación en <i>KRAS</i> [‡]	1	
TBS^2 * 3 – 8	1	
$TBS^2 \geq 9$	2	

* $TBS^2 = (\text{diámetro máximo metástasis})^2 + (\text{número metástasis hepáticas})^2$

‡ Mutaciones en *KRAS*: exón 2 (codones 12 y 13), exón 3 (codon 61).

Tabla A5 – GAME score (97)

La categorización en los tres grupos de riesgo mencionados permitió discriminar de forma estadísticamente significativa la supervivencia global a 5 años en los pacientes estudiados. Los pacientes del grupo de bajo riesgo obtuvieron una mayor supervivencia en comparación con los del grupo de riesgo intermedio (73,4% vs. 50,6%; $p = 0,001$). La supervivencia de este último grupo fue superior a la del grupo de alto riesgo (50,6%; vs. 11% $p = 0,001$).

Bolhuis et al (108) realizaron una validación externa en 1.105 pacientes, procedentes del *Netherlands Cancer Registry*, con metástasis hepáticas por cáncer colorrectal tratados localmente (resección y/o ablación) entre 2015 y 2016. Se analizaron los resultados en supervivencia libre de enfermedad y global y se clasificaron dichos pacientes según los modelos de *Fong* y *GAME*, predefiniendo dos subgrupos (inferior a 70 años vs. mayor o igual a 70 años y terapia sistémica vs. no terapia sistémica). Los autores observaron que, si bien los modelos discriminaban en varios grupos de riesgo con distintos resultados de supervivencia y diferencias estadísticamente significativas, la

capacidad predictiva de dichos modelos era insuficiente (índice *C – Harrel* de 0,577; IC 95% 0,554 – 0,601 y 0,596; IC 95% 0,572 – 0,621 para los modelos de *Fong* y *GAME*, respectivamente).

Zeeuw et al analizaron el papel del volumen total tumoral (TTV) (109,110) en la cohorte de pacientes del estudio CAIRO5 (111), observando que ni el *Tumor Burden Score* (TBS) ni la valoración mediante *RECIST 1.1*. discriminaban diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de recurrencia ni global. Sin embargo, el cambio de TTV (mililitros) antes del inicio de terapia sistémica y tras ella, demostró ser un predictor independiente de recurrencia y supervivencia global (112).

Una variable no estudiada en los modelos pronósticos citados, de conocida relevancia en la enfermedad metastásica, es la localización del tumor primario. La localización del tumor primario en colon proximal parece comportar peores resultados en términos de supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global en comparación con los tumores de localización distal (SLR a 3 años: 15% vs. 27%, $p < 0,001$; SVG a 3 años: 46% vs. 68%, $p < 0,001$), resultados independientes del estado mutacional de *KRAS* (113).

En el estudio *HICAM* (98) se analizaron retrospectivamente 176 pacientes en los que se había realizado cirugía de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal (hasta el 16,5% de los pacientes presentaban enfermedad extrahepática). Se realizó una validación del modelo *GAME*, que permitió discriminar dos grupos de riesgo con diferencias estadísticamente significativas en términos de SLR (20,53 meses vs. 8,80 meses, $p = 0,005$, para los grupos de bajo y alto riesgo, respectivamente), y de SVG (67,03 meses vs. 37,83 meses, $p = 0,005$). Entre las características histológicas de los pacientes, se observó que el denominado fenotipo inmunológicamente desértico, definido como la ausencia de

linfocitos en el tejido analizado, impactó de forma estadísticamente significativa en términos de supervivencia global, al contrario que los fenotipos inmunes excluido e inflamado. En el escenario postquirúrgico, se desarrolló el score *HICAM*, que incluía las variables *CEA* prequirúrgico (≥ 20 ng/mL), resección del tumor primario, estadio *TNM* al diagnóstico, estado molecular, patrón de crecimiento histopatológico y fenotipo inmune. El modelo permitió observar diferencias en el pronóstico entre los grupos de alto riesgo y bajo riesgo, en términos de SLR (8,4 meses vs. 20,4 meses, $p < 0,001$) y SVG (30,4 meses vs. 105 meses, $p < 0,001$).

1.5.3.3. Factores anatómicos no relacionados con el tumor.

La experiencia acumulada y la evolución de la técnica quirúrgica (resecciones orientadas por segmentos, valoración intraoperatoria mediante ultrasonido y control hemorrágico a través de nuevas técnicas de oclusión vascular, anestesia con baja presión venosa central o dispositivos de disección parenquimatosa perfeccionados) ha hecho posible un cambio de tendencia en lo considerado técnicamente resecable actualmente (114). En línea con las recomendaciones actuales, la resección hepática de entrada sería una opción a considerar, preferiblemente cuando sea posible una cirugía R0 y se pueda preservar un funcional hepático remanente adecuado, sin necesidad de tratamiento sistémico preoperatorio (37).

La oportunidad alcanzar un control prolongado de enfermedad e incluso curación que brinda la cirugía hepática, ha propiciado un enfoque técnico progresivamente más agresivo desde las indicaciones iniciales de cirugía hepática. De esta forma, las limitaciones relativas a la carga de enfermedad (tradicionalmente: más de 4 metástasis, diámetro máximo superior a 5 cm o margen de resección previsto inferior a 1 cm) se han

podido solventar gracias al uso de tratamiento sistémico neoadyuvante, la resección en dos tiempos o la combinación con técnicas locales ablativas (criocirugía, radiofrecuencia). La embolización portal ha permitido salvar la limitación relativa a un insuficiente remanente funcional hepático, al tiempo que la posibilidad de resección de metástasis extrahepáticas, principalmente pulmonares, ofrecía tasas de supervivencia a 5 años entre el 25 y 35%.

Con respecto a la afectación ganglionar locorregional hepática, tradicionalmente su presencia ha contraindicado la cirugía hepática. En aquellos casos de cirugía hepática con presencia de afectación ganglionar locorregional hepática se han reportado cifras de supervivencia inferiores (18% a 5 años (115)) que los que no presentan afectación ganglionar. En este sentido, la localización de dicha afectación ganglionar es relevante. Los resultados en supervivencia empeoran de forma directamente proporcional a medida que la afectación ganglionar se distancia del pedículo hepático principal: la afectación a nivel del área 1 o ligamento hepatoduodenal/área retropancreática confiere unas cifras de supervivencia global a 5 años de hasta el 30%, según datos reportados por *Pulitano et al* (115). Por el contrario, la afectación a nivel de área 2 o arteria hepática común/tronco celíaco, confiere tasas de supervivencia a 5 años entre el 0% y el 14% (115–117). De forma constante en la literatura, la afectación ganglionar paraórtica se asocia con nulas cifras de supervivencia a 5 años (115,116).

1.5.4. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Técnicamente, no debería existir una contraindicación absoluta basada exclusivamente en el número de metástasis, afectación bilobar o tamaño de estas. Siempre y cuando, sea posible una resección completa (R0, no tumor residual en el margen

quirúrgico), la opción de resección debería ser contemplada. La adición de terapias locales a la cirugía hepática (radiofrecuencia, radioterapia), pueden ayudar a lograr un resultado satisfactorio.

1.5.4.1. Anatomía.

La función hepática es crucial para la correcta homeostasis del organismo. A través del metabolismo del hepatocito se aseguran funciones que comprenden desde la eliminación de productos de desecho (principalmente a través de la excreción de bilirrubina), el procesamiento de los nutrientes absorbidos desde el tracto gastrointestinal, la síntesis de ciertos productos (proteínas plasmáticas, albúmina, factores de coagulación o inmunológicos), la eliminación de hematíes senescentes de la circulación sanguínea o funciones relacionadas con el mantenimiento de la glucemia o almacenamiento de glucógeno y ciertas vitaminas y minerales.

Anatómicamente el hígado está dividido en dos lóbulos hepáticos a través del ligamento falciforme. A su vez, se subdivide en hasta ocho segmentos hepáticos definidos por el aporte vascular y drenaje biliar que entra y sale de cada uno de ellos. Esta subdivisión es fundamental para entender la naturaleza de las resecciones hepáticas que se plantearán en la cirugía de lesiones intrahepáticas.

A través de la anatomía venosa hepática es posible identificar cuatro sectores hepáticos (sin incluir al lóbulo caudado) (Figura A14):

- Posterior – derecho: segmentos VI y VII.
- Anterior – derecho: segmentos V y VIII.
- Medial – izquierdo: segmento IV.

gracias a la subdivisión en ramas de menor calibre hasta capilares. Posteriormente, esa sangre será recogida en los sinusoides hepáticos y viajará por ramas de mayor calibre hasta drenar a la vena cava en última instancia.

La capacidad de regeneración hepática ofrece una ventaja frente a la cirugía que se pueda plantear en otros órganos. Teóricamente, se establece que se precisa de un volumen hepático funcional remanente del 20 – 30% en los casos de hígado sano, un 30% en los de esteatohepatitis moderada y hasta un 40% como mínimo si se trata de un hígado con cirrosis moderada (82,118). Como se describirá en detalle más adelante, tanto la embolización portal como la “asociación de la partición hepática y ligadura de la vena portal para la hepatectomía en varios tiempos” (de sus siglas en inglés, *ALPPS*) permiten ampliar el volumen hepático funcional residual de forma prequirúrgica, facilitando o incluso permitiendo la ulterior resección hepática.

La clasificación anatómica de *Coinaud*, además de la localización de las lesiones tumorales según el aporte vascular y drenaje biliar de cada segmento, permite diferenciar en dos grupos de hepatectomías: mayor y menor. Mientras la hepatectomía mayor implica la resección de al menos tres segmentos hepáticos, la resección quirúrgica menor significaría la resección de dos o menos segmentos.

1.5.4.2. Procedimiento.

A pesar de que todo paciente candidato a una resección hepática ha de ser estudiado correctamente por imagen. Antes de la cirugía se ha de llevar a cabo una exploración detallada de la cavidad abdominal, apoyada en la ecografía por parte del equipo quirúrgico.

El acceso quirúrgico que se obtendrá para realizar la cirugía abierta dependerá de la anatomía del paciente y de la localización de la enfermedad que se busca resecar. La incisión de laparotomía estándar o la incisión subcostal bilateral son las más frecuentemente utilizadas, aunque otras incisiones como la incisión en L invertida (*Makuuchi*) en lesiones voluminosas de localización posterior derecha, también pueden ser planteadas si la situación lo requiere. Además, se debe lograr una exposición adecuada del parénquima hepático susceptible de ser resecado, mediante la sección de los ligamentos hepáticos que se precise.

Una vez se haya logrado el acceso abdominal deseado, se debe realizar otra exploración y descripción detalladas de la cavidad abdominal. Tanto quirúrgicamente, mediante la observación y palpación de la cavidad por parte del cirujano, como apoyándose en ecografía para permitir confirmar la situación hepática en cuanto a carga de enfermedad metastásica y distribución anatómica.

Habitualmente, la resección hepática mayor conlleva la realización previa de una colecistectomía, lo que permite al equipo quirúrgico evitar los problemas que se podrían derivar del daño sobre la vesícula biliar. Posteriormente, es precisa una correcta disección de la *porta hepatis*, orientada a la región de parénquima que se busca resecar. Durante esta disección se debe asegurar el control vascular de las diferentes estructuras que se vayan encontrando a lo largo del procedimiento. A continuación, se debe proceder a la disección del parénquima hepático, que puede ser de carácter anatómico o no anatómico, asegurando un adecuado control vascular durante todo el proceso.

Según el tipo de abordaje empleado, la cirugía de metástasis hepáticas puede clasificarse en la descrita hasta ahora (resección hepática abierta) o en la resección hepática mínimamente invasiva (de sus siglas en inglés, *MILR*).

Resección hepática mínimamente invasiva (MILR)

La *MILR* incluye tanto la resección quirúrgica laparoscópica como la resección mediante robot. Actualmente, está recomendada para los casos en los que sea necesaria una hepatectomía menor, especialmente en lesiones únicas de diámetro igual o inferior a 5 cm localizadas en segmentos periféricos. Por el contrario, las lesiones de tamaño superior, especialmente las localizadas en segmentos posterosuperiores (VII, VIII), lesiones centrales, múltiples, bilobares o con compromiso de estructuras vasculares son difícilmente abordables mediante *MILR* y no es recomendable su uso de entrada (119,120).

No obstante, existen otros factores que pueden determinar si un paciente es o no candidato a una *MILR*, como son la presencia de enfermedad cardiopulmonar que contraindique la realización de un neumoperitoneo, o la existencia de adherencias no abordables mediante un procedimiento mínimamente invasivo.

Durante los últimos años, las indicaciones y contraindicaciones de la *MILR* han sufrido modificaciones. Por ejemplo, la presencia de cirrosis avanzada, incluyendo la hipertensión portal no se considera actualmente una contraindicación absoluta al procedimiento mediante *MILR*, aunque existe evidencia a favor de peores resultados en esta situación (121). Cabe esperar, que con las mejoras técnicas y del grado de experiencia de los equipos quirúrgicos, estas contraindicaciones absolutas o relativas se vean modificadas.

La tasa de conversión desde *MILR* a cirugía abierta oscila entre el 0% y el 20% según la literatura, siendo similar en los abordajes laparoscópicos como mediante robot (122,123).

Comparativamente, los dos abordajes citados (*MILR* y resección abierta) tienen una serie de ventajas e inconvenientes. Mientras la cirugía *MILR* optimiza la visualización de las ramas vasculares al magnificar la imagen de ellas o reduce el riesgo de sangrado gracias al efecto de taponamiento que ejercería el neumoperitoneo establecido, la cirugía abierta permite una mayor capacidad de discriminación por tacto, la posibilidad de palpar el hígado y una mayor rapidez en el control vascular en caso de sangrado. Algunos autores han propuesto técnicas como un puerto manual o la maniobra de *Pringle* para el control hemostático, que consiste en el clampaje del ligamento hepatoduodenal, lo que limita el flujo sanguíneo a través de la arteria hepática y vena porta.

En cuanto a los resultados que ofrecen ambas técnicas, están detallados en la “Tabla A6”, que comprende las series quirúrgicas publicadas hasta la fecha clasificadas en función de si describían hepatectomías menores, mayores o la combinación de ambas (124):

Hepatectomía	Menor		Mayor		Combinada	
	MILR	Abierta	MILR	Abierta	MILR	Abierta
Complicaciones (%)*	13,5	30,5	22,4	43,6	18,3	29,8
Pérdida sanguínea (mL)**	322 ± 276	572 ± 198	619 ± 411	1.299 ± 816	375 ± 329	647 ± 552
Transfusiones (%)*	4	9,6	7,6	6,6	8,3	20,8
Tiempo quirúrgico (min)**	212 ± 83	212 ± 76	234 ± 51	220 ± 65	216 ± 105	224 ± 77
Estancia hospitalaria (días)**	8,3 ± 4,5	13,5 ± 8,8	8,3 ± 4,3	16,7 ± 8,3	7,9 ± 5,3	11,8 ± 6,3

*Valores absolutos. **Media y desviación estándar.

Tabla A6 – Resultados resección hepática mínimamente invasiva y abierta.

Adaptado de Ciria R et al, Ann Surg 2016 (124).

En términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en pacientes tratados por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, la *MILR* ha demostrado resultados comparables a la cirugía abierta (SLE: 36% vs. 30%; SVG: 55% vs. 54%, respectivamente) (125).

1.5.4.3. Embolización portal.

Como se ha descrito previamente, es necesaria la preservación de un remanente hepático funcional residual adecuado para plantear la cirugía, y dicho volumen varía en función de la situación del parénquima hepático de cada paciente (82,118).

Una técnica que permite la hipertrofia selectiva del parénquima hepático deseado es la embolización portal. Este procedimiento consiste en la obliteración del flujo sanguíneo de uno o varios segmentos hepáticos previo a la realización de la cirugía. Se puede realizar de forma percutánea, más frecuente, vía transhepática o transyugular, o abierta, y los agentes utilizados para la embolización comprenden desde alcohol (polivinilo de alcohol o alcohol absoluto), fibrina, partículas metálicas esféricas o espuma de sulfato de sodio, entre otros (126,127). La elección del agente dependerá de la experiencia del centro, así como de la disponibilidad y coste de este.

Otras técnicas desarrolladas como alternativas a la embolización portal son la ligadura portal venosa, la radioembolización transarterial o la técnica *ALPPS*.

Aunque la ligadura portal venosa parece tener cifras de morbilidad, mortalidad y progresión de enfermedad similares a la embolización portal (128,129), actualmente se plantea en determinadas situaciones en los que ésta última técnica no es factible o en las que se considera la aplicación de un procedimiento *ALPPS*.

La radioembolización transarterial hepática o radioterapia interna selectiva (de sus siglas en inglés, *SIRT*), generalmente realizada a través de microesferas de Itrio-90, ofrece la ventaja de asociar un tratamiento potencialmente oncoespecífico a la vez que se obtiene la hipertrofia del remanente hepático seleccionado, aunque ésta podría ser inferior a la obtenida a través de la embolización portal (130).

Por último, la técnica *ALPPS* es un procedimiento quirúrgico realizado en dos tiempos separados por un intervalo temporal inferior (una o dos semanas) al que requeriría una embolización portal convencional y que tiene como objetivo la realización de una hepatectomía derecha extendida. Consiste en un primer tiempo quirúrgico en el que se realiza una exploración quirúrgica, una ligadura portal venosa y una disección *in situ* del parénquima hepático (*in situ splitting*, *ISS*). La técnica *ISS*, consiste en la disección completa o casi completa del lóbulo hepático derecho a lo largo del lado derecho del ligamento falciforme, lo que pretende inducir una hipertrofia del lóbulo hepático izquierdo que se ha descrito más rápida en comparación con la embolización portal (131). En un segundo tiempo, se procede a la hepatectomía derecha extendida (132). Si bien la técnica *ALPPS* tiene como ventaja una potencial mayor rapidez de hipertrofia hepática y es una alternativa en casos donde no se ha obtenido una adecuada hipertrofia mediante una embolización portal previa (133,134), entre sus inconvenientes están la mayor exposición quirúrgica al paciente (dos tiempos), así como el precisar ser realizada en centros de alto volumen especializados.

1.5.4.4. Tipos de intervención quirúrgica.

El tipo de resección quirúrgica a realizar dependerá de la localización de la enfermedad, la preservación de un volumen hepático funcional remanente suficiente y de la obtención de un margen quirúrgico libre de enfermedad.

Los procedimientos quirúrgicos que comprenden la resección de parénquima hepático respetando la vasculatura y drenaje de cada uno de los segmentos descritos por *Coinaud* se denominan resecciones anatómicas. Aquellas resecciones que no respeten estos límites reciben la denominación de resecciones no anatómicas y se pueden plantear en casos de lesiones de tamaño reducido o cuando sea preciso preservar más parénquima residual funcionante.

Según la clasificación *Brisbane 2000* (135), las resecciones quirúrgicas hepáticas reciben la siguiente denominación, atendiendo al grado de extensión de la cirugía (Figura A15):

- Resección en cuña.
- Resección segmentaria: segmentectomía, sectorectomía.
- Hepatectomía: derecha o izquierda.
- Hepatectomía extendida: derecha o izquierda.

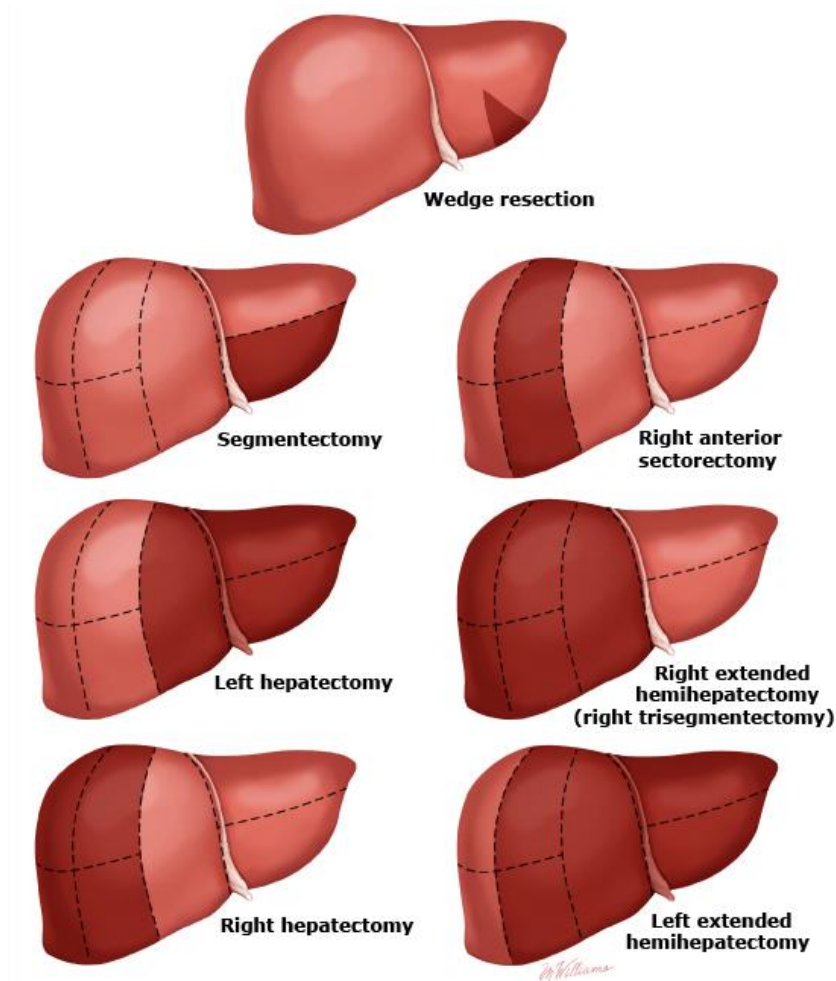


Figura A15 – Tipos de resección hepática.

Reproducido con permiso de: Curley SA, Glaser ES. Open hepatic resection techniques. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. (Accessed on June 26, 2024.) Copyright © 2024 UpToDate, Inc. and its affiliates and/or licensors. All rights reserved.

De todas ellas, la resección en cuña es la única resección no anatómica, en la que se realiza una resección en forma de “V” previamente marcada mediante electrocauterización y permite preservar mayor cantidad de parénquima sano asegurando un margen de resección óptimo. La resección segmentaria puede serlo de un único segmento (segmentectomía) o de varios de ellos (sectorectomía). Por último, la diferencia entre la hepatectomía y la hepatectomía extendida radica en que la última implica la resección del lóbulo hepático correspondiente extendiendo la cirugía al segmento IV (en el caso de la hepatectomía extendida derecha) o a los segmentos V y VIII (en el caso de la hepatectomía extendida izquierda).

Un aspecto importante a tener en cuenta en la enfermedad sincrónica es la secuenciación del tratamiento. En función de la carga de enfermedad y los síntomas que puede condicionar la localización del tumor primario, así como la complejidad de cada una de las cirugías, se han propuesto tres tipos de secuenciación de la cirugía: abordaje secuencial estándar o clásico (*primary first*), abordaje secuencial inverso (*liver first*) o abordaje simultáneo.

El abordaje estándar o clásico implica la resección del tumor primario con o sin tratamiento sistémico previo para, después de habitualmente una terapia sistémica de intervalo, realizar la cirugía de la afectación metastásica. Es una secuenciación útil en casos de tumores primarios sintomáticos o en aquellos casos en los que la evolución de la lesión primaria podría condicionar una continuidad de tratamiento sistémico.

El abordaje secuencial inverso consiste en la resección de la afectación metastásica hepática en un primer tiempo con o sin tratamiento sistémico previo y podría ser útil en situaciones donde el tumor primario precise de un tratamiento multimodal o más prolongado, como podrían ser los casos de tumores de recto localmente avanzados. *Andres et al*, en un análisis publicado con datos procedentes del registro prospectivo *LiverMetSurvey*, demostró la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de recaída o supervivencia global en 787 pacientes tratados mediante un abordaje clásico o un abordaje secuencial inverso. Aunque las poblaciones fueron similares en cuanto a carga de enfermedad hepática, se apreciaron mayor número de tumores de localización rectal con más afectación ganglionar locorregional en el abordaje clásico (136).

El abordaje simultáneo tiene como racional limitar la exposición quirúrgica y anestésica del paciente, reduciendo la morbilidad asociada a ellos. Sin embargo, la factibilidad de este abordaje depende de la complejidad de cada una de las cirugías. La

evidencia disponible describe una mayor tasa de complicaciones perioperatorias para los pacientes intervenidos mediante un abordaje simultáneo (137), concretamente en aquellos con un TBS alto (138). Las recomendaciones actuales sitúan esta secuencia de tratamiento como una opción a plantear en los casos en los que tanto la hepatectomía como la colectomía tengan una complejidad reducida (139).

En definitiva, es necesario contextualizar cada caso antes de establecer la recomendación de secuenciación del tratamiento, puesto que no se han demostrado diferencias entre los tres (140–142).

1.5.4.5. Trasplante hepático.

La favorable experiencia y eficacia del trasplante de hígado en pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma ha llevado a explorar el papel que éste podría tener en la enfermedad metastásica hepática por cáncer colorrectal, principalmente en el contexto de enfermedad no resecable, aunque se han publicado algunas series de trasplante hepático en pacientes con enfermedad resecable (143).

La evidencia disponible hasta el año 2024 consistía en series quirúrgicas con un número de pacientes limitado ($n = 5 - 21$ pacientes). Según ellas, el trasplante hepático en pacientes con enfermedad hepática no resecable podría aportar cifras de supervivencia global a 1, 3 y 5 años del 95 – 100%, 68 – 83% y 60 – 83%, respectivamente (143,144).

Hasta la fecha, la última actualización de la guía *ESMO* de cáncer colorrectal no contempla el trasplante hepático fuera de un contexto de investigación (37). En 2021, el grupo de trabajo de la *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* publicó las recomendaciones para plantear un trasplante hepático, limitando el escenario de

enfermedad a la no resecable, con al menos 6 meses de respuesta a terapia sistémica durante al menos un año desde la presencia de metástasis hepáticas y sin diagnóstico de mutación *BRAF*^{V600E}, inestabilidad de microsatélites ni síndrome de *Lynch*. Previamente al trasplante, deberá de haber resecado el tumor primario mediante una resección R0 sin signos de recurrencia locorregional. Además, ciertas histologías como el adenocarcinoma indiferenciado o con componente de células en anillo de sello, se deberían excluir por el peor pronóstico que comportan. Otros factores, como el volumen metabólico tumoral (>70 cm³) o el nivel de CEA (>80 µg/L), se proponen como contraindicaciones relativas al procedimiento (145).

Resulta evidente mencionar que, al beneficio propuesto por las series disponibles hay que contraponer los riesgos y limitaciones inherentes a un trasplante de órgano. Aunque generalmente inferiores al 10%, existen potenciales complicaciones graves que pueden complicar el pronóstico de los pacientes (rechazo de trasplante, fuga biliar, trombosis arterial hepática o portal). Además, la inmunosupresión necesaria tras el procedimiento puede sumar complicaciones infecciosas, endocrinológicas, renales e, incluso, incrementar el riesgo de segundas neoplasias (146).

Recientemente, el estudio *TRANSMET* (147), comunicado en el congreso de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, ha supuesto la primera evidencia aleatorizada que plantea la terapia de trasplante hepático en la enfermedad no resecable. En él, *Adam et al*, aleatorizaron 94 pacientes entre 2016 y 2021 a tratamiento mediante trasplante hepático y quimioterapia vs. quimioterapia exclusiva. Los criterios de inclusión que se establecieron fueron, entre otros, la edad igual o inferior a 65 años, es estado general medido por *ECOG* 0 – 1, la no detección de mutaciones en *BRAF*^{V600E} y la resección R0 del tumor primario. Además, los pacientes debían haber presentado una situación de enfermedad estable o respuesta parcial por criterios *RECIST 1.1*. durante al

menos tres meses y tras no más de tres líneas de tratamiento sistémico. Un dato que enfatiza la necesidad de una adecuada selección de pacientes para este tipo de terapia es el hecho de que sólo el 40% de los pacientes evaluados para su inclusión, finalmente fueron aleatorizados. El perfil del paciente tratado dentro del estudio incluyó población con enfermedad tumoral proximal (15%), *KRAS* mutada (20%) y, en la totalidad de los casos la enfermedad metastásica se consideró sincrónica (0 – 1 meses). En cada grupo de tratamiento, hasta el 70-80% de los pacientes habían sido aleatorizados tras una o máximo dos líneas de tratamiento. El objetivo primario del estudio alcanzó la significación estadística preespecificada con una mediana de supervivencia global no alcanzada a 5 años de seguimiento (57%) en el brazo de trasplante frente a 30 meses en el brazo control (13% a 5 años) (HR 0,37; IC 95% 0,21 – 0,65; $p = 0,0003$). Tras una mediana de seguimiento de 50 meses, el 72% de los pacientes aleatorizados a trasplante hepático presentaron una recaída, siendo hasta el 54% de ellas de localización pulmonar y pudiendo realizar una terapia de rescate mediante cirugía o ablación en el 46% de los casos.

Si bien el estudio *TRANSMET*, puede aportar evidencia suficiente para contar con una herramienta terapéutica más en la población no resecable, también cuenta con ciertas limitaciones que pueden dificultar su traslación a la práctica clínica diaria. En primer lugar, la escasez de órganos puede limitar el acceso a esta terapia según el contexto donde se encuentre el paciente. Por otro lado, la selección de pacientes será crucial para poder replicar los resultados obtenidos, y falta por responder qué estrategia se habrá de seguir con la enfermedad metacrónica (el 100% de los pacientes incluidos eran considerados con enfermedad sincrónica) u otros perfiles moleculares (*MSI*, *HER2*, etc.).

En el momento de la redacción de estas tesis están en proceso de reclutamiento varios ensayos clínicos aleatorizados que comparan el trasplante hepático con diferentes

alternativas de tratamiento (terapia sistémica o local). Su finalización en los próximos años podría aportar más evidencia a qué papel llegará a desempeñar realmente el trasplante hepático en la enfermedad metastásica hepática por cáncer colorrectal (NCT03803436, NCT04898504, NCT03494946, NCT04616495, NCT02215889).

1.5.5. TRATAMIENTO LOCAL NO QUIRÚRGICO

El empleo de terapias locales (radioterapia estereotóxica, *SBRT*; ablación térmica, *TA*) y locorregionales (infusión arterial hepática de quimioterapia, *HAI*; quimioembolización transarterial, *TACE*; radioembolización transarterial, *TARE*) en la afectación metastásica hepática por cáncer colorrectal se puede justificar en los casos en los que se plantea el tratamiento quirúrgico, cuando este no puede tratar toda la enfermedad, está contraindicado, o no se considera conveniente. La complejidad técnica de algunas de estas técnicas, la necesidad de un manejo multidisciplinar con la experiencia suficiente y, principalmente, la escasez de literatura prospectiva que haya demostrado su beneficio frente al estándar de tratamiento, son las principales limitaciones que explican que no se haya extendido el uso de estas técnicas fuera de hospitales con amplia experiencia en su desarrollo y aplicación.

1.5.5.1. Infusión arterial hepática de quimioterapia (*HAI*).

Dado que el aporte vascular de las metástasis hepáticas proviene vía arteria hepática y dada la posibilidad de alcanzar altas concentraciones intrahepáticas de compuestos debido al primer paso hepático y metabolismo tras su administración, la *HAI* se propuso como una opción que podría ofrecer eficacia en el tratamiento de lesiones

metastásicas hepáticas, con una reducida exposición sistémica a los fármacos administrados. Limitando, por tanto, la toxicidad sistémica y siendo la toxicidad hepatobiliar, la principal complicación de su uso. El fármaco más utilizado ha sido la fluxoridina (FUDR), aunque la *HAI* se ha empleado con otros regímenes de tratamiento (oxaliplatino, mitomicina) (148).

Aunque limitada, se dispone de evidencia en tres contextos de enfermedad: como terapia adyuvante tras la resección de metástasis hepáticas, como terapia paliativa en enfermedad no resecable y como herramienta de citorreducción con el objetivo de incrementar la conversión y resecabilidad de la enfermedad.

HAI como adyuvancia tras la resección de metástasis hepáticas.

Los principales análisis, predominantemente retrospectivos, que exploraron el papel de la *HAI* como terapia eficaz en cáncer colorrectal avanzado datan de finales de la década de 1990. Estos análisis estuvieron lastrados por ser desarrollados en un contexto de quimioterapia sistémica considerada “no contemporánea”, y al no conseguir demostrar el beneficio en supervivencia global (149,150).

La evidencia más contemporánea proviene del análisis retrospectivo publicado por el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* en el que 2.368 pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas resecadas, tratados en el centro a lo largo de 20 años, recibieron quimioterapia sistémica adyuvante y, además, 756 pacientes recibieron *HAI* con FUDR como terapia tras la resección hepática. En los 1.442 pacientes que recibieron quimioterapia sistémica adyuvante “contemporánea” (definida como el uso de oxaliplatino o irinotecán), se observó un beneficio en términos de supervivencia global para el empleo de *HAI* (67 meses vs 47 meses, HR 0,67 (IC 95% 0,59 – 0,76; $p < 0,001$))

(151), diferencias que se han mantenido con un seguimiento a 10 años (38% vs 23,8%) (152).

El carácter retrospectivo y monocéntrico del análisis ha impedido el establecimiento de esta estrategia como estándar de tratamiento; no obstante, ha quedado latente su potencial beneficio tras una adecuada selección de los pacientes.

HAI como citorreducción.

La experiencia basada en un estudio fase II del *MSKCC* cifra la tasa de conversión a enfermedad resecable con *HAI* y terapia sistémica (doblete basado en oxaliplatino o irinotecan) en el 52%, con una supervivencia libre de progresión de 13 meses y una supervivencia global de 38 meses (del 36% a 5 años). En este estudio, la conversión a enfermedad resecable fue el único factor pronóstico independiente con impacto en supervivencia libre de progresión y global (153).

HAI como terapia paliativa en enfermedad no resecable.

El beneficio en la enfermedad no resecable se demostró en el estudio *CALGB 9481* (150), con una supervivencia global a dos años del 51% vs el 35% ($p = 0,0034$) a favor de la *HAI* con FUDR frente a 5-fluorouracilo y leucovorin (5FU/LV). Por el contrario, se observó un detrimento en el control de la enfermedad a distancia (tiempo a la progresión extrahepática, 7,7 meses vs 14,8 meses ($p = 0,29$) a favor de 5FU/LV). Este hecho, sumado al incremento progresivo de la quimioterapia sistémica, motivó que el diseño de estudios posteriores incorporara el uso de quimioterapia sistémica para intentar el control de la enfermedad micrometastásica.

1.5.5.2. Ablación térmica (TA).

La recomendación actual con respecto a su uso en la enfermedad metastásica hepática se circunscribe a la enfermedad no resecable (nivel de evidencia IIIB) o en enfermedad recurrente tras un intento de resección previa de metástasis hepáticas (nivel de evidencia IIB) (37). Las dos modalidades de ablación térmica disponibles, radiofrecuencia o microondas, han demostrado resultados y perfiles de seguridad similares. Sin embargo, la ablación por microondas podría ser de elección en los casos que no cumplan criterios para ablación por radiofrecuencia (menos de 3 lesiones, diámetro máximo de cada una de ellas inferior a 3 cm, cercanía a estructuras vasculares de riesgo) (154).

Varios estudios retrospectivos han evaluado la eficacia y seguridad de la ablación térmica (155–158). El estudio *CLOCC* aleatorizó 119 pacientes con cáncer colorrectal metastásico a nivel hepático a recibir quimioterapia sistémica basada en el esquema FOLFOX ± radiofrecuencia ± exploración quirúrgica. Se observó un beneficio en supervivencia global a favor del brazo en combinación (43,1% vs 30,3% a 5 años; HR 0,58 (IC 95% 0,38 – 0,88)), con una tasa de complicaciones postquirúrgicas del 5,9% (159).

En el congreso de la *American Society of Clinical Oncology (ASCO 2024)*, se comunicaron los resultados del estudio fase III de no inferioridad *COLLISION* (160). Este estudio intenta contestar la pregunta de qué terapia sería de elección para la enfermedad metastásica hepática resecable por cáncer colorrectal: cirugía o ablación térmica. En concreto, se incluyeron 341 pacientes con enfermedad hepática exclusiva que debía ser no superior a 10 metástasis, al menos una de ellas resecable o susceptible de ser tratada mediante ablación con un diámetro no superior a 3 cm y sin enfermedad extrahepática

documentada. Incluyó pacientes con enfermedad *RAS* mutada (50%), *BRAF*^{V600E} mutada (11%) y sin inestabilidad de microsatélites (99%). La mitad de la población presentaba enfermedad sincrónica y hasta el 22% había recibido quimioterapia previa a la inclusión en el estudio. Tras una mediana de seguimiento de 28,8 meses, aunque el estudio se detuvo por futilidad, dado que se cumplió el criterio preespecificado de no-inferioridad, sí se pueden inferir algunas conclusiones: la no diferencia en términos de supervivencia global (objetivo primario) o supervivencia libre de progresión entre ambas modalidades de tratamiento, y un perfil de morbimortalidad favorable a la ablación térmica.

1.5.5.3. Quimioembolización transarterial hepática (TACE).

El beneficio del empleo de *TACE* (DEBIRI) comenzó a elucidarse con el estudio fase III de *Fiorentini et al*, en el que se demostró un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global en 74 pacientes con enfermedad hepática refractaria aleatorizados a recibir DEBIRI vs FOLFIRI (22 meses vs 15 meses, $p = 0,031$) (161).

Su paso a la primera línea de tratamiento se exploró en 70 pacientes aleatorizados a DEBIRI/FOLFOX (brazo experimental) vs. FOLFOX $\pm$ bevacizumab. En este estudio fase III, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de progresión entre los brazos de tratamiento (15 meses vs 12 meses, $p = 0,18$), con una mayor tasa de eventos adversos grado 3 o superior en el brazo experimental (80% vs 60%, $p = 0,03$) (162).

La última actualización de la guía *ESMO* contextualiza el empleo de *TACE* como una opción a considerar en el escenario no curativo (nivel de evidencia IIIB) (37).

1.5.5.4. Radioembolización transarterial hepática (TARE).

El estudio fase III de *Hendlish et al* demostró un beneficio en tiempo a la progresión de enfermedad (4,5 vs. 2,1 meses, $p = 0,03$) y tiempo a la progresión hepática (5,5 vs. 2,1 meses, $p = 0,003$) en pacientes con enfermedad refractaria (163). Esta evidencia justifica la recomendación de la *ESMO* de plantear la *TARE* como opción terapéutica en aquellos pacientes que hayan agotado las opciones de tratamiento sistémico disponibles (nivel de evidencia IIIB) (37).

El empleo de *TARE* en segunda línea de la enfermedad confinada al hígado se exploró en el estudio *EPOCH*, hallando un beneficio estadísticamente significativo en los objetivos principales de supervivencia libre de progresión (HR 0,69; IC 95% 0,54 – 0,88) y supervivencia libre de progresión hepática (HR 0,59; IC 95% 0,46 – 0,77) en los pacientes que se aleatorizaron a recibir quimioterapia y *TARE* con microesferas de Itrio-90 (*Y-90*). Además, se alcanzó una tasa de respuestas objetivas del 21,1% frente al 34% de la combinación (164).

El intento de trasladar la terapia a una posible primera línea (*TARE/FOLFOX*) se llevó a cabo en tres ensayos clínicos fase III (*SIRFLOX* (165), *FOXFIRE* y *FOXFIRE Global* (166)). Datos agregados de los tres estudios confirman la ausencia de beneficio en términos de supervivencia global frente a *FOLFOX* en la enfermedad metastásica confinada al hígado (166).

1.5.5.5. Radioterapia estereotáxica (SBRT).

En los últimos años, la *SBRT* se ha posicionado como una opción terapéutica utilizada como tratamiento de metástasis hepáticas técnicamente irresecables o en

pacientes no operables, a pesar de la falta de evidencia prospectiva que sustente sus resultados. La comodidad de administración, su adecuada integración dentro de la estrategia de tratamiento sistémico, la experiencia acumulada en este y otros ámbitos de la denominada enfermedad oligometastásica, y el reducido perfil de efectos adversos que presenta son factores que pueden haber contribuido a este cambio de tendencia.

Los resultados a largo plazo del estudio fase II *SABR-COMET* demostraron un beneficio en supervivencia global a 5 años a favor de la *SBRT* en un diverso grupo de tipos tumorales y en diversas localizaciones metastásicas (17,7% vs. 42,3%, $p = 0,006$), aunque es cierto que la enfermedad colorrectal estaba pobremente representada (14%) (167).

Resulta pertinente destacar que la evidencia del uso de la *SBRT* proviene de estudios fase I, fase II y, en ocasiones, series retrospectivas. Se estima que el control local alcanzado con la *SBRT* es del 50 – 95% a un año, lo que se podría traducir en cifras de supervivencia global de 16 – 32 meses (168–172). La heterogeneidad de las poblaciones tratadas en estos estudios limita la interpretación de los resultados con precisión, ya que en ellas se encuentran pacientes con distintos perfiles moleculares y clínicos de enfermedad. También conviene recordar, que los pacientes habitualmente incluidos en estos estudios para tratamiento con *SBRT* han sido pacientes considerados irresecables o inoperables desde el punto de vista quirúrgico, lo que ha podido lastrar sus resultados en una población supuestamente de peor pronóstico.

Aunque la evidencia publicada no es concluyente (173), el perfil molecular podría impactar en la eficacia de la *SBRT*: mutaciones en *KRAS* y *TP53*, especialmente en coexistencia, parecen conferir una peor tasa de control local tras el tratamiento con *SBRT* (174).

1.5.6. TRATAMIENTO SISTÉMICO

La indicación de tratamiento sistémico estará supeditada a la valoración del caso en el comité multidisciplinar, en el que, en función de la forma de presentación y extensión de la enfermedad, las características del paciente, así como de los factores predictivos y pronósticos conocidos, basándonos a la evidencia científica disponible, se recomendará una estrategia global de tratamiento frente al escenario concreto de enfermedad en el que se encuentre el paciente. El tratamiento sistémico se puede plantear de forma preoperatoria, perioperatoria o adyuvante, en los casos de enfermedad inicialmente resecable o potencialmente resecable. Por último, el tratamiento sistémico indicado en un contexto de enfermedad inicialmente considerada no potencialmente resecable podría traducirse, también, en un tratamiento de conversión en el supuesto de una evolución no previamente considerada de la enfermedad.

1.5.6.1. Enfermedad resecable.

No existe un consenso en el abordaje de los pacientes con enfermedad hepática inicialmente resecable. Mientras ciertos autores, basándose en la ausencia de beneficio demostrado en supervivencia global, abogan por la indicación de cirugía de entrada si la enfermedad es resecable (175,176), otros proponen el inicio por tratamiento sistémico en determinados contextos de enfermedad resecable (≥ 4 metástasis, CEA elevado, ILE corto, enfermedad bilobar, *RAS/BRAF^{V600E}* mutados) (37). La razón principal de ésta última alternativa, más allá de comprobar la eficacia del tratamiento sistémico, sería testar la naturaleza de la enfermedad antes de la cirugía, intentando identificar la enfermedad rápidamente progresiva que no se beneficiaría de un abordaje quirúrgico de entrada. Si

esta última alternativa es la planteada, parece lógico limitar el número de ciclos de quimioterapia preoperatoria y plantear la cirugía tan pronto como la enfermedad sea resecable y su agresividad documentada.

El papel del tratamiento sistémico perioperatorio en la enfermedad resecable ha sido explorado en el estudio EPOC (177,178). En él, 365 pacientes con 4 o menos metástasis hepáticas (metacrónicas 65%, sincrónicas 35%) fueron aleatorizados a cirugía hepática o cirugía hepática y tratamiento sistémico según el esquema FOLFOX4 (tres meses preoperatorios y tres meses postoperatorios). No hubo exposición previa de los participantes a oxaliplatino en el contexto de la enfermedad localizada. El 36,8% (134 pacientes) de los pacientes aleatorizados a recibir tratamiento perioperatorio presentaron una respuesta objetiva por imagen (cuatro respuestas completas, 1,1%). Mientras el 6% (11 pacientes), progresaron. La tasa de resección hepática fue comparable en ambos grupos (83% vs 84%). Aunque la mortalidad postoperatoria no se vio afectada por el uso de quimioterapia, la morbilidad sí fue superior en el brazo de tratamiento sistémico (25% vs 16%; RR 1,58, IC 95% 1,02-2,45). Los pacientes presentaron mayor frecuencia de fallo hepático (7% vs 5%), fístulas biliares (8% vs 4%) e infecciones abdominales (7% vs 2%). En el seguimiento a más largo plazo publicado (178), no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de progresión (8% vs 30%; HR 0,81, $p = 0,068$) ni de supervivencia global (51% vs 48%; HR 0,88, IC 95% 0,68-1,14). Análisis posteriores indican que podría existir un mayor beneficio en pacientes con CEA elevado (>30 ng/mL; HR 0,51, $p = 0,03$) y ECOG 0 (HR 0,61, $p = 0,04$) (179).

La utilización de quimioterapia combinada con *antiEGFR* fue estudiada en el estudio NEW EPOC (101), que incluyó a 257 pacientes con cáncer colorrectal y afectación metastásica hepática (49,8% sincrónica), con enfermedad resecable o

“resecable de forma subóptima”, lo que se definió como “resección con márgenes potencialmente comprometidos, pero tratados con intención curativa”. Tras una enmienda al protocolo, sólo los pacientes con estado *KRAS* exón 2 no mutado fueron incluidos y aleatorizados a FOLFOX6m/CAPOX en combinación o no con cetuximab, que recibieron durante tres meses antes y después de la cirugía hepática. Los pacientes que habían recibido oxaliplatino durante la adyuvancia, fueron tratados con irinotecan en su lugar (n = 26 pacientes). Tras una mediana de seguimiento de 66,7 meses, no se obtuvieron diferencias en supervivencia libre de progresión (22,2 meses vs 15,5 meses; HR 1,17, IC 95% 0,887-1,16, p = 0,304). En términos de supervivencia global se objetivó un detrimento para el brazo en combinación con cetuximab (81 meses vs 55,4 meses; HR 1,45, IC 95% 1,02-2,05, p = 0,036) (102). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el grado de respuesta obtenida (61% vs 72%, p = 0,383).

El uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia en el escenario de enfermedad hepática resecable ha sido cuestionado por el riesgo de complicaciones que comporta (alteración de la cicatrización, trombosis, sangrado). *Loupakis et al* (Loupakis et al, BJC 2013) analizaron los resultados histopatológicos en 42 pacientes incluidos previamente en ensayos fase II/III. Se seleccionaron aquellos pacientes en los que existía muestra de tejido disponible y habían recibido tratamiento con FOLFOXIRI o FOLFOXIRI – bevacizumab preoperatoriamente, y se compararon con 28 controles que habían sido operados de entrada. La tasa de respuesta completas patológicas fue del 16% vs el 11%, respectivamente, diferencias no estadísticamente significativas (p = 0,685). Aquellos pacientes que recibieron bevacizumab mostraron mayor respuesta patológica (grado de regresión tumoral, TRG), definida como TRG 1, TRG2 o TRG 3 (63% vs 28%, p = 0,033), así como un mayor grado de necrosis ($\geq 50\%$) (52% vs 12,5%, p = 0,017). No se observaron diferencias en la toxicidad hepática reportada tras el uso de bevacizumab.

En el contexto exclusivamente adyuvante son varios los estudios que han intentado evaluar el papel de la quimioterapia citotóxica en la enfermedad hepática resecada (70,180), señalando la posible existencia de beneficio en términos de supervivencia libre de enfermedad, pero sin lograr demostrar un beneficio en términos de supervivencia global (181). En este contexto, la evidencia aleatorizada más reciente proviene del estudio fase II – III JCOG0603 (181). En él, 300 pacientes intervenidos mediante hepatectomía por enfermedad metastásica de origen colorrectal fueron aleatorizados a FOLFOX6m o seguimiento exclusivo. Tras un análisis interino especificado en el protocolo, el estudio fue cerrado tras alcanzar un beneficio en supervivencia libre de enfermedad. No obstante, con un seguimiento de 5 años, se observó un detrimento en supervivencia global para los pacientes que habían sido tratados con terapia adyuvante (83,1% vs. 71,2% a 5 años). El perfil de los pacientes incluidos en el estudio incluía menos de 4 metástasis hepáticas (90%) con un diámetro inferior a 5 cm (85%), y habían tenido un tumor primario de localización colónica (75 – 79%) sin especificar lateralidad. Además, la afectación ganglionar de dicho tumor primario había sido inferior a 4 ganglios locorregionales en más del 80% de los casos y la presentación de la enfermedad metastásica hepática fue sincrónica en el 55% de los casos. Son varias las razones que se han dado para intentar explicar los resultados obtenidos en el estudio JCOG0603: la falta de potencia estadística para la detección de diferencias en supervivencia global, la modificación del protocolo durante la realización del estudio, el daño hepático inducido por quimioterapia y su potencial interferencia en el diagnóstico de la recaída, el desequilibrio en tratamientos posteriores, la mayor toxicidad y por tanto menor adherencia al brazo experimental, la selección de clonas con mayor quimiorresistencia y consecuente mayor agresividad en la recaída, y una población con un perfil de riesgo favorable (menos de 4 lesiones metastásicas de diámetro máximo

inferior a 5 cm) (182). Cabe destacar que los estudios en el contexto de enfermedad resecable adolecen de no analizar aspectos concretos como el tamaño, número de metástasis, CEA, el carácter sincrónico o metacrónico de la enfermedad o sus características moleculares para explorar el potencial beneficio en subgrupos específicos de pacientes.

Existe escasa evidencia del papel que pueden tener los inhibidores de checkpoint en la enfermedad hepática exclusiva. Además, algunos estudios podrían apuntar hacia un menor beneficio de la inmunoterapia en la enfermedad metastásica con afectación hepática (183,184). Si bien en estudios limitados se ha observado una tasa de respuesta patológica completa elevada (92%) a pesar de que existía persistencia de enfermedad por imagen (86%), estos datos no son suficientes para recomendar tratamiento con inmunoterapia de entrada en la enfermedad resecable o potencialmente resecable. En el estudio citado, el uso de inmunoterapia se realizó en líneas posteriores (>80% había recibido quimioterapia previamente) y sólo 4 pacientes fueron intervenidos mediante metastasectomía hepática. Todo ello, junto con la preocupación relativa a la rápida progresión de un perfil de enfermedad no completamente definido en la población incluida en el estudio KEYNOTE-177 (36), hace que el empleo de inmunoterapia como primera elección en la enfermedad resecable no pueda estar justificado hoy en día.

1.5.6.2. Enfermedad potencialmente resecable.

Como resultado de la capacidad de dichos tratamientos sistémicos para convertir la enfermedad irresecable en resecable, se ha acuñado el término “terapia de conversión” para hacer referencia a dicho proceso. Si bien la cifra no está completamente definida, se estima que la mediana de “conversión a resecabilidad” sería de 7,3% (IQR 5% – 12,9%)

en los casos de enfermedad inicialmente no resecable, cifra que variaría según el perfil de enfermedad y el esquema de tratamiento utilizado (185). Esta conversión se traduciría en un incremento en términos de supervivencia global para la enfermedad inicialmente no resecable, que se situaría en una supervivencia a 5 años del 30% – 35%, un 10% - 15% superior a lo esperado en esta población si fuera tratada exclusivamente con terapia sistémica (37).

La elección de qué tratamiento sistémico emplear deberá seguir los mismos principios expuestos en las recomendaciones de tratamiento de la enfermedad avanzada (37), si bien el objetivo de respuesta tumoral cobra mayor importancia. Es conocida la correlación entre el grado de respuesta objetiva obtenida por imagen y la tasa de rescate quirúrgico en pacientes con afectación metastásica exclusiva ($r = 0,96$, $p = 0,002$) (186).

Dentro de la considerada como enfermedad hepática potencialmente resecable, han sido varios estudios los que han evaluado el papel del tratamiento sistémico preoperatorio de conversión. Con distintos diseños metodológicos se ha intentado evaluar el papel de diversos esquemas de tratamiento atendiendo al tipo de quimioterapia citotóxica, su asociación a terapia dirigida o mediante la intensificación del esquema terapéutico. Además, de forma heterogénea se ha seleccionado molecularmente a la población incluida en los estudios según el estado de *RAS*.

Como ya se ha mencionado previamente, la definición de resecabilidad es un concepto amplio y dinámico. No obstante, los ensayos que evalúan la enfermedad potencialmente resecable presentan como comunes los siguientes criterios para definir la enfermedad técnicamente no resecable inicialmente, siempre evaluados en el contexto de un comité multidisciplinar:

- Imposibilidad de una resección R0, aunque algunos estudios permiten la resección R1 (187).
- Funcional hepático residual tras la cirugía inferior al 30% (inferior al 20% en hígado sano en algunos estudios (188)), o con un aporte vascular y/o drenaje biliar insuficientes.
- Contacto con estructuras vasculares que impidan la resección (infiltración de todas las venas hepáticas, de las dos arterias hepáticas o de las dos ramas venosas portales) (189,190).
- Hepatectomía compleja que no permita la preservación de al menos dos segmentos hepáticos contiguos.

En población *KRAS* exón 2 no mutada, los ensayos clínicos fase II CELIM y PLANET-TTD compararon la actividad del doblete de quimioterapia basado en FOLFOX vs. FOLFIRI asociados a la terapia *antiEGFR* cetuximab o panitumumab. Dado que todos los brazos de tratamiento recibieron terapia dirigida, la información proporcionada por los estudios es la relativa a la actividad de los regímenes con oxaliplatino o irinotecan. La tasa de respuestas totales (ORR: respuestas completas y parciales), objetivo principal de ambos estudios, fue de 68% vs. 57% (OR 1,62; IC 95% 0,74–3,59; $p = 0,23$) y 74% vs. 67% ($p = 0,501$), favorable a los brazos de oxaliplatino en los dos estudios, pero sin diferencias estadísticamente significativas. La tasa de resección fue de aproximadamente el 30% de los pacientes tratados en cada uno de los brazos de los dos estudios (189,191).

La influencia que puede tener la terapia *antiEGFR* se estudió en los estudios de *Ye et al* (188) y *ATOM* (190). El estudio fase III llevado a cabo por *Ye et al*, exploró la eficacia en términos de tasa de conversión a resección de metástasis hepáticas (objetivo principal del estudio) de la quimioterapia citotóxica según el esquema FOLFOX o FOLFIRI, asociada o no a cetuximab en población *KRAS* no mutada. Se observó un

beneficio en términos de tasa de conversión a cirugía del 25,7% vs. el 7,4% ($p < 0,01$) a favor del tratamiento con terapia *antiEGFR*, alcanzando una mediana de supervivencia global de 30,9 meses vs. 21 meses ($p = 0,013$). El estudio fase II ATOM comparó la eficacia de la terapia dirigida con *antiVEGF* (bevacizumab) o *antiEGFR* (cetuximab) combinada con FOLFOX en población *KRAS* no mutada. Con un objetivo primario de supervivencia libre de progresión, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los brazos de tratamiento (11,5 meses vs. 14,8 meses (HR 0,803, $p = 0,33$), para los brazos de bevacizumab y cetuximab, respectivamente). No obstante, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo secundario de tasa de respuestas totales (ORR), con un 68,4% vs. un 84,7% para los brazos de bevacizumab y cetuximab, respectivamente ($p = 0,0483$) (190). En base a evidencias más recientes, como el ensayo clínico fase III PARADIGM, es posible una ultraselección de los pacientes para realizar tratamiento con antiEGFR de cara a optimizar resultados de eficacia en términos de tasa de respuestas (192).

También se ha intentado dilucidar la eficacia de la terapia antiangiogénica con bevacizumab en este contexto de enfermedad. El estudio fase III BECOME (193) exploró el papel de la asociación de bevacizumab al esquema FOLFOX6m en 241 pacientes con enfermedad metastásica hepática exclusiva considerada irresecable y mutaciones en *RAS* y *BRAF*^{V600E}, atendidos en un hospital de China. Se aleatorizó a FOLFOX6m ± bevacizumab y, tras una mediana de seguimiento de 37 meses, el objetivo principal de tasa de conversión a resección R0 fue del 22,3% frente al 5,8% ($p < 0,01$) a favor del brazo de bevacizumab. De igual forma, se observó un beneficio en tasa de respuestas objetivas (54,5% vs 36,7%; $p = 0,01$), supervivencia libre de progresión (9,5 vs 5,6 meses; $p < 0,01$) y supervivencia global (25,7 vs. 20,5 meses; $p = 0,03$).

Algunos estudios han estudiado el posible beneficio de la intensificación del tratamiento sistémico preoperatorio de diferentes formas. Los estudios fase II OLIVIA (187) y METHEP (194), evaluaron el papel de una intensificación mediante el triplete de quimioterapia según el esquema FOLFIRINOX (el estudio METHEP también permitió el uso de FOFIRI a altas dosis (HD) o FOLFOX7, como intensificación) frente al doblete con FOLFOX o FOLFIRI. Los brazos del estudio OLIVIA se asociaron a bevacizumab. Conviene destacar que ninguno de los dos realizó ningún tipo de selección molecular en la población incluida, y que el estudio METHEP permitió la inclusión de pacientes con hasta 3 lesiones metastásicas pulmonares resecables inferiores a 2 cm. La tasa de resecciones en el estudio OLIVIA, objetivo principal, fue del 61% y del 49% favorable al empleo de triplete asociado a *antiVEGF* (187). Por su parte, la tasa de respuestas objetivas del estudio METHEP, objetivo principal, fue del 57% y del 33% para los brazos de triplete y doblete, respectivamente (194).

El estudio PRODIGE14-ACCORD 21 (195), con un diseño fase II, comparó la eficacia del doblete vs. el triplete de quimioterapia, asociados a terapia dirigida guiada según el perfil molecular relativo al estadio de *KRAS*. La tasa de resecciones (R0 o R1), objetivo principal, fue del 45,2% vs. el 56,9% ($p = 0,062$), favorable al brazo compuesto por el triplete. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de tasa de resección (R0 o R1) en aquellos pacientes tratados con bevacizumab (*KRAS* mutado) o cetuximab (*KRAS* no mutado) (44,7% vs 55,6%, $p = 0,087$). Con una mediana de seguimiento de 22,5 meses, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (mediana de 36 meses vs. no alcanzada ($p = 0,048$), para los brazos de doblete y triplete respectivamente).

En pacientes considerados candidatos a la intensificación de tratamiento, de nuevo el esquema FOLFOXIRI y su asociación o no a bevacizumab ha sido otra opción

explorada. En el estudio fase III abierto CAIRO5, *Bond et al* (111) aleatorizaron 294 pacientes con cáncer de colon derecho y/o *RAS/BRAF^{V600E}* mutado y afectación metastásica exclusiva considerada irresecable, a recibir FOLFOXIRI-B vs FOLFOX/FOLFIRI-B durante un máximo de 12 ciclos seguido de un mantenimiento basado de 5-FU-B en aquellos pacientes en los que no se pudo plantear terapia local hepática (cirugía y/o ablación). Aunque inicialmente se planificaron dos brazos de tratamiento con FOLFOX/FOLFIRI en combinación con bevacizumab vs panitumumab en pacientes con cáncer de colon izquierdo *RAS/BRAF^{V600E}* no mutados, estos brazos se cerraron prematuramente por futilidad. En cuanto a las características basales de los pacientes, más del 60% no habían sido intervenidos para tratar su tumor primario, más del 80% presentaban enfermedad hepática sincrónica, la mediana de metástasis hepáticas fue de 12 lesiones (IQR 7 – 24) distribuidas de forma unilobar en más del 90% de los casos en el momento de la inclusión en el estudio. Entre el 82% y el 88% de los casos fueron considerados como potencialmente resecables. Con una mediana de seguimiento de 51,1 meses, la supervivencia libre de progresión, objetivo primario del estudio, fue de 9 meses frente a los 10,6 meses a favor del brazo de FOLFOXIRI-B (sHR 0,76; IC 95% 0,6 – 0,98; p = 0,032). Debido a la inmadurez de los datos, todavía no se han comunicado los resultados en términos de supervivencia global. La tasa de respuesta objetiva obtenida fue superior a favor del brazo de FOLFOXIRI-B (54% vs. 33%; p = 0,0004). Como resultado, la tasa de tratamiento local completo, definido como el tratamiento de todas las metástasis hepáticas mediante una resección/ablación con resultado R0/R1, fue superior para el brazo con FOLFOXIRI-B (51% vs. 37%; p = 0,013). La tasa de efectos adversos grado 3 o superior fue superior para el brazo de FOLFOXIRI-B, principalmente a expensas de neutropenia (39% vs. 13%) y diarrea (20% vs. 3%). También hubo una mayor tasa de complicaciones postoperatorias (27% vs. 15%), incluyendo tres muertes

postoperatorias atribuidas a la terapia local utilizada (111). Todo ello remarca la necesidad de una adecuada selección de pacientes si se plantea la opción de tratamiento con el triplete asociado a bevacizumab.

En conjunto, la intensificación del tratamiento sistémico preoperatorio con el objetivo de conversión es una estrategia razonable y que ofrece una tasa de resección cercana al 50 – 60%, a costa de una toxicidad no despreciable. La adición de terapia *antiEGFR* en el supuesto de estado de *RAS* y *BRAF*^{V600E} no mutados ofrece unos resultados en términos de conversión superiores a la no adición de terapia dirigida o frente a la adición de bevacizumab. Las recomendaciones actuales de las guías sitúan el empleo de quimioterapia en combinación con *antiEGFR* en tumores *RAS* y *BRAF*^{V600E} no mutados y de localización izquierda cuando el objetivo es la resección completa. En los casos de estado de *RAS* o *BRAF*^{V600E} mutados o tumores de localización derecha, la terapia de bevacizumab asociada a FOLFOXIRI o un doblete de quimioterapia sería de elección, según la capacidad de tolerancia a la toxicidad del triplete, siendo aceptable el empleo de terapia *antiEGFR* en aquella enfermedad de localización derecha si el objetivo planteado es la citorreducción (37).

1.5.6.3. Enfermedad no resecable.

Como ya se ha mencionado, no existe una única definición de resecabilidad, siendo un concepto en continuo cambio y que, en gran medida, dependerá de la experiencia del equipo quirúrgico, así como de su capacidad de lograr una cirugía R0 con un FLR adecuado. Existen autores que proponen que la enfermedad se ha de considerar definitivamente irresecable en aquellos pacientes en los que tras 2-4 meses de tratamiento sistémico (periodo de mayor probabilidad de máxima respuesta) no se haya logrado

convertir la afectación metastásica en resecable (196), aunque se debería reconsiderar a lo largo del tratamiento en sus diferentes líneas.

Aproximadamente el 80% de los pacientes con afectación metastásica hepática serán no resecables debido al número, tamaño, localización de las metástasis, presencia de enfermedad extrahepática o condiciones del paciente (197). En ellos, el tratamiento de elección será el tratamiento sistémico guiado por el perfil molecular de la enfermedad, la localización del tumor primario y las condiciones que pueda presentar el paciente (37), como se ha detallado en el apartado 1.4.2. De forma constante, en los estudios de quimioterapia paliativa existe un 10 – 15% de pacientes, considerados como enfermedad no potencialmente resecable que, pese a ello, acaban siendo operados. Se trata frecuentemente de pacientes en los que por la presencia de enfermedad polimetastásica, una elevada carga de enfermedad o cierta localización de las metástasis hepáticas fueron considerados no resecables y que, tras uno o varios tratamientos sistémicos, combinados o no con tratamientos locales para las metástasis hepáticas o en otras localizaciones, acaban abriendo la oportunidad para una resección de metástasis hepáticas que inicialmente no había sido contemplada.

1.5.7. SEGUIMIENTO

En oncología, el seguimiento propuesto tras la realización de un tratamiento con intención curativa cuenta, por lo general, con limitada evidencia (198). Idealmente los principios en los que debería sustentarse cualquier seguimiento tras un intento curativo son: la periodicidad adecuada a la historia natural del cáncer en cuestión, el riesgo de recurrencia, unos valores predictivos positivo y negativo adecuados de la técnica de

seguimiento en cuestión y la mejora de la supervivencia con el inicio precoz de la terapia tras la recaída o, en su defecto, de la calidad de vida (199).

Tras un tratamiento con intención curativa en el contexto de cáncer colorrectal metastásico hepático, las principales localizaciones de recaída son la hepática, seguida de la pulmonar, en el 35 – 40% de los casos (200,201). Con el objetivo de poder ofrecer una terapia de rescate en estos casos, y aun no estando totalmente establecido su conveniencia y el beneficio que aporta, en la práctica clínica de estos pacientes se propone un seguimiento tras el tratamiento realizado. El objetivo ha de ser maximizar la supervivencia global de los pacientes que recaerán, además de su calidad de vida.

Las exploraciones que componen dicho seguimiento son la evaluación clínica, la determinación de CEA, las pruebas de imagen y la colonoscopia. La adición de la colonoscopia al esquema de seguimiento tiene su justificación en la posibilidad de detección de segundos tumores colorrectales metacrónicos. De la enfermedad localizada es conocido que hasta en el 0,7% de los casos tratados, existe la posibilidad de diagnóstico de un segundo primario colónico en los dos primeros años tras la cirugía (202).

Estudios publicados en la década de 1990 y determinados metanálisis reportaron una mayor capacidad de detección de las recurrencias y un aumento de la supervivencia por cualquier causa (203). No obstante, estudios posteriores no han confirmado estos resultados, dejando inconclusa la estrategia óptima de seguimiento (204–206). En concreto, tres ensayos clínicos fase III compararon diferentes estrategias de seguimiento en pacientes con adenocarcinoma colorrectal estadio II o III tratados con intención curativa. Ninguno de estos estudios demostró un beneficio de la intensificación del seguimiento en términos de supervivencia global, cáncer específica o supervivencia libre de recaída, hallando dos de ellos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de tratamiento quirúrgico de la recurrencia (205,206). Cabe destacar que la población

incluida en los citados estudios era población con enfermedad localizada tratada con intención curativa, y no población metastásica u oligometastásica de inicio.

A pesar de no haber sido definitivamente demostrado un aumento de supervivencia global a través de un seguimiento “intensivo”, la detección precoz de una eventual recaída y la oportunidad de tratamiento de esta ha sido justificación suficiente para considerar el seguimiento según los períodos de máximo riesgo de recidiva (201). En una de las series quirúrgicas de mayor entidad y seguimiento a largo plazo (705 pacientes, 14 años de seguimiento), hasta el 90% de las recidivas detectadas tras un tratamiento radical, se presentaron en los dos primeros años, con un patrón de diseminación extrahepático (38%), hepático (36%) y politópico (tanto intra como extrahepático, 28%). De los pacientes con recaída, el 30,7% fueron rescatados quirúrgicamente (hepática o pulmonar), lo que impactó de forma estadísticamente significativa en términos de supervivencia global frente a los pacientes que realizaron quimioterapia exclusivamente (201).

En cualquier caso, y tras considerar la literatura disponible, la mayor justificación de cualquier seguimiento es el intentar reproducir los resultados de los ensayos clínicos que avalan las prácticas que se aplican derivadas de éstos.

Las recomendaciones actuales de seguimiento en el contexto de enfermedad que nos ocupa no se basan en evidencia procedente en estudios aleatorizados, sino de las principales guías de manejo del cáncer colorrectal. La periodicidad de dichas recomendaciones se resume en la “Tabla A7”.

La guía *ESMO* recomienda un seguimiento clínico y mediante la determinación de CEA trimestral o semestral, en combinación con la realización de una TAC TAP semestral o anual durante los primeros tres años, para posteriormente ampliar el intervalo

de seguimiento a semestral o anual mediante clínica y determinación de CEA, junto con un TAC TAP anual durante los siguientes dos años. En el supuesto concreto de los pacientes con afectación metastásica hepática exclusiva que ha sido sometida a un tratamiento con intención curativa, podría tener sentido una mayor frecuencia de exploraciones hepáticas al inicio del seguimiento dado el mayor riesgo de recurrencia en este lapso. La recomendación en cuanto a la idoneidad de la colonoscopia se sitúa en una exploración al año de la cirugía con intento curativo, seguida de exploraciones periódicas cada 3 o 5 años en función de los hallazgos de cada una de las exploraciones (4).

Organización	Clínica	CEA	TAC TAP	Endoscopia
ESMO	Cada 3 – 6 meses durante 3 años.		Cada 6 – 12 meses durante 3 años.	Al año de la cirugía.
Colon cancer (4)	Después, cada 6 – 12 meses durante 2 años.		Después, cada 12 meses durante 2 años.	Después, cada 3 – 5 años.
ASCO (207)	Cada 3 – 6 meses durante 5 años.		Cada 12 meses durante 3 años. *Pelvis: sólo si cáncer rectal, cada 12 meses durante 3 – 5 años.	Al año de la cirugía. Después, según hallazgos. Si normal, cada 5 años. *Rectoscopia: si cáncer rectal (y no RT), cada 6 meses durante 2 – 5 años.
NCCN (208)	Cada 3 – 6 meses durante 2 años. Después, cada 6 – 12 meses durante 3 años.			Al año de la cirugía. Después, cada 3 – 5 años. *Rectoscopia (±EUS, RM); si cáncer rectal con resección transanal endoscópica, cada 3 – 6 meses durante 2 años. Después cada 6 meses durante 3 años.
ASCRS (209)	Cada 3 – 12 meses durante 2 años. Después, cada 6 – 12 meses durante 3 años.		Dos veces en 5 años o hasta anualmente durante 5 años.	Al año de la cirugía. Después, cada 3 – 5 años. *Rectoscopia (±EUS): si cáncer rectal cada 6 – 12 meses o cada 6 meses durante 3 – 5 años tras resección local.

ESMO: European Society of Medical Oncology; ASCO: American Society of Clinical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ASCRS: American Society of Colon and Rectal Surgeons; CEA: Carcinoembryonic antigen; TAC TAP: Tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis; EUS: Ecografía endoscópica; RM: Resonancia magnética.

Tabla A7 – Recomendaciones de seguimiento tras tratamiento radical.

2. JUSTIFICACIÓN

La integración del tratamiento sistémico junto con la cirugía y el tratamiento local con intención radical de metástasis en el cáncer colorrectal con afectación metastásica hepática exclusiva ha permitido plantear la posibilidad del control de la enfermedad a largo plazo en pacientes cuyo pronóstico, previamente, se limitaba a los resultados ofrecidos exclusivamente por la terapia sistémica (210). A pesar de los condicionantes relativos a la definición de resecabilidad, la indicación del tratamiento sistémico o el perfil molecular se ha demostrado de forma constante el beneficio de la asociación de la terapia local hepática a la sistémica, incluso en determinados pacientes con enfermedad metastásica hepática inicialmente irresecable (111).

El tratamiento del adenocarcinoma colorrectal metastásico precisa, además del correcto funcionamiento de cada uno de los servicios implicados, de una coordinación multidisciplinar que permita la utilización e integración de las herramientas terapéuticas disponibles de forma óptima.

La evidencia científica disponible con respecto al tratamiento radical de la enfermedad metastásica hepática secundaria al cáncer colorrectal es amplia. Si bien los ensayos clínicos aleatorizados con carácter prospectivo han de ser los que sustenten el proceder de la práctica clínica, resulta pertinente auditar de forma periódica los resultados obtenidos en el ámbito asistencial al aplicar las recomendaciones derivadas de evidencias surgidas en el ámbito investigativo controlado. Los análisis de datos de vida real (RWD, Real World Data) resultan especialmente relevantes en entornos en los que, ya sea por limitaciones de carácter humano o técnico, resulta especialmente complejo asegurar la correcta aplicación de las recomendaciones basadas en una evidencia científica cambiante. Como resultado de estos análisis se puede, más allá de analizar objetivamente los resultados de los tratamientos multidisciplinarios aplicados para así compararlos con

los que los justifican, detectar áreas de mejora en aras de implementar estrategias que ayuden a optimizar el rendimiento de estos.

En el presente trabajo se analiza, por primera vez, la experiencia en la estrategia multidisciplinar, cirugía asociada o no a terapia sistémica, en el tratamiento de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal en el Hospital General Universitario de Elche.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal.

Análisis de la supervivencia (supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global) de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado con afectación hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente.

3.2. Objetivos específicos.

3.2.1. Descripción y contextualización de la población de pacientes con cáncer colorrectal avanzado con afectación hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente.

3.2.2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad en función de los factores clínicos del paciente, de la enfermedad y de las terapias realizadas.

3.2.3. Análisis de supervivencia libre de enfermedad en función de los factores anatomopatológicos y moleculares de la enfermedad.

3.2.4. Análisis de supervivencia global en función de los factores clínicos del paciente, de la enfermedad y de las terapias realizadas.

3.2.5. Análisis de supervivencia global en función de los factores anatomopatológicos y moleculares de la enfermedad.

4. METODOLOGÍA

4.1. Diseño.

Estudio observacional analítico de cohortes retrospectivo.

4.2. Periodo de inclusión.

Entre el 1 de enero de 2.000 y el 31 de diciembre de 2.019.

4.3. Selección de la población.

4.3.1. Ámbito de realización.

Pacientes intervenidos quirúrgicamente por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Hospital General Universitario de Elche, enmarcado en el departamento de salud de “Elche – Hospital General” de la Generalitat Valenciana, y referencia para el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en diferentes contextos históricos para las áreas de salud de “Elche – Crevillente”, “Orihuela” y “Torrevieja”.

4.3.2. Criterios de inclusión y exclusión.

4.3.2.1. Criterios de inclusión.

- Diagnóstico patológico confirmado de adenocarcinoma de origen colorrectal.
- Afectación metastásica hepática exclusiva en el momento del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas.

- Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2019 en el Hospital General Universitario de Elche.

4.3.2.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con adenocarcinoma de origen colorrectal avanzado que hayan recibido tratamiento no quirúrgico exclusivo como primer gesto terapéutico local para el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.
- Seguimiento mínimo inferior dos años tras la intervención quirúrgica.

4.3.3. Procedimiento de reclutamiento.

Reclutamiento retrospectivo de todos los pacientes atendidos consecutivamente en el Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

4. Recogida de datos.

4.1. Descripción de las variables.

Las variables recogidas para la realización del estudio se exponen detalladamente en el anexo 9.1. “*Hoja de recogida de variables*”. De forma esquematizada, se recogerán variables relativas a:

- Variables de filiación, antropométricas y comorbilidades basales del paciente.

- Características clínicas, histopatológicas y moleculares del adenocarcinoma colorrectal primario.
- Valoración, iconográfica y quirúrgica, inicial de la enfermedad hepática.
- Valores de laboratorio previos a la cirugía hepática.
- Tratamiento sistémico realizado previa y posteriormente a la cirugía hepática.
- Aspectos relativos al proceso de cirugía del tumor primario y de la cirugía hepática por metástasis de cáncer colorrectal.
- Estudio anatomopatológico y molecular de la pieza de resección en la cirugía hepática.
- Evaluación de la enfermedad tras la cirugía hepática.
- En los casos en los que acontezca, evaluación de la recaída y tratamiento de esta.

4.2. Fuentes de datos.

La información necesaria para la identificación de los pacientes para el siguiente proyecto realización del presente proyecto se ha obtenido, con carácter retrospectivo, de la base de datos tumores digestivos del Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche. Dado que la creación de la base de datos referida fue creada con posterioridad a la fecha de cirugía del primer paciente incluido en el estudio, como segundo método de identificación, se utilizó el registro de pacientes del Servicio de Cirugía General, concretamente el referente a pacientes intervenidos mediante cirugía hepática por metástasis de cáncer colorrectal.

La génesis de la base de datos para estudio ha consistido en la inclusión consecutiva de todos los pacientes previamente identificados en los registros anteriormente comentados. Posteriormente, se recogieron las variables resumidas en el apartado 4.1 y descritas minuciosamente en el anexo 9.1 mediante la revisión de historiales clínicos manuscritos y digitales, así como de archivos informáticos de laboratorio, anatomía patológica, y pruebas de imagen.

4.5. Seguimiento.

Más allá de la asistencia de los pacientes en el Servicio de Oncología Médica durante el proceso neoplásico activo, en ausencia de enfermedad y tratamiento antineoplásico los pacientes son seguidos por este mismo servicio durante al menos 5 años, siguiendo recomendaciones establecidas por las guías nacionales e internacionales (referenciar).

Para este proyecto se aseguró, conforme a los criterios de inclusión, que los pacientes tuvieran un seguimiento mínimo de dos años desde la cirugía por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

4.6. Análisis.

La recogida de datos se realizará en formato electrónico mediante formulario en el programa informático *Microsoft Access*, versión 2016. Se programará la introducción protegida de datos en el formulario de variables para evitar errores en su recogida. Posteriormente, se llevará a cabo una depuración de los datos a través de pruebas lógicas,

de rango y de consistencia entre los datos. Así mismo se realizará un análisis de valores perdidos con el objetivo de detectar pérdidas sensibles de información en las variables recogidas.

Análisis por objetivos:

Objetivo 3.1. Análisis de la supervivencia (supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global) de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado con afectación hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente.

Se llevará a cabo un análisis de supervivencia mediante *Kaplan-Meier*. La supervivencia libre de enfermedad se definirá como el periodo de tiempo, en meses, desde el tratamiento quirúrgico con intención radical de la enfermedad avanzada previa y la ausencia de evidencia de enfermedad, y la reaparición de ésta, independientemente de su localización. Se realizará una comparación mediante análisis de *Log-Rank* de las funciones de supervivencia según los factores clínicos, anatomopatológicos, moleculares y terapéuticos propuestos. La supervivencia global será definida como el tiempo, en meses, desde el diagnóstico de la enfermedad avanzada y el evento muerte. Se evaluará de forma equivalente el fallecimiento a causa de la enfermedad neoplásica o por otros motivos. Se realizará una comparación mediante *Log-Rank* de las funciones de supervivencia según los factores clínicos, anatomopatológicos, moleculares y terapéuticos propuestos.

Objetivos específicos.

Objetivo 3.2.1. Descripción y contextualización de la población de pacientes con cáncer colorrectal avanzado con afectación hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente.

Para el análisis descriptivo de la población se determinó la media y desviación estándar de las variables con una distribución normal. La mediana y el rango intercuartílico fueron los parámetros obtenidos para la descripción de las variables que no expresaban una distribución normalizada. En aquellas variables donde se consideró relevante, se detalló el rango de valores de dicha variable (variables relativas a edad, número de días de estancia hospitalaria, etc.).

Objetivos 3.2.2 y 3.2.3. Análisis de supervivencia libre de enfermedad en función de los factores clínicos del paciente, de la enfermedad, de las terapias realizadas, así como de los factores anatomopatológicos y moleculares de la enfermedad.

Se llevará a cabo un análisis de supervivencia libre de enfermedad, definida previamente, mediante *Kaplan-Meier*, regresión univariante de *Cox* y comparación de curvas mediante la prueba *Log-Rank* en la población de pacientes con afectación hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente. En el supuesto de la presencia de curvas convergentes (entrecruzamiento) y de diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de *Log-Rank*, se realizará otra prueba estadística de comparación de curvas de supervivencia (preferiblemente la prueba de *Wilcoxon*), que ofrezca resultados más robustos si el principio de riesgos proporcionales del modelo de supervivencia no se cumple (211).

Objetivos 3.2.4. y 3.2.5. Análisis de supervivencia global en función de los factores clínicos del paciente, de la enfermedad, de las terapias realizadas, así como de los factores anatomopatológicos y moleculares de la enfermedad.

Se llevará a cabo un análisis de supervivencia global, definida previamente, mediante *Kaplan-Meier*, regresión univariante de *Cox* y comparación de curvas mediante la prueba *Log-Rank* en la población de pacientes con afectación hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente. En el supuesto de la presencia de curvas convergentes (entrecruzamiento) y de diferencias estadísticamente significativas mediante la prueba de *Log-Rank*, se realizará otra prueba estadística de comparación de curvas de supervivencia (preferiblemente la prueba de *Wilcoxon*), que ofrezca resultados más robustos si el principio de riesgos proporcionales del modelo de supervivencia no se cumple (211).

4.7. Limitaciones.

La primera limitación es la referente a la identificación de los pacientes candidatos a ser incluidos en el estudio. Es posible que puedan existir pacientes no identificados en los registros utilizados para la selección de la población y que, por tanto, no han sido incluidos en el estudio. Además, el carácter retrospectivo del estudio puede condicionar un sesgo de información por la falta de datos en la historia clínica, al tratarse de una fuente de datos asistencial sin unas variables previamente establecidas para su cumplimentación.

El largo tiempo de inclusión puede hacer que haya modificaciones en los aspectos considerados relevantes para la calificación pronóstica y predictiva en cáncer colorrectal que no estuvieran accesibles en historias clínicas previas. Del mismo modo, dicho amplio periodo de inclusión también puede haber contribuido a la existencia de variabilidad en la práctica clínica por la evolución en el tiempo de las recomendaciones de tratamiento sistémico y multidisciplinar de las metástasis hepáticas. Así mismo, la falta de técnicas de intervencionismo en el centro (radiofrecuencia, embolización), a pesar de disponer de ellas en un centro de referencia accesible, puede suponer una limitación.

Al tratarse de un estudio realizado en un único centro, conlleva la limitación debida al tamaño muestral disponible, así como a la validez externa de los resultados en una población diferente.

4.8. Ética.

Los pacientes incluidos en el estudio otorgaron su consentimiento informado por escrito para la recopilación de información anonimizada referente a su historial clínico en el "*Consentimiento Informado de Cesión de Datos Demográficos y de Salud para una Base de Datos de Uso Hospitalario e Investigacional*" (anexo 9.2.), de acuerdo con la Ley de Investigación Biomédica 14/2007 (BOE 4 – VII – 2007). Dicho consentimiento fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche y se obtiene en las consultas de Oncología Médica. No obstante, dado el carácter retrospectivo del estudio, el porcentaje de pacientes fallecidos con anterioridad es elevado. Se garantizará el anonimato de los sujetos de estudio ajustándose la investigación a la "Ley Orgánica de Protección de Datos Personales (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, BOE 2018; 294, 6 de diciembre: 119788 – 119857)", así como el "Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la Protección de las Personas Físicas" en lo que respecta al tratamiento de datos personales.

5. RESULTADOS

Se incluyeron 136 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma colorrectal avanzado estadio IVA por afectación metastásica hepática y operados de metástasis hepáticas (38), atendidos en el Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche entre enero de 2010 y diciembre de 2018.

ANÁLISIS DE VALORES PERDIDOS

El 28,9% de las variables estudiadas presentaron algún valor perdido. La mediana de valores perdidos fue 34 (percentil 25 (p25): 23 – percentil 75 (p75): 43).

Aquellas con más valores perdidos fueron las relacionadas con los parámetros analíticos y anatomopatológicos. Si se restringe el análisis al conjunto de datos disponibles sin considerar dichas variables (análisis bioquímico y variables anatomopatológicas de hígado no afecto), la frecuencia de valores perdidos se reduce hasta el 12,8%, con una mediana de 9 (p 25: 4,5 – p 75: 14).

5.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.1.1. Características basales.

La edad media de diagnóstico de la afectación hepática metastásica exclusiva por cáncer colorrectal fue de 62,6 años (rango: 28,8 – 82,7). El 64,7% (88) de los pacientes incluidos fueron hombres. El sexo femenino representó el 35,3% (48) de la población.

La situación funcional, al diagnóstico de la enfermedad hepática, objetivada mediante la escala de ECOG, fue de ECOG 0 en el 32,4% (44), ECOG 1 en el 63,2% (86), ECOG 2 en el 3,7% (5) y ECOG 3 en el 0,7% (1).

Entre las comorbilidades basales estudiadas (Figura R1), 49 pacientes (36%) presentaban hipertensión arterial, 29 pacientes (21,3%) dislipemia, 20 pacientes (14,7%) diabetes mellitus, 13 pacientes (9,6%) enolismo previo y 1 paciente (0,7%) contaba con historia de hepatopatía. El IMC fue de bajo peso en 2 pacientes (1,5%), normal en 39 pacientes (28,7%), sobrepeso en 49 pacientes (36%) y obesidad en 24 pacientes (17,7%), quedando como indeterminado en 22 pacientes (16,1%) por falta de datos.

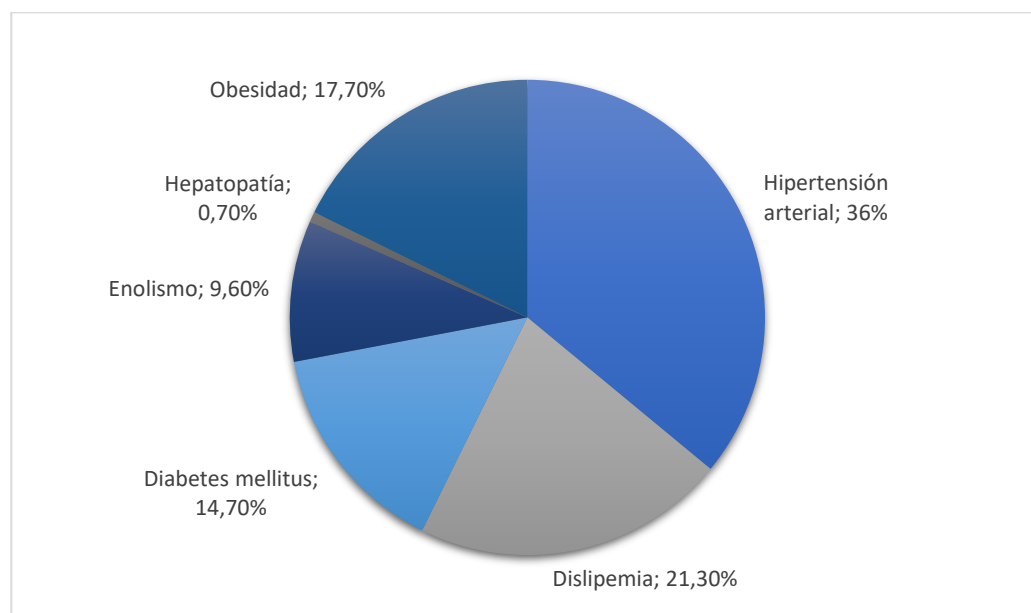


Figura R1 – Comorbilidad basal (N = 136).

5.1.2. Características relativas al tumor primario.

La edad media al diagnóstico del tumor primario fue de 63,1 años (rango: 43,1 – 80,3 años) en pacientes con presentación de enfermedad metacrónica. La edad media de diagnóstico de la enfermedad metastásica metacrónica fue de 64,5 años (rango: 43,2 – 82,7 años). Por otra parte, la edad media de diagnóstico de adenocarcinoma de colon,

cuando la enfermedad metastásica se presentó con carácter sincrónico fue de 60,5 años (rango: 28,8 – 82,6 años).

La localización del tumor primario (Figura R2) fue derecha o proximal en 31 pacientes (22,8%) e izquierda o distal en 105 pacientes (77,2%). De éstos últimos, 41 pacientes (39%) presentaron localización rectal.

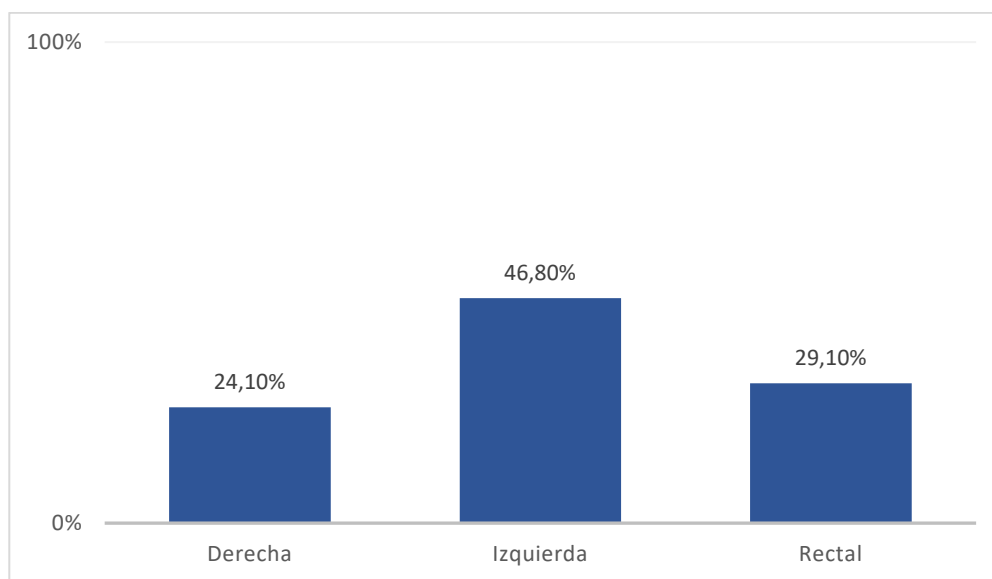


Figura R2 – Localización del tumor primario (N = 136).

La “Tabla R1” expone los determinantes TNM del tumor primario, así como sus características anatomopatológicas y moleculares. Hasta el 44,1% (60) y el 63,2% (86) presentaron tumores con estatus de no mutado al estudiar *RAS* y *BRAF*^{V600E}, respectivamente. Los valores desconocidos para estas variables fueron del 25,7% y 36%. Con una frecuencia de valores perdidos superior (52,2%), el 1,5% (2) de los pacientes incluidos presentaron deficiencia de expresión de proteínas reparadoras. La “Tabla R2” detalla los determinantes TNM y características anatomopatológicas y moleculares en función de la presentación temporal de la enfermedad avanzada.

pT	pT1	2 (1,5%)
	pT2	15 (11%)
	pT3	78 (57,4%)
	pT4	32 (23,5%)
	Desconocido	9 (6,6%)
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	56 (41,2%)
	Moderadamente diferenciado	46 (33,8%)
	Mal diferenciado	8 (5,9%)
	Desconocido	26 (19,1%)
Invasión linfovascular	No	58 (42,7%)
	Sí	44 (32,3%)
	Desconocido	34 (25%)
Invasión perineural	No	50 (36,8%)
	Sí	49 (36%)
	Desconocido	37 (27,2%)
pN	pN0	41 (30,2%)
	pN1	48 (35,3%)
	pN2	38 (27,9%)
	Desconocido	9 (6,6%)
RAS	<i>RAS wild type</i>	60 (44,1%)
	<i>RAS mutado</i>	41 (30,2%)
	Desconocido o no disponible	35 (25,7%)
<i>BRAF^{V600E}</i>	<i>BRAF^{V600E} wild type</i>	86 (63,3%)
	<i>BRAF^{V600E} mutado</i>	1 (0,7%)
	Desconocido o no disponible	49 (36 %)
Estado de expresión de proteínas reparatoras (<i>MMR</i>)	<i>pMMR</i>	63 (46,3%)
	<i>dMMR</i>	2 (1,5%)
	Desconocido o no disponible	71 (52,2%)

Tabla R1 - Estadío Tumor Primario (N = 136).

Presentación de enfermedad		Metacrónica (N = 61)	Sincrónica (N = 75)
pT	pT1	1 (1,6%)	1 (1,3%)
	pT2	10 (16,4%)	5 (6,7%)
	pT3	38 (62,3%)	40 (53,3%)
	pT4	9 (14,8%)	23 (30,7%)
	Desconocido	3 (4,9%)	6 (8%)
Grado de diferenciación	Bien diferenciado	24 (39,3%)	32 (42,7%)
	Moderadamente diferenciado	19 (31,2%)	27 (36%)
	Mal diferenciado	5 (8,2%)	3 (4%)
	Desconocido	13 (21,3%)	13 (17,3%)
Invasión linfovascular	No	35 (57,4%)	23 (30,7%)
	Sí	11 (18%)	33 (44%)
	Desconocido	15 (24,6%)	19 (25,3%)
Invasión perineural	No	32 (52,5%)	18 (24%)
	Sí	14 (23%)	35 (46,7%)
	Desconocido	15 (24,5%)	22 (29,3%)
pN	pN0	25 (41%)	16 (21,3%)
	pN1	20 (32,8%)	28 (37,3%)
	pN2	14 (23%)	24 (32%)
	Desconocido	2 (3,2%)	7 (9,4%)
RAS	RAS <i>wild type</i>	23 (37,8%)	37 (49,3%)
	RAS mutado	19 (31,1%)	22 (29,3%)
	Desconocido o no disponible	19 (31,1%)	16 (21,3%)
BRAF ^{V600E}	BRAF ^{V600E} <i>wild type</i>	38 (62,3%)	48 (64%)
	BRAF ^{V600E} mutado	0 (0%)	1 (1,3%)
	Desconocido o no disponible	23 (37,7%)	26 (34,7%)
Estado de expresión de proteínas reparadoras (MMR)	pMMR	31 (50,9%)	32 (42,7%)
	dMMR	1 (1,6%)	1 (1,3%)
	Desconocido o no disponible	29 (47,5%)	42 (56%)

Tabla R2 - Estadío tumor primario según enfermedad metacrónica o sincrónica (N = 136).

Las características histológicas específicas para el cáncer de recto de los pacientes intervenidos por tumor primario de localización rectal se describen en la “Tabla R3”.

Mesorrecto	No afecto	12 (29,3%)
	Afecto	1 (2,4%)
	Perdido	28 (68,3%)
Margen de resección circunferencial (recto)	No afecto	14 (34,2%)
	Afecto	1 (2,4%)
	Perdido	26 (63,4%)
Grado de respuesta (recto)*	TRG <50%	5 (12,2%)
	TRG ≥50%	4 (9,7%)
	RCP	2 (4,9%)
	Perdido	30 (73,2%)

*Porcentajes calculados con pacientes que recibieron neoadyuvancia para cáncer de recto.

Tabla R3 - Anatomía Patológica Recto (N = 41).

El tumor primario se diagnosticó en estadio localizado en 61 pacientes (44,9%). De los pacientes con enfermedad metastásica hepática metacrónica (61; 44,9% del total de la muestra), 33 (52,1%) recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía del tumor primario. Este tratamiento se basó en fluoropirimidinas en 10 de ellos (31,2%), mientras en 22 pacientes (68,8%) se utilizaron esquemas basados en fluoropirimidinas y oxaliplatino.

5.1.3. Características relativas al diagnóstico de la enfermedad hepática.

La forma temporal de presentación fue metacrónica en el 44,9% (61 pacientes) de los casos y sincrónica en el 55,2% (75 pacientes).

La estadificación de la enfermedad metastásica hepática se realizó mediante TAC tórax – abdomen – pelvis (TAC TAP) en 37 pacientes (27,2%), mediante TAC TAP y RMN hepática en 69 pacientes (50,7%), mediante TAC TAP y PET-FDG-TAC en 7 pacientes (5,1%), y mediante TAC TAP, RMN hepática y PET-FDG-TAC en 23 pacientes (17%).

La afectación hepática fue unilobar en 110 pacientes (80,9%), con un número medio de lesiones metastásicas de 2,1 (DE 1,6), y un diámetro máximo medio de 3,6 cm (DE 3,8). En la “Tabla R4” se desglosa la afectación hepática en función de la intención del tratamiento sistémico utilizado.

	Neoadyuvante		Conversión	Paliativo
Localización	Unilobar	61 (81,3%)	5 (55,6%)	8 (61,5%)
	Bilobar	14 (18,7%)	4 (44,4%)	5 (38,5%)
Número metástasis*	2,1 (1,5)		3,1 (1,8)	3,6 (2,2)
Diámetro máximo metástasis*	3,3 cm (2,8)		6,7 cm (5,5)	5 cm (4,7)

*Media (desviación estándar).

Tabla R4 – Características afectación hepática por intención de tratamiento sistémico.

Los valores medios de los parámetros bioquímicos y hematológicos con distribución simétrica estudiados fueron: hemoglobina 12,6 g/dL (DE 1,7) y linfocitos absolutos 1.690 cél/μL (DE 671,5),

Las medianas (Md) de los valores que presentaron una distribución asimétrica fueron (Tabla R5): neutrófilos absolutos 3.874 cél/μL (IQR 2.490 – 4.660), plaquetas 240.555 /μL (IQR 177.000 – 294.000), lactato deshidrogenasa 519 U/L (IQR 307 – 485), fosfatasa alcalina 109 U/L (IQR 75 – 126), albúmina 3,9 g/dL (IQR 3,7 – 34), antígeno

carcinoembrionario (CEA) 6,7 ng/mL (IQR 2,6 – 34) y antígeno carbohidratado 19.9 (CA 19.9) de 15 ng/mL (IQR 2,6 – 41,6).

Hasta 29 pacientes (21,3%) presentaron niveles de CEA elevados, mientras 20 pacientes (14,7%) cursaron con valores de CA 19.9 alterados al diagnóstico de la enfermedad hepática. La mediana de CEA al diagnóstico de la enfermedad hepática metacrónica y sincrónica fue de 3,5 ng/mL (rango: 2 – 12,2) y 14,2 ng/mL (rango: 3 – 60,7), respectivamente. No se dispone de datos relativos a CEA ni CA 19.9 en 45 pacientes (33,1%) y en 60 pacientes (44,1%), respectivamente.

Hemoglobina (g/dL) [§]	12,6 (1,7)
Neutrófilos (cél/μL) [¥]	3.874 (2.490; 4.660)
Linfocitos (cél/μL) [§]	1.690 (671,5)
Plaquetas (/μL) [¥]	240.555 (177.000; 294.000)
Lactato deshidrogenasa (U/L) [¥]	519 (307; 485)
Fosfatasa alcalina (U/L) [¥]	109 (75; 126)
Albúmina (g/dL) [¥]	3,9 (3,7; 4,2)
Antígeno carcinoembrionario (ng/mL) [¥]	7 (2,6; 34)
CA 19.9 (ng/mL) [¥]	15 (2,5; 41,6)

§ Valores expresados como media y desviación estándar.

¥ Valores expresados como mediana y percentiles 25 y 75.

Tabla R5 - Parámetros bioquímicos y hematológicos al diagnóstico de la enf. hepática (N = 136).

5.1.4. Tratamiento sistémico previo a cirugía hepática.

Recibieron una primera línea de quimioterapia previa a la cirugía hepática un total de 97 pacientes (71,3%), durante un periodo de tiempo medio de 3,3 meses (DE 2,3). De los pacientes que recibieron quimioterapia de primera línea, se utilizó una segunda línea

de quimioterapia previa a la cirugía hepática en un paciente (1%), con una duración de 1,2 meses. Los esquemas de quimioterapia utilizados se resumen en la “Tabla R6”.

Primera línea previo a cirugía hepática	FOLFOX/CAPOX	32 (33%)
	FOLFIRI/CAPIRI	7 (7,2%)
	FOLFOX-B/CAPOX-B	15 (15,5%)
	FOLFOXIRI-B	2 (2%)
	FOLFOX-C/CAPOX-C	8 (8,3%)
	FOLFIRI-C	6 (6,2%)
	FOLFOX-P	5 (5,2%)
	FOLFIRI-P	4 (4,1%)
	FOLFIRI-B/CAPIRI-B	16 (16,5%)
	FOLFOXIRI	1 (1%)
	TOMOX	1 (1%)
Segunda línea previo a cirugía hepática	FOLFOX-C/CAPOX-C	1 (100%)

Tabla R6 - Esquemas de quimioterapia previa cirugía hepática (N = 97).

La intención inicial del tratamiento sistémico realizado previamente a la cirugía hepática fue paliativa en 13 pacientes (13,4%), de conversión en 9 pacientes (9,3%) y neoadyuvante en 75 pacientes (77,3%) (Figura R3).

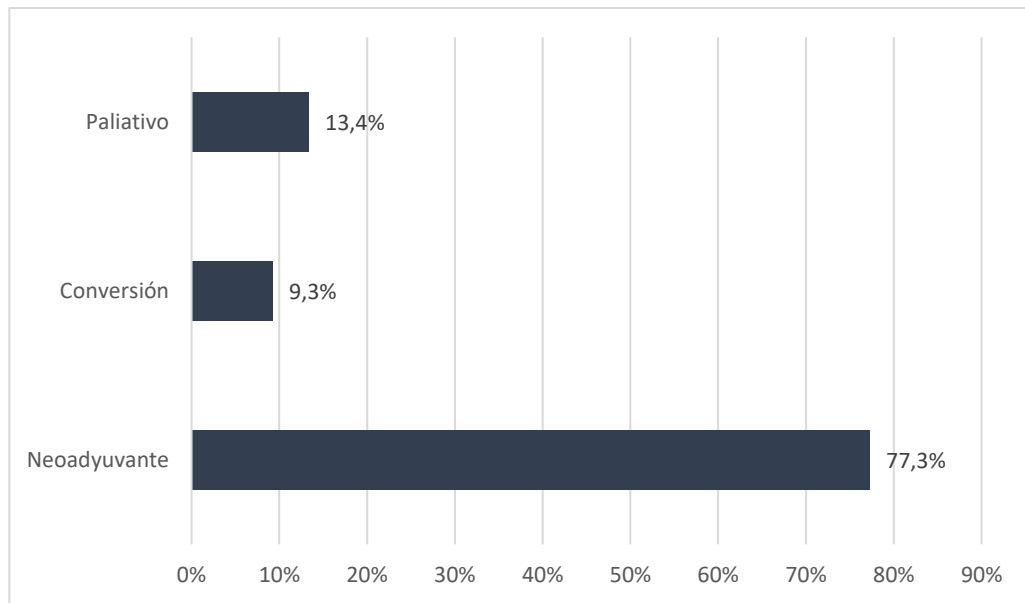


Figura R3 – Indicación de tratamiento sistémico preoperatorio (N = 97).

Un total de 10 pacientes (10,3%) presentaron toxicidad grado 3 o superior. Dicha toxicidad fue gastrointestinal en 4 pacientes (40%), hematológica en 2 pacientes (20%), neurológica en 2 pacientes (20%) y cutánea en 2 pacientes (20%). Aunque no se recogieron variables relativas a los retrasos o ajustes de dosis necesarios, ningún paciente discontinuó el tratamiento de forma definitiva por toxicidad.

La respuesta obtenida por criterios RECIST 1.1. fue completa en 8 pacientes (8,3%), parcial en 68 pacientes (70%) y considerada como enfermedad estable en 13 pacientes (13,4%). En 8 pacientes (8,3%) no se pudo documentar la respuesta iconográfica obtenida tras la revisión de la historia clínica.

Respuesta completa	8 (8,3%)
Respuesta parcial	68 (70%)
Enfermedad estable	13 (13,4%)
Perdido	8 (8,3%)

Tabla R7 - Respuesta obtenida por RECIST 1.1. (N = 97).

La mediana de antígeno carcinoembrionario tras el tratamiento sistémico previo a la cirugía hepática fue de 3 ng/mL (IQR 2 – 11), lo que supuso una reducción del 42,9% en 38 pacientes (28%), con respecto al valor de antígeno carcinoembrionario antes de iniciar el tratamiento sistémico (CEA 7; IQR 2,6 –34).

De los 62 pacientes (45,6%) que fueron intervenidos mediante una cirugía secuencial, recibieron tratamiento de intervalo 45 pacientes (72,6%). Los tratamientos de intervalo empleados fueron quimioterapia con el mismo esquema utilizado previo a la cirugía en 40 pacientes (88,9%) y quimioterapia con diferente esquema en 5 pacientes (11,1%). Los motivos del cambio del esquema de tratamiento de intervalo fueron: la discontinuación de la terapia dirigida utilizada en el esquema previo a la cirugía (3 pacientes, 60%), el cambio a un esquema basado en FOLFOX – cetuximab en un paciente (20%) que había recibido FOLFIRI – bevacizumab y FOLFOX – cetuximab como primera y segunda línea previas a cirugía, respectivamente, y el cambio a FOLFIRI – aflibercept en un paciente (20%) que había recibido FOLFOX como tratamiento preoperatorio con intención paliativa. La duración media del tratamiento de intervalo con quimioterapia fue de 2,9 meses (DE 2,5). La “Tabla R8” expone los esquemas utilizados.

FOLFOX/CAPOX	16 (35,6%)
FOLFOX-B/CAPOX-B	5 (11%)
FOLFOXIRI-B	1 (2,2%)
FOLFOX-C/CAPOX-C	7 (15,6%)
FOLFIRI-C	3 (6,7%)
FOLFOX-P	3 (6,7%)
FOLFIRI-P	2 (4,4%)
FOLFIRI-B/CAPIRI-B	7 (15,6%)
FOLFIRI-A/CAPIRI-A	1 (2,2%)

Tabla R8 - Esquemas quimioterapia de intervalo (N = 45).

5.1.5. Cirugía hepática.

El 77,9% (106) de los pacientes fueron intervenidos quirúrgicamente en el Hospital General Universitario de Elche, mientras que el 22,1% (30) fueron operados externamente. La edad media en el momento de la primera cirugía hepática fue de 63,1 años (rango: 29,1 – 83,1 años).

Hasta en 75 pacientes (55,2%), la enfermedad metastásica hepática exclusiva se diagnosticó de forma sincrónica al tumor primario colorrectal. En ellos, la secuencia de tratamiento quirúrgico planteada fue cirugía secuencial en 46 pacientes (61,3%), cirugía secuencial inversa en 16 pacientes (21,3%) y cirugía sincrónica en 13 pacientes (17,3%). En la “Figura R4”, se detalla la frecuencia del tipo de abordaje quirúrgico en el total de la población.

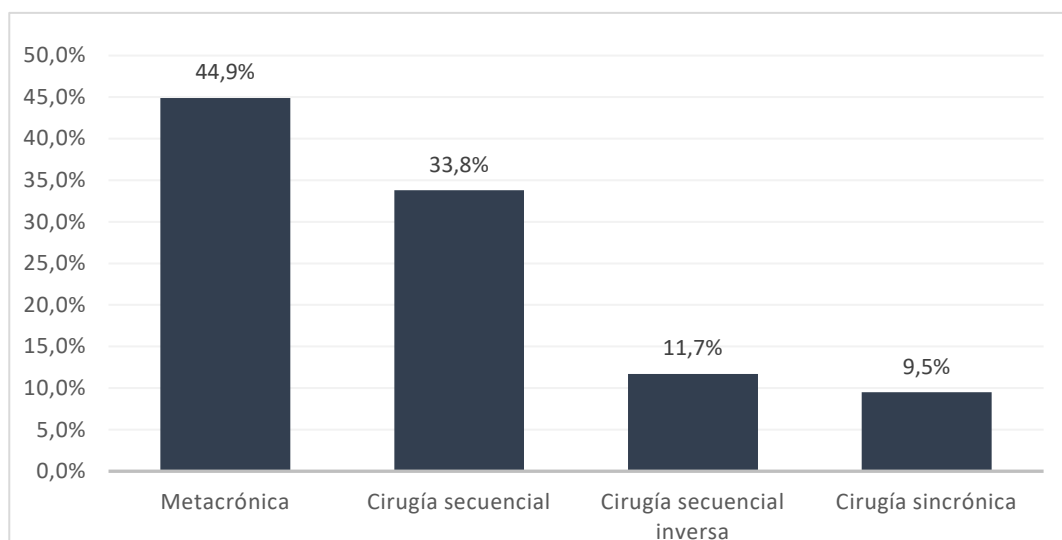


Figura R4 – Tipo de abordaje quirúrgico (N = 136).

Como técnicas quirúrgicas se utilizaron la hepatectomía derecha (10,3%, 14 pacientes), la hepatectomía derecha ampliada (3,7%, 5 pacientes), la hepatectomía izquierda (5,2%, 7 pacientes), la segmentectomía única (13,2%, 18 pacientes) o múltiple (18,4%, 25 pacientes), la metastasectomía única (18,4%, 25 pacientes) o múltiple (13,2%, 18 pacientes), las combinaciones de segmentectomía y metastasectomía (5,2%, 7 pacientes) o hepatectomía izquierda y segmentectomía (4,4%, 6 pacientes) y otras (2,8%, 4 pacientes). No se disponen datos relativos a la técnica quirúrgica en 7 pacientes (5,2%).

Laparotomía blanca	0 (0%)
Hepatectomía derecha	14 (10,4%)
Hepatectomía izquierda	7 (5,2%)
Hepatectomía derecha ampliada	5 (3,7%)
Segmentectomía única	18 (13,2%)
Segmentectomía múltiple	26 (19,1%)
Metastasectomía única	25 (18,4%)
Metastasectomía múltiple	18 (13,2%)
Segmentectomía y metastasectomía	7 (5,2%)
Hepatectomía izquierda y segmentectomía	6 (4,4%)
Otra	4 (2,8%)
Perdido	6 (4,4%)

Tabla R9 - Técnicas quirúrgicas cirugía hepática (N = 136).

Se realizó embolización portal previa a la cirugía hepática en el 4,4% (6) de los pacientes.

La estancia media de ingreso quirúrgico fue de 9,9 días (rango: 3 – 44). Se precisó de una media de transfusión de 1,1 unidades de concentrado de hematíes (DE 1,7).

Hasta 19 pacientes (13,9%) presentaron una complicación quirúrgica en los 28 días posteriores a la intervención, con un 2,2% (3) de datos perdidos. En la “Tabla R10” se detalla la relación de complicaciones en el postoperatorio de la cirugía hepática.

Infección de herida quirúrgica	1 (5,3%)
Colección que precisa drenaje	12 (63,2%)
Colección que no precisa drenaje	3 (15,8%)
Sangrado	1 (5,3%)
Íleo paralítico	1 (5,3%)
Insuficiencia hepática	1 (5,3%)

Tabla R10 – Tipo Complicación (28 días tras cirugía) (N = 19).

Un total de 8 pacientes (5,9%) precisaron reingreso en el periodo postoperatorio de 28 días tras la cirugía, con un 2,2% (3) de datos perdidos. Un paciente (0,7%) fue reintervenido en el periodo de 28 días tras la cirugía hepática, con un 2,2% (3) de valores perdidos.

5.1.6. Anatomía patológica.

La mediana del número de metástasis hepáticas intervenidas quirúrgicamente por paciente fue de 1 (IQR 1 – 2), con una mediana de diámetro máximo de 15 mm (IQR 8 – 30). Al menos en el 30,2% de los casos (41) el resultado de la cirugía concluyó en un margen de resección quirúrgica afecto. No se disponía de datos del estado del margen de resección quirúrgica en hasta un 19,9% (27) de los casos. La mediana de distancia mínima al borde de resección fue de 10 mm (IQR 1, 5 – 15). Si atendemos a los pacientes que fueron intervenidos con al menos 3 lesiones metastásicas en el estudio prequirúrgico, no se apreció una asociación estadísticamente significativa con la existencia de margen afecto postquirúrgico, independientemente de que la referencia utilizada sean 1 mm o 10 mm (χ^2 0,016, $p = 0,89$ y χ^2 0,144, $p = 0,71$, respectivamente).

El grado de diferenciación apreciado en las lesiones metastásicas hepáticas fue bien diferenciado en el 19,9%, moderadamente diferenciado en el 12,5% y mal diferenciado en el 1,5%. Es de destacar la no disponibilidad de datos relativos al grado de diferenciación en hasta el 66,1% de la muestra.

En lo referente al grado de regresión observado en los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico previo (Tabla R11; Anexo 9.1. “Hoja de recogida de variables”), ésta se presentó del siguiente modo: TRG 1 (23,7%), TRG 2 (13,4%), TRG 3 (16,5%), TRG 4 (10,3%) y TRG 5 (3,1%); con un 33% de valores perdidos.

TRG 1	23 (23,7%)
TRG 2	13 (13,4%)
TRG 3	16 (16,5%)
TRG 4	9 (9,3%)
TRG 5	4 (4,1%)
Perdido	32 (33%)

Tabla R11 – TRG (N = 97).

Si analizamos nuestros resultados según el esquema de *Ryan* modificado para el grado de regresión tumoral observado (Anexo 9.1.), se obtienen los resultados detallados en la “Tabla 12”.

TRG 0	23 (23,7%)
TRG 1	13 (13,4%)
TRG 2	25 (25,8%)
TRG 3	4 (4,1%)
Perdido	32 (33%)

Tabla 12 – TRG Modificado (N = 97).

El resto de las características histológicas de las piezas de resección hepática se describen en la “Tabla 13”.

Número de metástasis hepáticas	Mediana: 1 (p25: 1 – p75: 2)	
Diámetro máximo metástasis hepáticas	Mediana 15 mm (p25: 8 – p75: 30)	
Margen de resección afecto	No	66 (48,5%)
	Sí	41 (30,2%)
	Perdido	29 (21,3%)
Distancia mínima al borde de resección	Mediana: 10 mm (p25: 1, 5 – p75: 15)	
Grado de diferenciación	Grado 1	27 (19,9%)
	Grado 2	15 (11%)
	Grado 3	2 (1,5%)
	Perdido	92 (67,6%)
Pseudocápsula	No	16 (11,8%)
	Sí	11 (8,1%)
	Perdido	109 (80,1%)
Invasión vascular	No	45 (33,1%)
	Sí	2 (1,5%)
	Perdido	89 (65,4%)
Invasión biliar	No	44 (32,3%)
	Sí	2 (1,5%)
	Perdido	90 (66,2%)
Dilatación sinusoidal	No	15 (11%)
	Sí	17 (12,5%)
	Perdido	104 (76,5%)
Grado de dilatación sinusoidal	Leve	14 (11,6%)
	Moderado	2 (1,7%)
	Severo	0 (0%)

	Perdido	105 (86,7%)
Hemorragia perisinusoidal	No	18 (13,3%)
	Sí	4 (2,9%)
	Perdido	114 (83,8%)
Peliosis	No	12 (8,8%)
	Sí	0 (0%)
	Perdido	124 (91,2%)
Hiperplasia nodular	No	22 (16,2%)
	Sí	4 (2,9%)
	Perdido	110 (80,9%)
Grado de hiperplasia nodular	Leve	1 (0,9%)
	Moderada	2 (1,8%)
	Severa	0 (0%)
	Perdido	111 (97,3%)
Esteatosis	No	14 (10,3%)
	Sí	22 (16,2%)
	Perdido	100 (73,5%)
Grado de esteatosis	Leve	14 (11,5%)
	Moderada	4 (3,3%)
	Severa	1 (0,8%)
	Perdido	103 (84,4%)
Esteatohepatitis	No	14 (10,3%)
	Sí	18 (13,2%)
	Perdido	104 (76,5%)
Necrosis	No	12 (8,8%)
	Sí	27 (19,9%)
	Perdido	97 (71,3%)
Apoptosis	No	14 (10,3%)

	Sí	2 (1,5%)
	Perdido	120 (88,2%)
Atrofia	No	13 (9,6%)
	Sí	3 (2,2%)
	Perdido	120 (88,2%)
Lesión venosa portal central	No	19 (14%)
	Sí	4 (2,9%)
	Perdido	113 (83,1%)
Grado de lesión venosa portal central	Leve	3 (2,6%)
	Moderado	0 (0%)
	Perdido	114 (97,4%)
Fibrosis perisinusoidal	No	21 (15,4 %)
	Sí	11 (8,1%)
	Perdido	104 (76,5%)
Grado de fibrosis perisinusoidal	Leve	8 (7%)
	Moderada	0 (0%)
	Perdido	107 (93%)
Fibrosis venosa centrolobular	No	20 (14,7%)
	Sí	12 (8,8%)
	Perdido	104 (76,5%)
Grado de fibrosis venosa centrolobular	Leve	8 (6,9%)
	Moderado	1 (0,9%)
	Perdido	107 (92,2%)
Fibrosis venosa portal	No	19 (14%)
	Sí	10 (7,4%)
	Perdido	107 (78,6%)
Grado de fibrosis venosa portal	Leve	7 (6%)
	Moderado	1 (0,9%)

	Perdido	109 (93,1%)

Tabla R13 – Anatomía patológica hepática (N = 136).

5.1.7. Evaluación de enfermedad postquirúrgica.

Se documentó la existencia de enfermedad tras la cirugía hepática en 24 pacientes (17,7%). No se objetivó en 111 pacientes (81,2%) y no se pudo documentar en un paciente (0,7%).

En los 24 pacientes en los que se documentó persistencia de enfermedad tras la cirugía, lo fue por persistencia de tumor sincrónico en 16 pacientes (66,7%), por progresión hepática en 6 pacientes (25%), por progresión extrahepática en un paciente (4,2%) y por progresión tanto hepática como extrahepática en otro paciente (4,2%).

5.1.8. Tratamiento sistémico tras la cirugía hepática.

De los 120 pacientes sometidos a cirugía hepática y que no presentaban persistencia de enfermedad tras la misma (por tumor primario, 16 pacientes), un 45% de los pacientes (54) recibieron tratamiento sistémico postquirúrgico. En 9 pacientes (7,5%) no se pudo documentar si recibieron tratamiento sistémico tras la cirugía hepática.

La relación de los esquemas de tratamiento utilizados se presenta en la “Tabla 14”.

FOLFOX/CAPOX	24 (44,4%)
FOLFIRI/CAPIRI	8 (14,8%)
FU	4 (7,4%)
FOLFIRI-B	5 (9,3%)
FOLFOX-C/CAPOX-C	1 (1,9%)
FOLFIRI-C	3 (5,6%)
FOLFOX-P	2 (3,7%)
FOLFIRI-P	2 (3,7%)
FOLFOX-B/CAPOX-B	2 (3,7%)
FU-B	1 (1,9%)
Perdido	2 (3,7%)

**Tabla R14 - Esquemas tratamiento sistémico
tras cirugía hepática (N = 54).**

La duración media del tratamiento sistémico tras la cirugía hepática fue de 4,5 meses (DE 3,3). Los datos relativos a la duración del tratamiento sistémico postoperatorio se exponen en la “Tabla R15”. Se ha analizado para el total de la población que lo recibió, así como en función del contexto temporal de enfermedad (metacrónica o sincrónica) y según si se había recibido tratamiento sistémico prequirúrgico. La duración, atendiendo a los condicionantes anteriormente descritos, oscila entre los 4 y los 4,9 meses de tratamiento. Cabe considerar que, aunque la práctica habitual del centro ha sido realizar tratamiento con infusión continua de 5-fluorouracilo en lugar de su precursor oral, capecitabina, no se dispone de la cifra exacta de los pacientes que completaron tratamiento con uno u otro esquema, pues la recogida de esta información se realizó a través de si se había recibido fluoropirimidina (5-fluorouracilo o capecitabina), o no.

		Metacrónica y sincrónica	Metacrónica	Sincrónica
Con y sin tratamiento prequirúrgico		4,3 (DE 3,2) (49 pacientes)	4,6 (DE 3,4) (42 pacientes)	4,3 (DE 3,2) (7 pacientes)
Tratamiento prequirúrgico	Sí	4 (DE 3,8) (30 pacientes)	4,3 (DE 4,2) (24 pacientes)	4 (DE 3,8) (6 pacientes)
	No	4,7 (DE 1,9) (19 pacientes)	4,9 (DE 1,9) (18 pacientes)	4,8 (DE 1,9) (1 pacientes)

Tabla R15 – Duración tratamiento sistémico postquirúrgico (meses)

De los 47 pacientes que recibieron tratamiento sistémico postquirúrgico en enfermedad metacrónica, 6 pacientes (12,8%) presentaron toxicidad grado 3 o superior. Las toxicidades iguales o superiores a grado 3 que se recogieron en la historia clínica de los 6 pacientes que las presentaron fueron hematológicas en 2 pacientes (33,3%), neurológica, hepática, gastrointestinal y cutánea en 1 paciente (16,7%), respectivamente. No se documentó toxicidad grado 3 o superior en los pacientes que recibieron tratamiento sistémico postquirúrgico en el contexto de enfermedad sincrónica.

De los 62 pacientes con enfermedad sincrónica intervenidos de forma secuencial, tras ella la cirugía hepática, 43 pacientes (69,4%) recibieron tratamiento sistémico. No se dispone de datos de un paciente (1,6%). Los motivos de no recibir tratamiento sistémico tras la cirugía secuencial (19 pacientes, 30,6%) fueron la ausencia de indicación según el facultativo en 8 pacientes (44,4%), y la presencia de complicaciones, pese a haberlo considerado indicado el facultativo, en 8 pacientes (44,4%). No se dispone de datos relativos a las causas por las que no recibieron tratamiento tras la cirugía secuencial en 2 pacientes (11,1%).

La duración media de tratamiento sistémico postquirúrgico en los 43 pacientes con enfermedad sincrónica que fueron intervenidos mediante cirugía secuencial fue de 5,2 meses (DE 16,9).

5.1.9. Seguimiento.

5.1.9.1. Recaída tras la cirugía hepática.

Un total de 92 pacientes (67,6%) presentaron recaída de la enfermedad. No se dispone de datos sobre la recaída, por pérdida en el seguimiento, en hasta 3 pacientes (2,1%). De los pacientes que recayeron, 83 (90,2%) se sometieron a tratamiento, con un 2,1% de valores perdidos (2 pacientes) por no disponer de información relativa al tratamiento de dichas recaídas al trasladar su asistencia a otros centros. La distribución del tratamiento utilizado en estos pacientes fue de: cirugía aislada (12 pacientes, 14,5%), radioterapia estereotáxica aislada (2 pacientes, 2,4%), quimioterapia (37 pacientes, 44,6%), quimioterapia seguida de cirugía (26 pacientes, 31,3%), quimioterapia combinada con radioterapia estereotáxica (5 pacientes, 6%) y radiofrecuencia hepática (1 paciente, 1,2%).

De los pacientes que presentaron una primera recaída y fueron tratados con intención radical (46 pacientes), 34 pacientes (73,9%) presentaron una segunda recaída. No se dispone de datos relativos al seguimiento en 9 pacientes (19,5%). De los 34 pacientes con una segunda recaída confirmada, 33 pacientes (97,1%) recibieron tratamiento activo. La elección de tratamiento en ellos fue: cirugía aislada (4 pacientes, 12,1%), radioterapia estereotáxica (4 pacientes, 12,1%), quimioterapia (13 pacientes, 39,5%), quimioterapia combinada con cirugía (6 pacientes, 18,2%), quimioterapia

combinada con radioterapia estereotáxica (4 pacientes, 12,1%), radiofrecuencia (1 paciente, 3%), y quimioterapia combinada con radiofrecuencia (1 paciente, 3%).

La relación de las localizaciones de la primera y segunda recaídas se detalla en la “Tabla R16”.

Primera recaída (N = 92)	Hepática	35 (38%)
	Pulmonar	20 (21,7%)
	Peritoneal	11 (12%)
	Ganglionar	1 (1,1%)
	Politópica	23 (25%)
	Perdido	2 (2,2%)
Segunda recaída (N = 34)	Hepática	7 (20,6%)
	Pulmonar	10 (29,4%)
	Peritoneal	6 (17,7%)
	Ganglionar	2 (5,9%)
	Politópica	8 (23,5%)
	Otra	1 (2,9%)

Tabla R16 – Localización primera y segunda recaída.

5.1.9.2. Estado al final del seguimiento.

La mediana de seguimiento tras la cirugía hepática fue de 55,1 meses (IQR 28,7 – 94,9) desde la cirugía hepática.

El estatus al final del período de seguimiento se recoge en la “Tabla R17”.

Vivo sin enfermedad	48 pacientes (35,3%)
Vivo con enfermedad	14 pacientes (10,3%)
Fallecido por enfermedad	55 pacientes (40,4%)
Fallecido por otras causas	13 pacientes (9,6%)
Valores perdidos	6 pacientes (4,4%)

Tabla R17 – Estatus al final del seguimiento (N = 136).

En el diagrama Consort expuesto en la “Figura R5” se detalla el flujo de pacientes incluidos en el estudio.

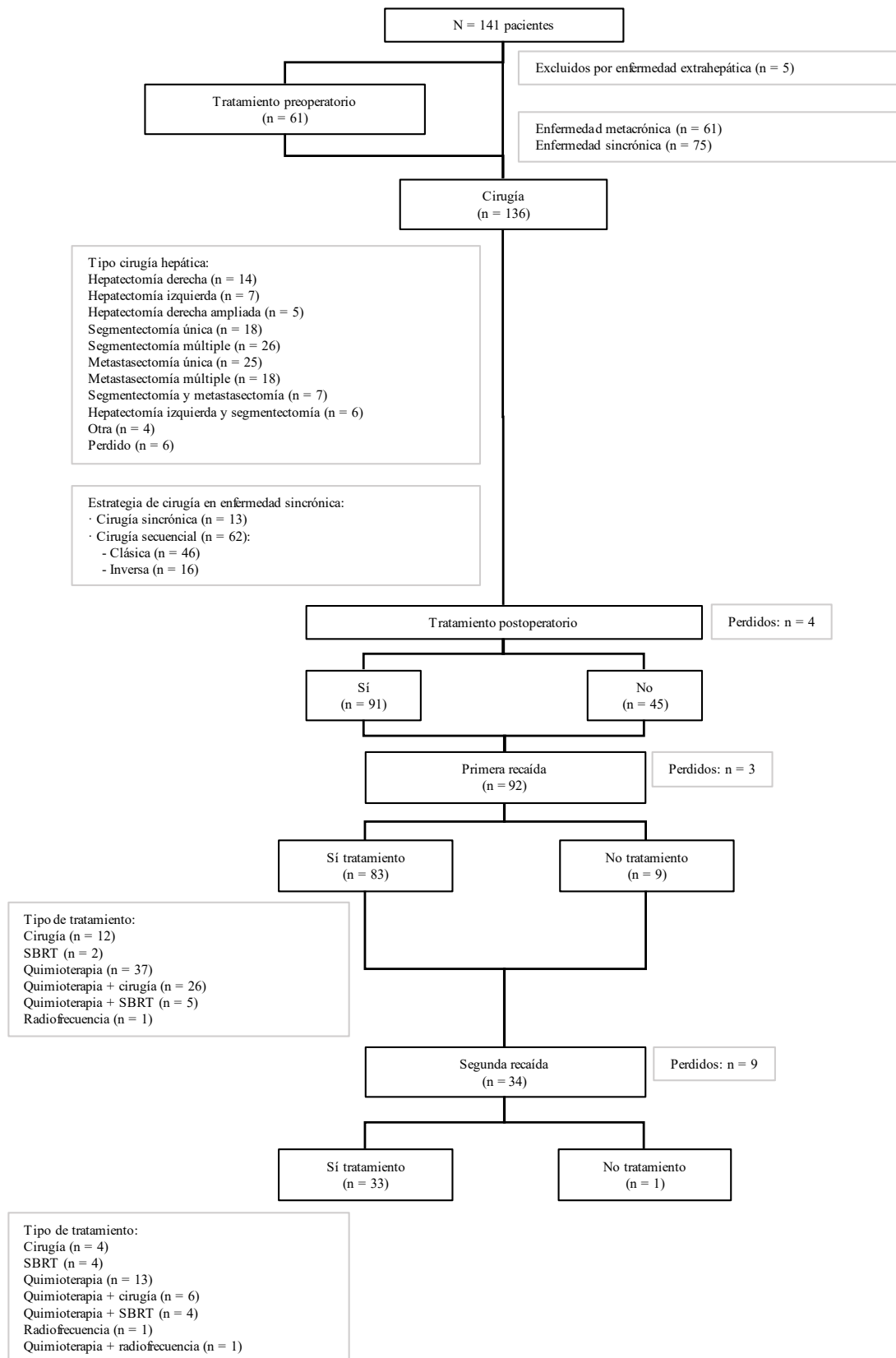


Figura R5 – Diagrama Consort (N = 136).

5.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

5.2.1.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Con una mediana de seguimiento de 18 meses, la mediana de supervivencia libre de enfermedad (SLE) fue de 18 meses (IC 95% 0 – 116) (Gráfico R1).

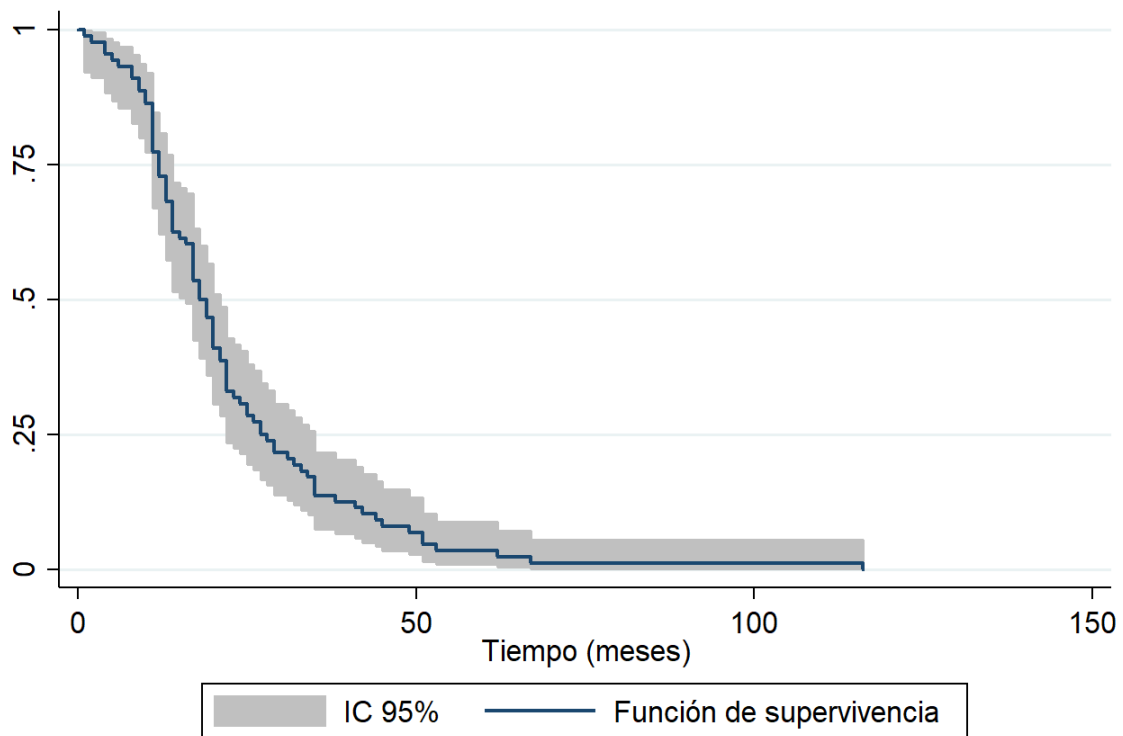


Gráfico R1 – Estimación de supervivencia libre de progresión.

5.2.1.1.1 Análisis de supervivencia libre de enfermedad según factores clínicos.

No se observaron diferencias en términos de SLE según sexo (HR 0,88; IC 95% 0,56 – 1,39. Log-Rank, $p = 0,592$) (Gráfico R2) ni edad (<60 años vs ≥ 60 años) (HR 0,96; IC 95% 0,62 – 1,49. Log-Rank, $p = 0,839$) (Gráfico R3).

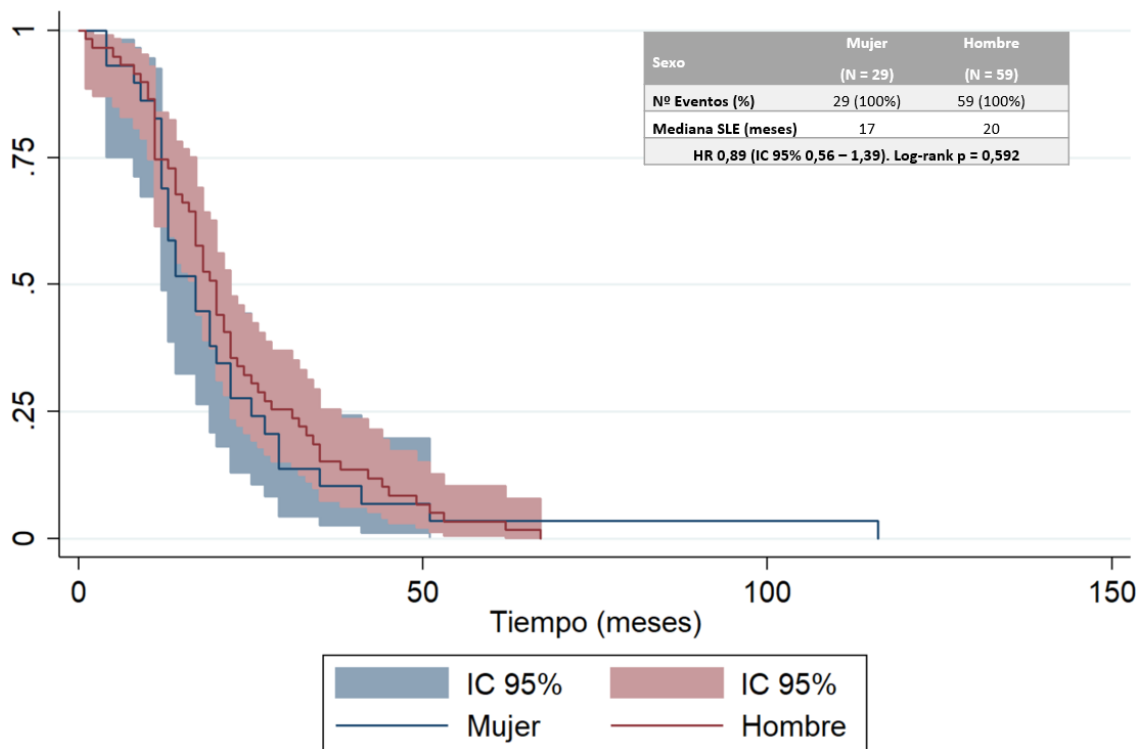


Gráfico R2 – Supervivencia libre de enfermedad según sexo.

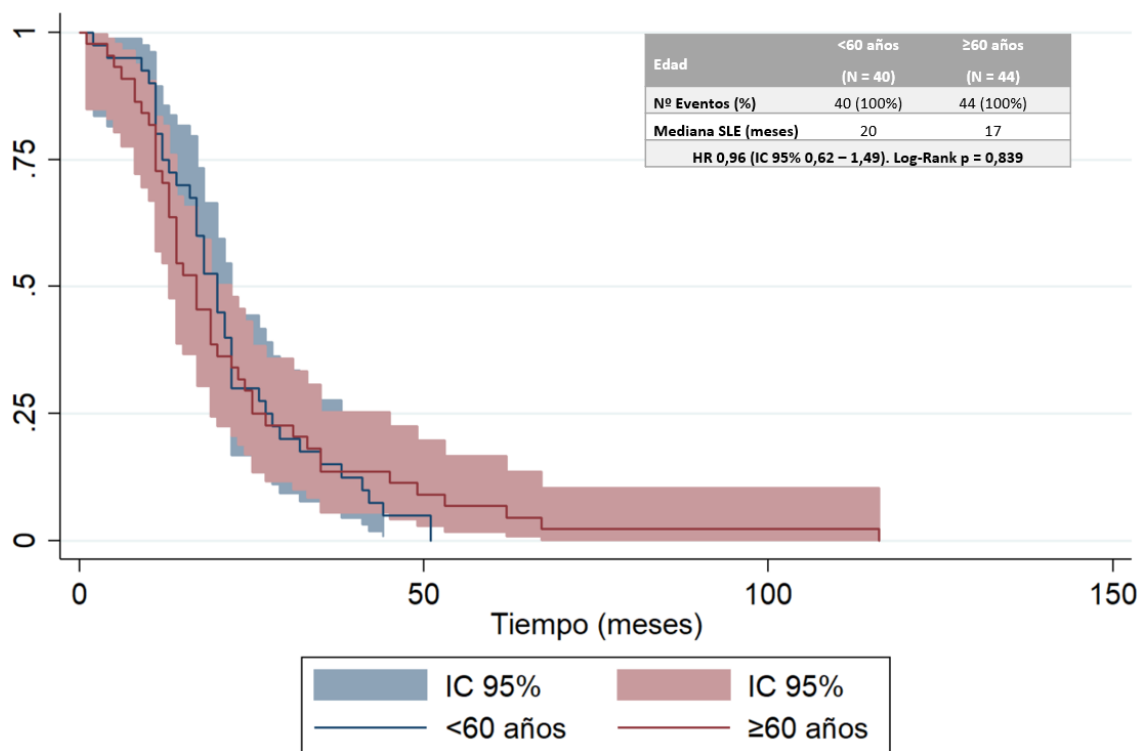


Gráfico R3 – Supervivencia libre de enfermedad según edad (60 años).

Los pacientes con tumores de localización izquierda presentaron una mediana de SLE de 20 meses, frente a los 13 meses de los tumores de localización derecha (HR 0,53; IC 95% 0,32 – 0,88. Log-Rank, $p = 0,0107$) (Gráfico R4).

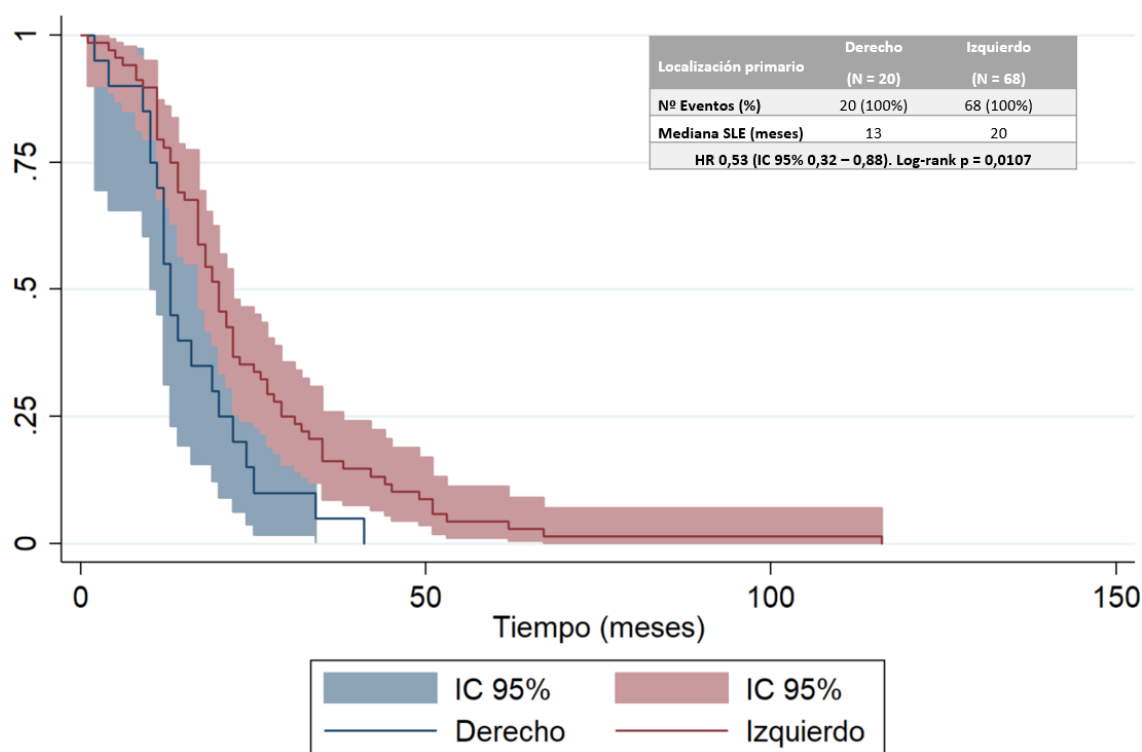


Gráfico R4 – Supervivencia libre de enfermedad según localización del tumor primario.

La presentación de enfermedad metastásica hepática con carácter metacrónico o sincrónico no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (HR 0,97; IC 95% 0,63 – 1,49. Log-Rank, $p = 0,889$) (Gráfico R5). El análisis entre la enfermedad sincrónica con abordaje en un único tiempo quirúrgico y aquella tratada de forma secuencial no comportó diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (HR 0,61; IC 95% 0,27 – 1,36. Log-Rank, $p = 0,209$) (Gráfico R6). Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en los pacientes en los que se realizó un abordaje secuencial en función de que éste fuera clásico o inverso diferencias en el abordaje realizado en la enfermedad sincrónica, ya fuera un abordaje

secuencial clásico o inverso (HR 1,50; IC 95% 0,73 – 3,08. Log-Rank, $p = 0,255$) (Gráfico R7).

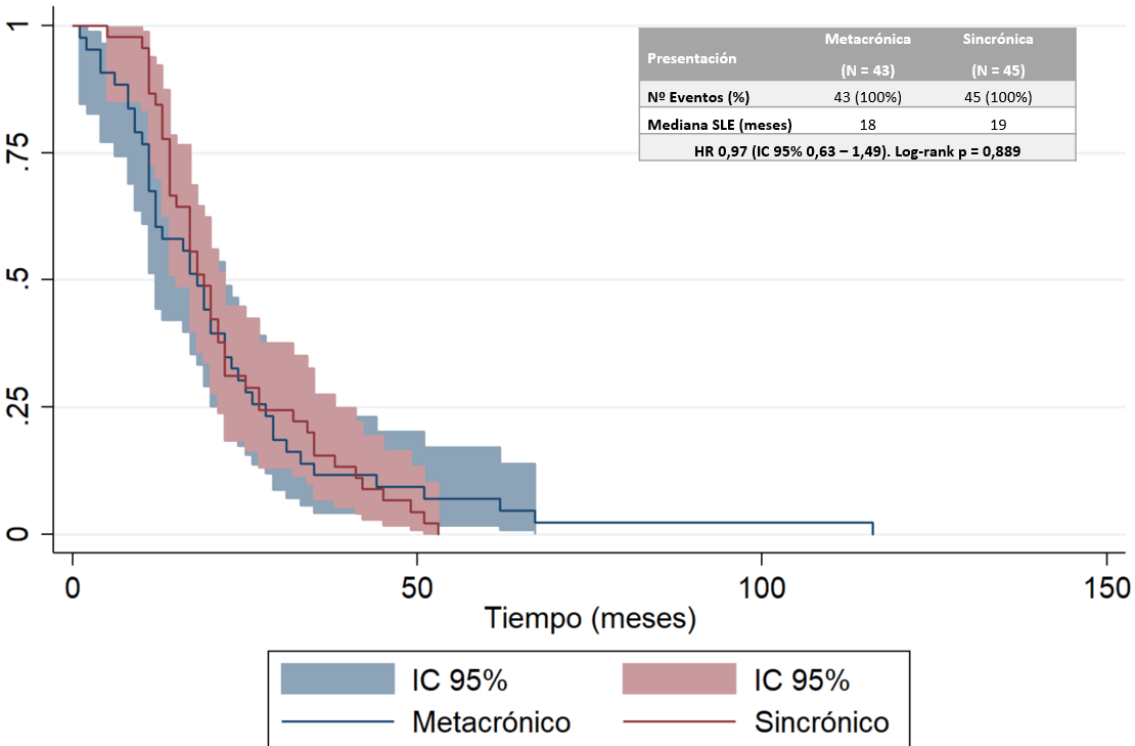


Gráfico R5 – Supervivencia libre de enfermedad según el momento de presentación de la enfermedad.

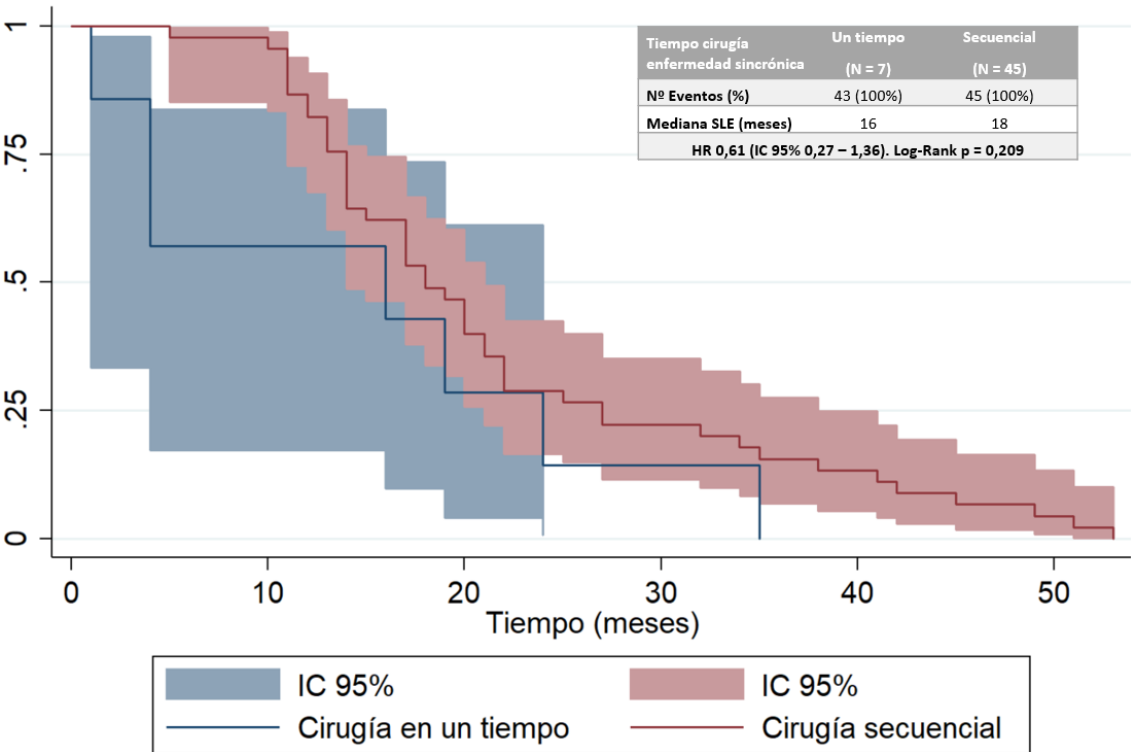


Gráfico R6 – Supervivencia libre de enfermedad según el tiempo de la cirugía (sincrónica).

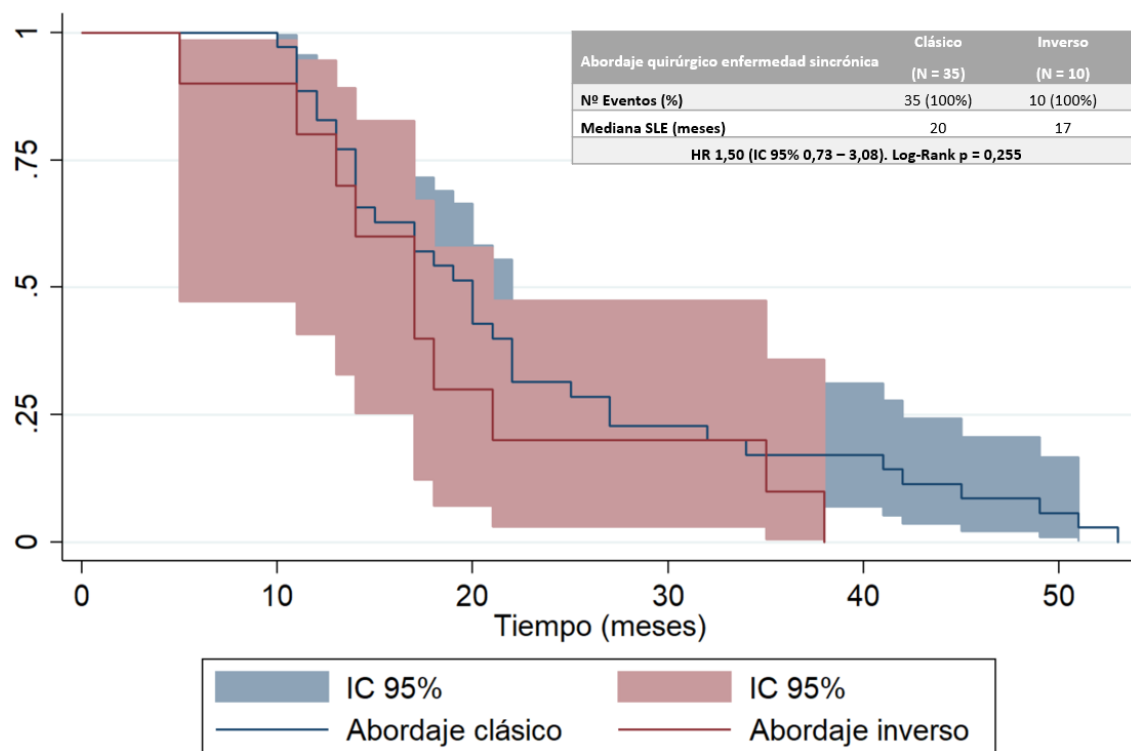


Gráfico R7 – Supervivencia libre de enfermedad según tipo de abordaje quirúrgico.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en los pacientes que presentaron complicaciones postquirúrgicas en los 28 días tras la intervención (HR 1,43; IC 95% 0,73 – 2,78. Log-Rank, $p = 0,282$) (Gráfico R8). El número de concentrados de hemáties (CCHH) transfundidos (0 vs ≥ 1) tampoco impactó en términos de SLE (HR 1,37; IC 95% 0,78 – 2,40. Log-Rank, $p = 0,251$) (Gráfico R9).

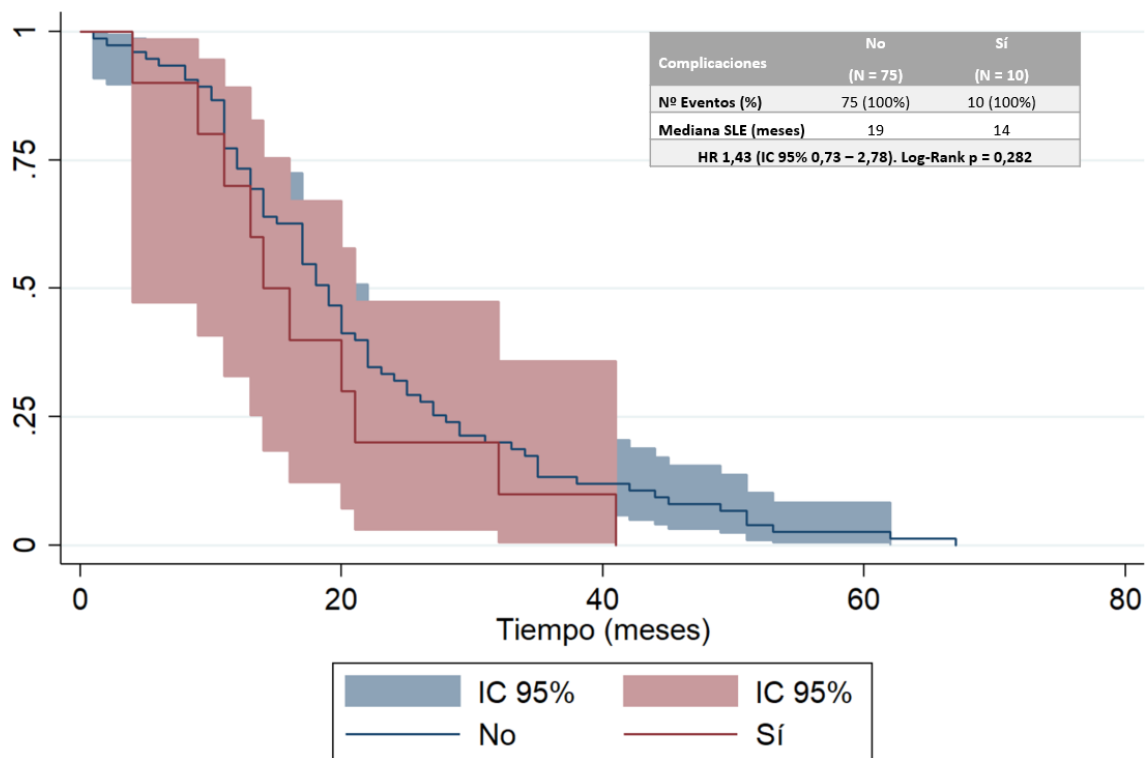


Gráfico R8 – Supervivencia libre de enfermedad según complicaciones postquirúrgicas (28 días).

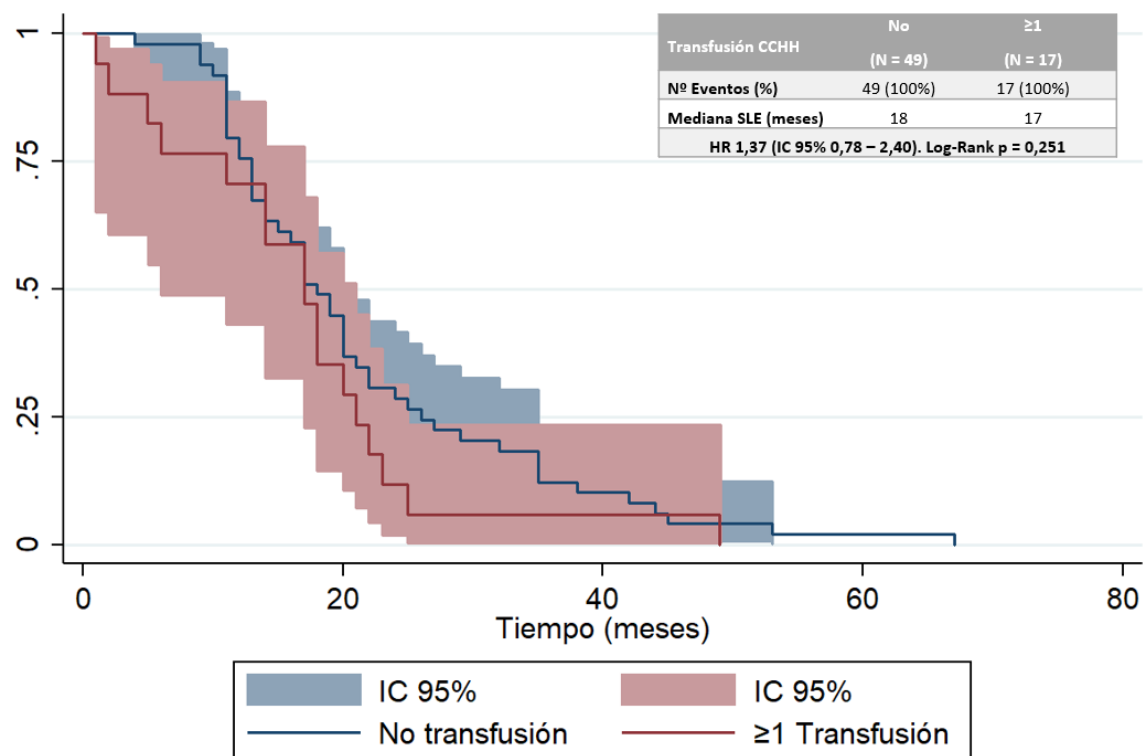


Gráfico R9 – Supervivencia libre de enfermedad según transfusión de concentrado de hemáties.

En la enfermedad metacrónica, el intervalo libre de enfermedad (ILE) a nivel hepático no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE al establecer los puntos de corte de 12 meses (HR 1,69; IC 95% 0,78 – 3,69. Log-Rank, $p = 0,173$) (Gráfico R10) y 24 meses (HR 1,43; IC 95% 0,66 – 3,09. Log-Rank, $p = 0,355$) (Gráfico R11).

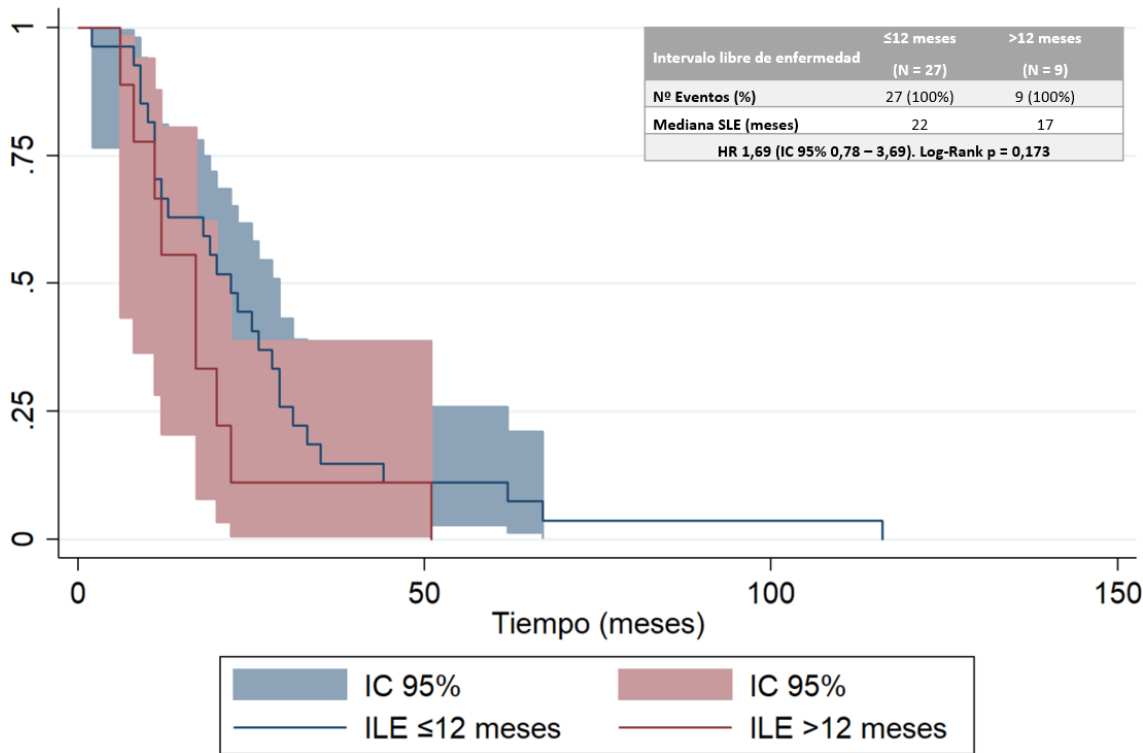


Gráfico R10 – Supervivencia libre de enfermedad según ILE (metacrónica) (≤ 12 meses).

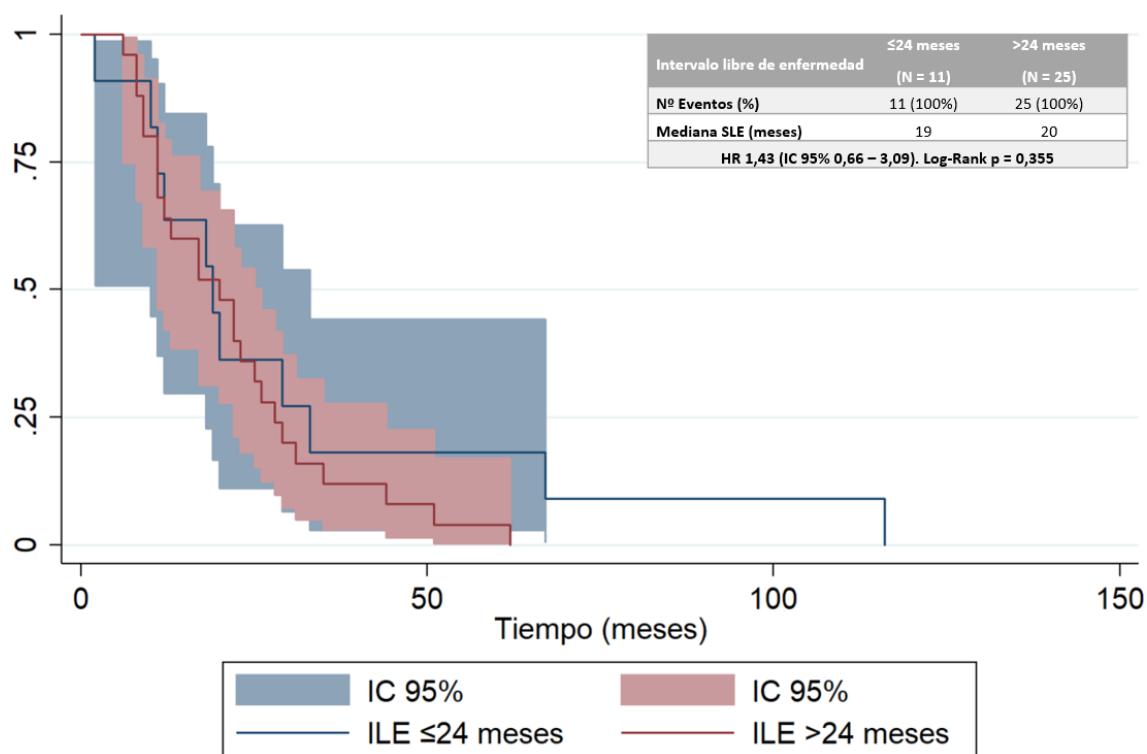


Gráfico R11 – Supervivencia libre de enfermedad según ILE (metacrónica) (≤24 meses).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas relativas a la SLE al analizar el número de metástasis hepáticas diagnosticadas por imagen previo a la cirugía para los puntos de corte: <2 vs. ≥2 (HR 1,38; IC 95% 0,88 – 2,16. Log-Rank, p = 0,143) (Gráfico R12); <3 vs. ≥3 (HR 1,46; IC 95% 0,90 – 2,37. Log-Rank, p = 0,109) (Gráfico R13); <4 vs. ≥4 (HR 1,45; IC 95% 0,85 – 2,49. Log-Rank, p = 0,159) (Gráfico R14); <5 vs. ≥5 (HR 1,60; IC 95% 0,82 – 3,13. Log-Rank, p = 0,153) (Gráfico R15), ni <6 vs. ≥6 (HR 1,15; IC 95% 0,53 – 2,52. Log-Rank, p = 0,712) (Gráfico R16).

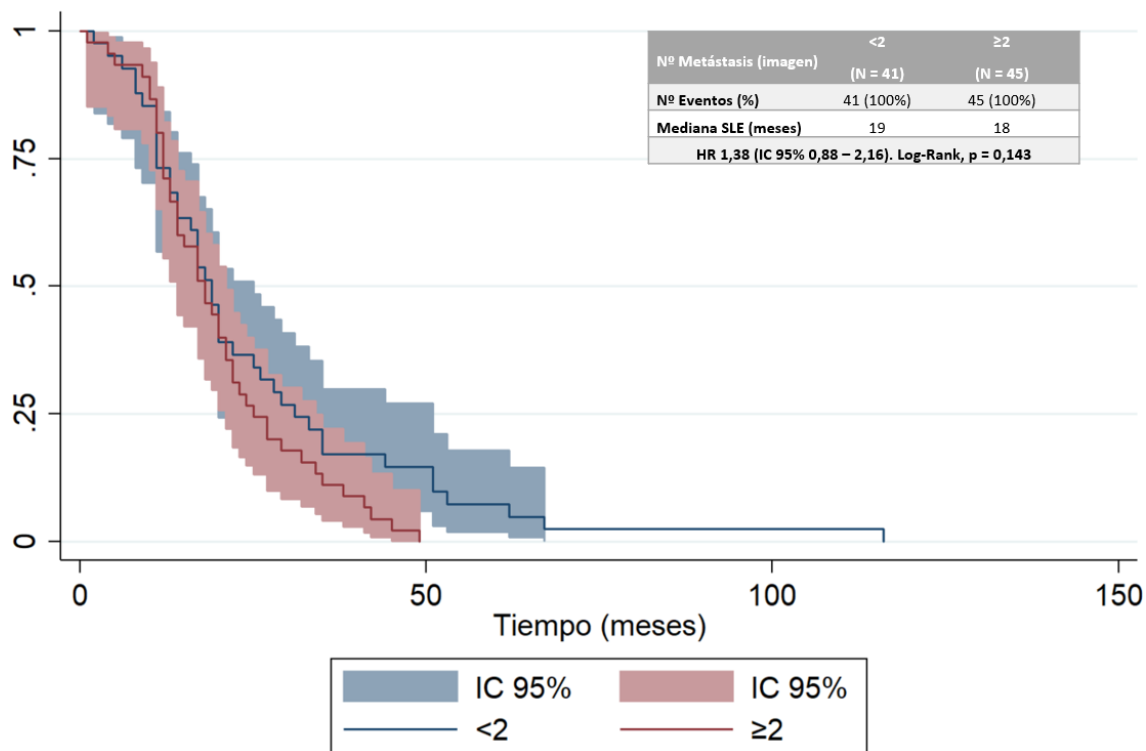


Gráfico R12 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (≥2).

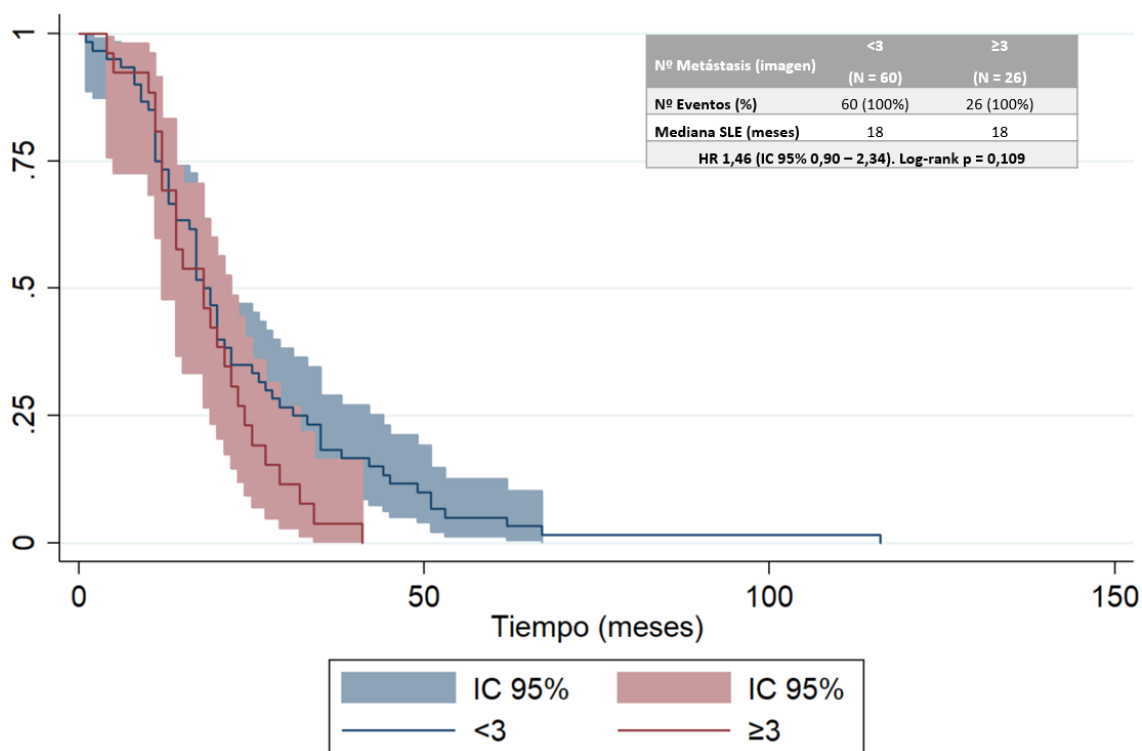


Gráfico R13 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (≥3).

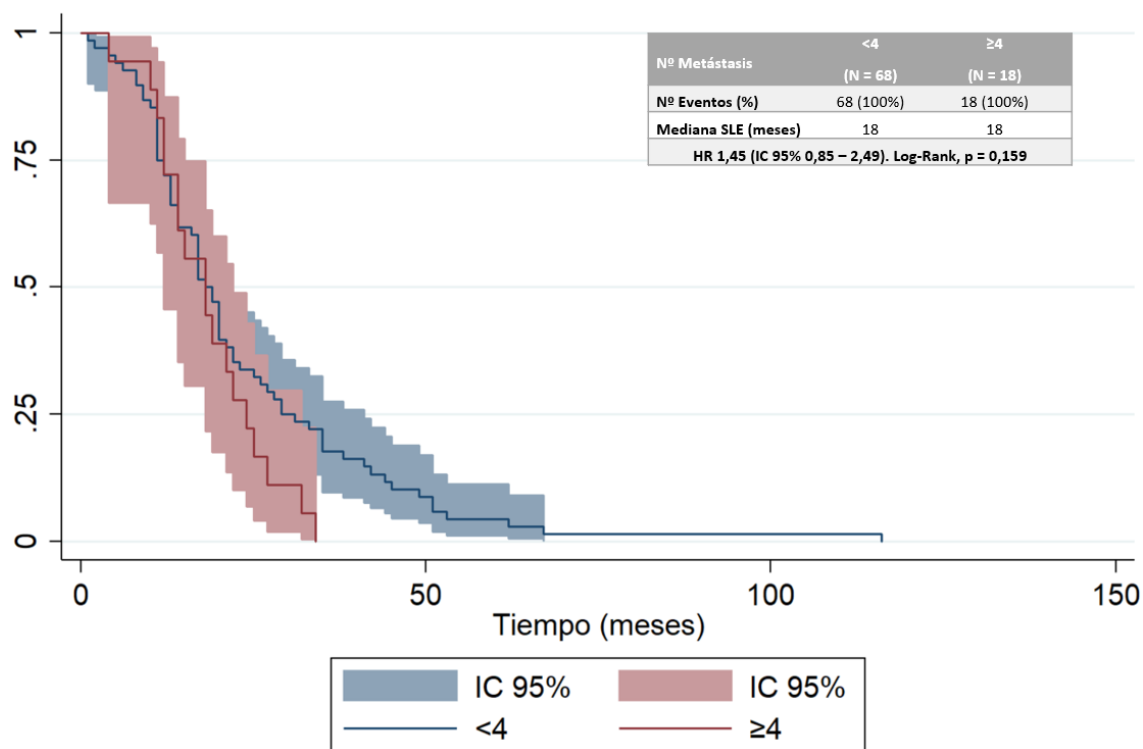


Gráfico R14 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (≥4).

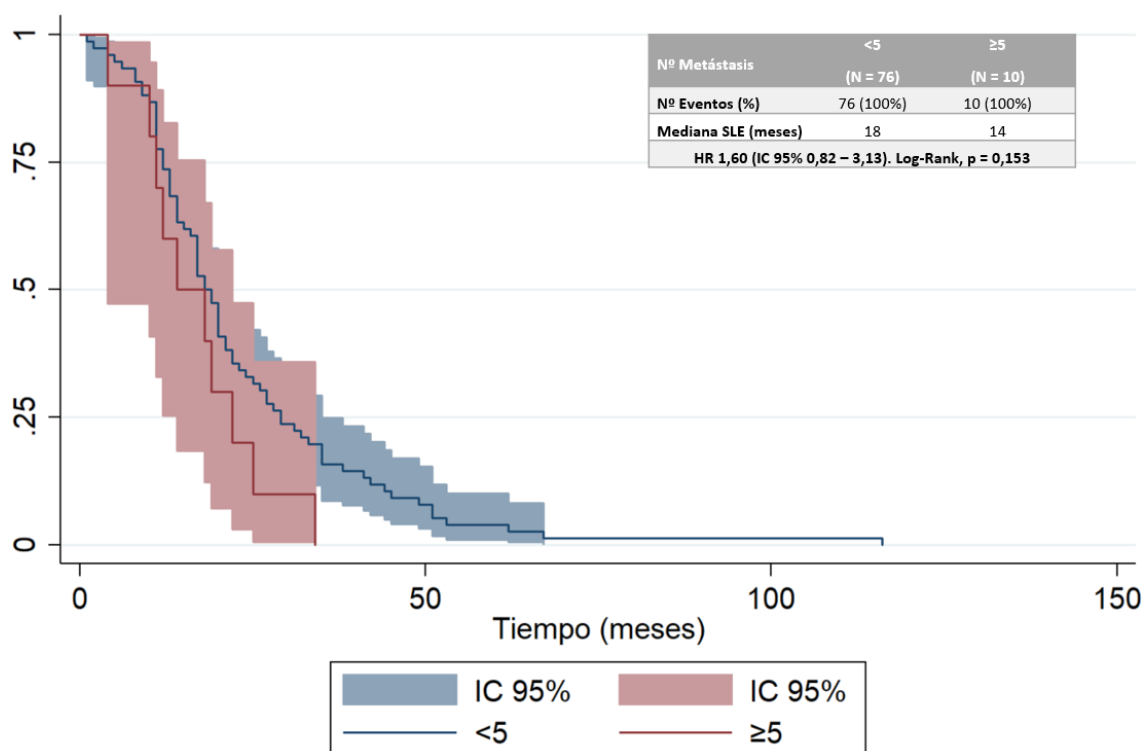


Gráfico R15 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (≥5).

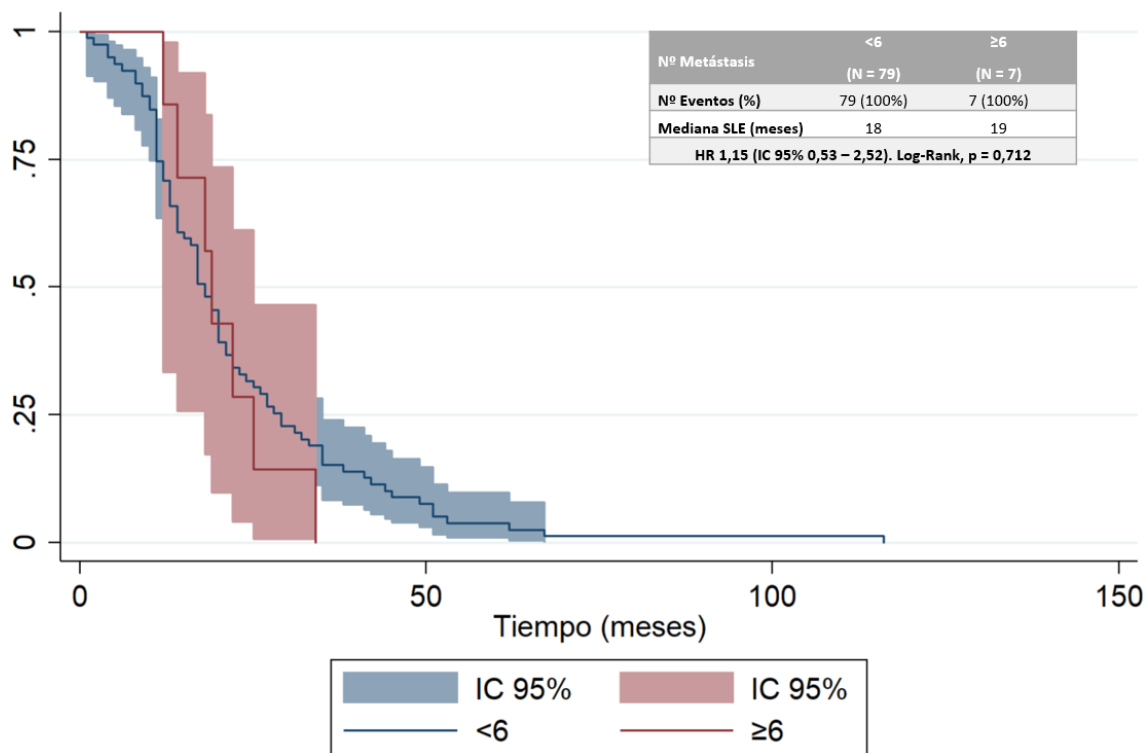
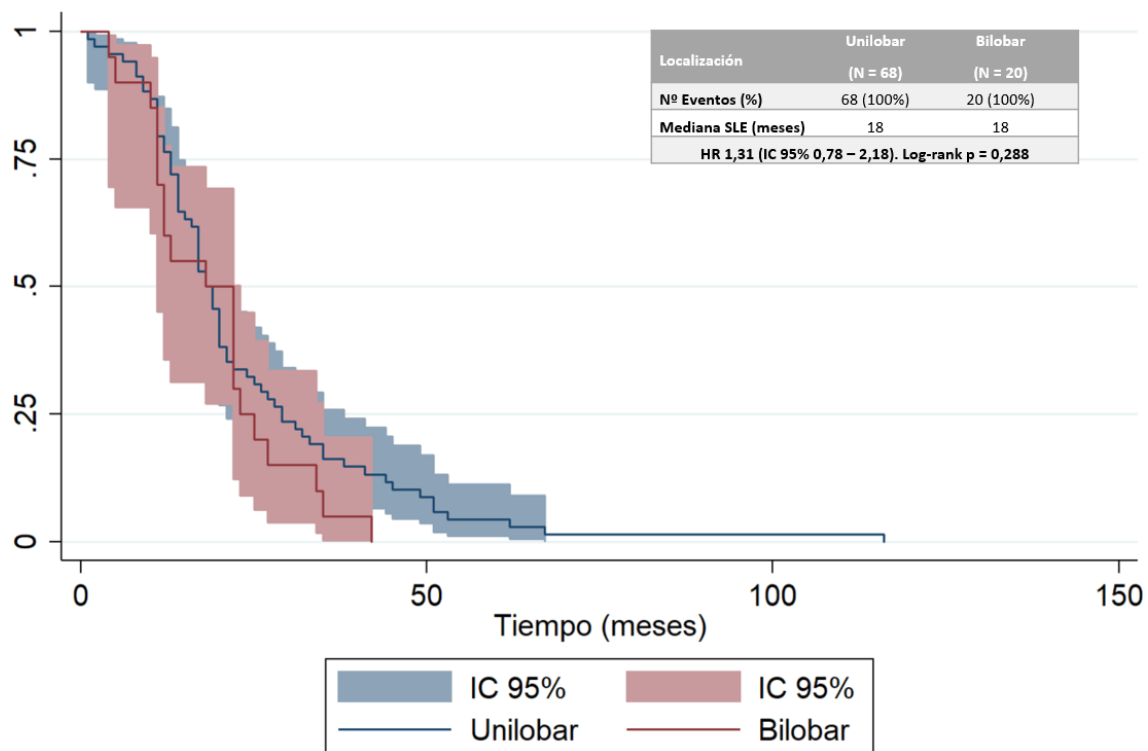


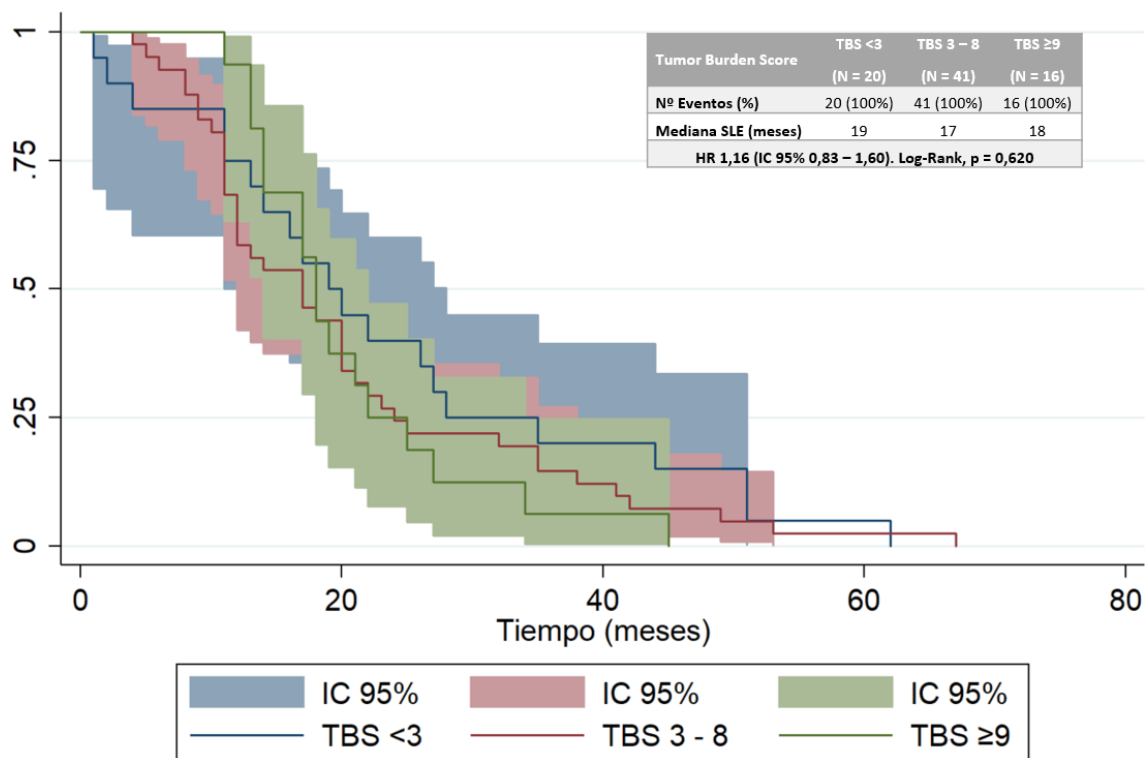
Gráfico R16 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (≥6).

Tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE al considerar la localización de la enfermedad metastásica hepática (HR 1,31; IC 95% 0,78 – 2,18. Log-Rank, p = 0,288) (Gráfico R17).



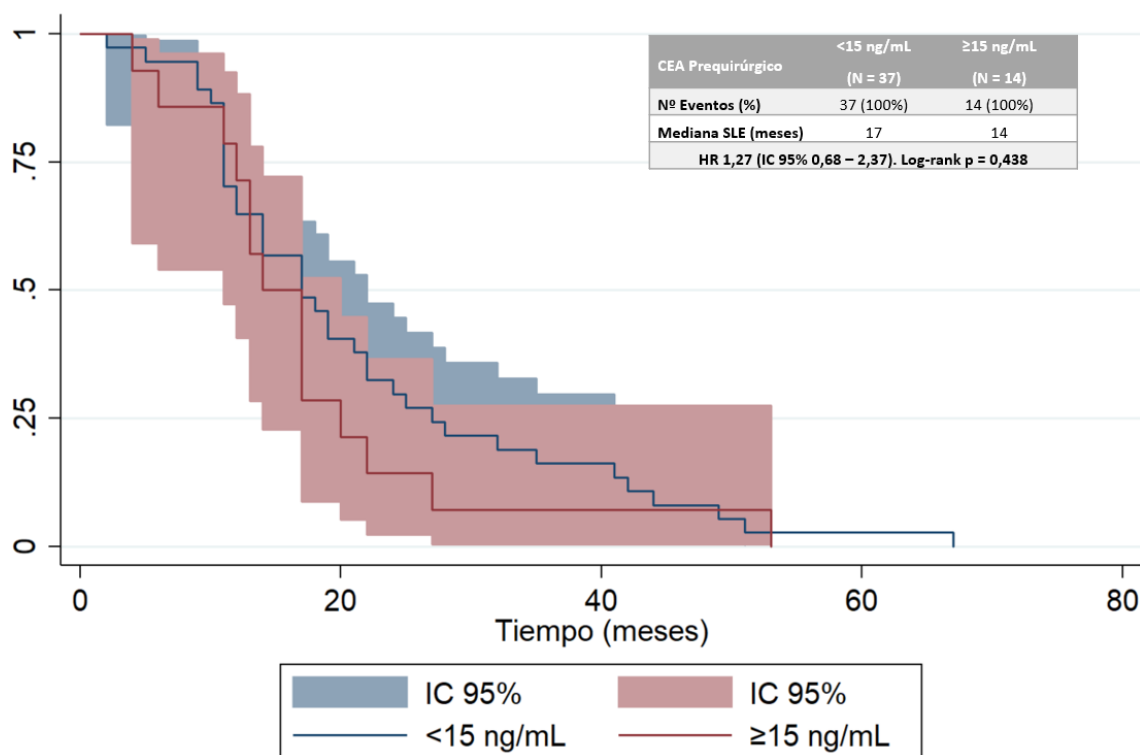
Gráfica R17 – Supervivencia libre de enfermedad según la localización hepática.

El análisis del *Tumor Burden Score* (TBS) (TBS <3 vs. TBS 3 – 8 vs. TBS ≥9) no impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SLE (HR 1,16; IC 95% 0,83 – 1,60. Log-Rank, p = 0,620) (Gráfico R18).



Gráfica R18 – Supervivencia libre de enfermedad según Tumor Burden Score (TBS).

En términos de SLE, la determinación de CEA prequirúrgico no presentó diferencias estadísticamente significativas tanto para el punto de corte de igual o superior a 200 ng/mL (HR 3,46; IC 95% 0,45 – 26,44. Log-Rank, $p = 0,185$), como para el punto de corte igual o superior a 15 ng/mL (HR 1,27; IC 95% 0,68 – 2,37. Log-Rank, $p = 0,438$) (Gráfico R19).



Gráfica R19 – Supervivencia libre de enfermedad según CEA prequirúrgico (≥ 15 ng/mL).

5.2.1.1.2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según factores anatomopatológicos.

No se observaron diferencias al considerar el determinante T (<pT4 vs. pT4) del tumor primario en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 1,12; IC 95% 0,67 – 1,86. Log-Rank, $p = 0,659$) (Gráfico R20).

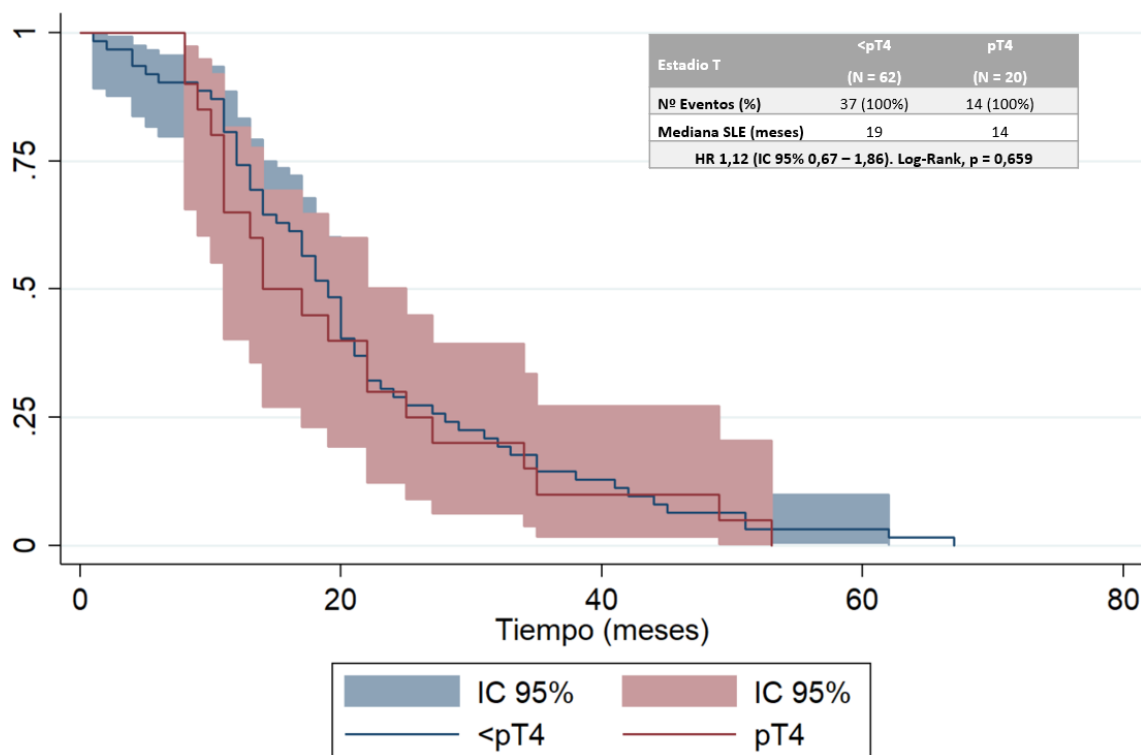


Gráfico R20 – Supervivencia libre de enfermedad según determinante T tumor primario.

Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en aquellos pacientes que presentaron afectación ganglionar del tumor primario (análisis para el total de la población) (HR 1,80; IC 95% 1,04 – 3,11. Log-Rank, $p = 0,029$) (Gráfico R21).

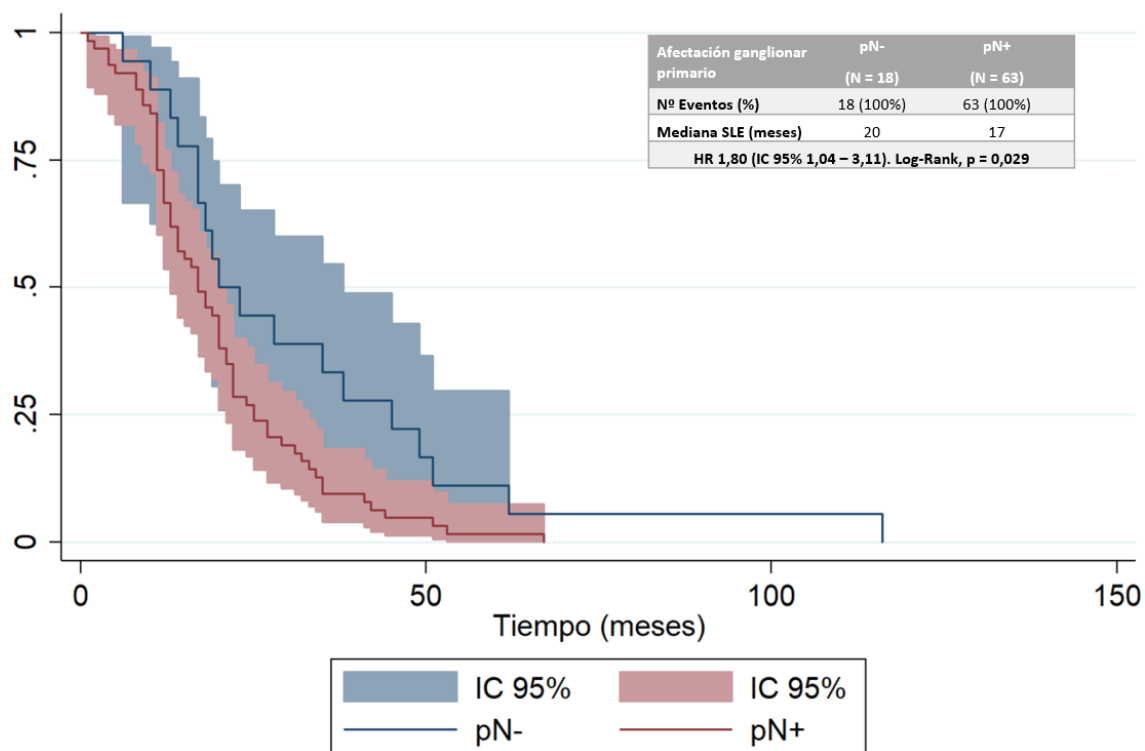


Gráfico R21 – Supervivencia libre de enfermedad según afectación ganglionar tumor primario.

Al analizar el perfil molecular, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en la población *RAS* mutada (HR 1,59; IC 95% 0,97 – 2,61. Log-Rank, p = 0,056) (Gráfico R22), *BRAF*^{V600E} (HR 1,89; IC 95% 0,26 – 13,93. Log-Rank, p = 0,515) (Gráfico R23), ni al considerar de forma conjunta las mutaciones en *RAS* y *BRAF*^{V600E} (HR 1,89; IC 95% 0,26 – 13,93. Log-Rank, p = 0,515) (Gráfico R24).

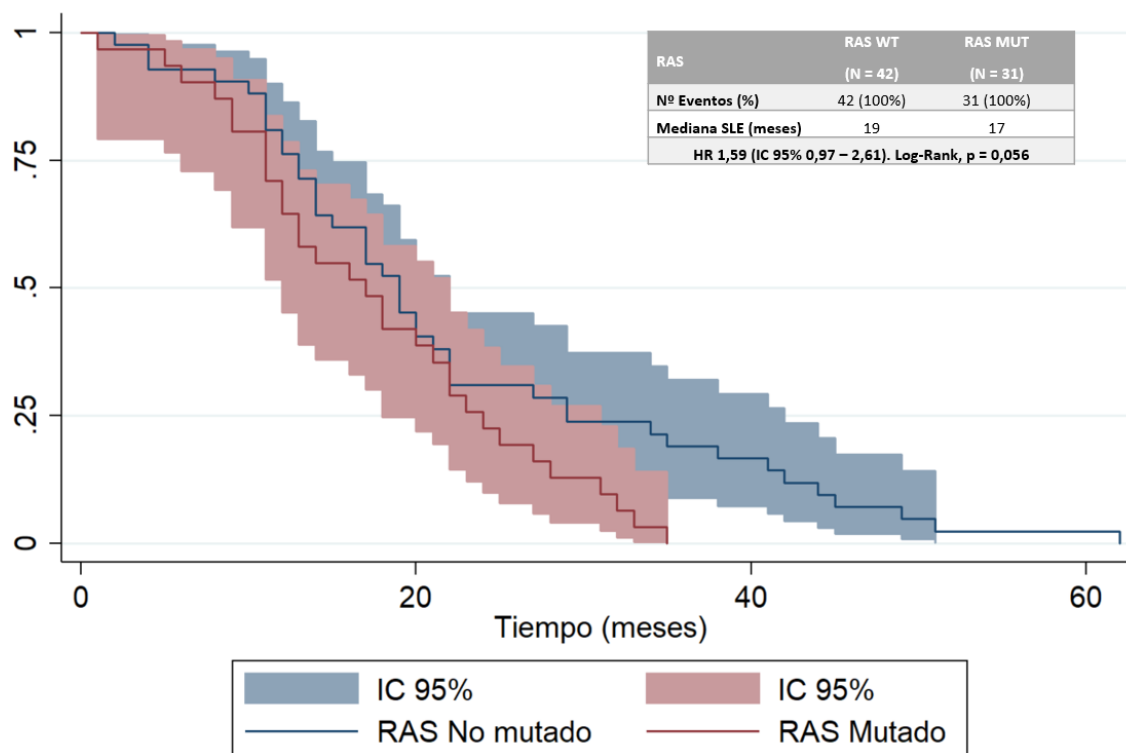


Gráfico R22 – Supervivencia libre de enfermedad según estado mutacional de *RAS*.

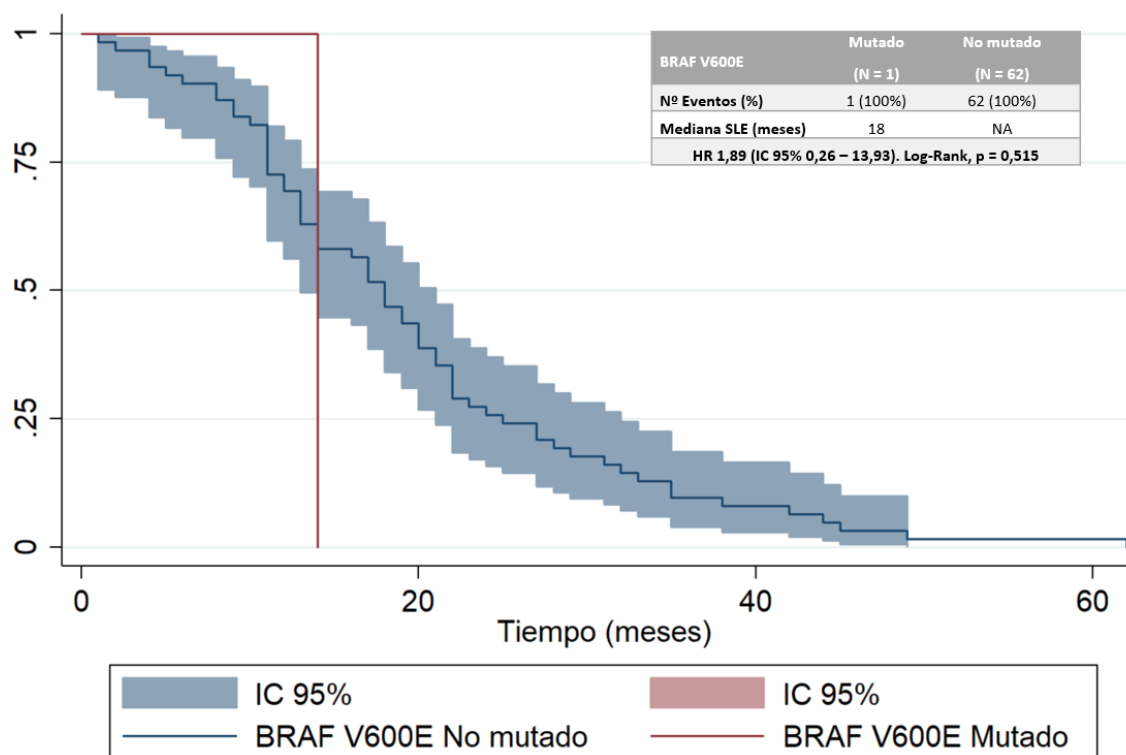


Gráfico R23 – Supervivencia libre de enfermedad según estado mutacional de *BRAF V600E*.

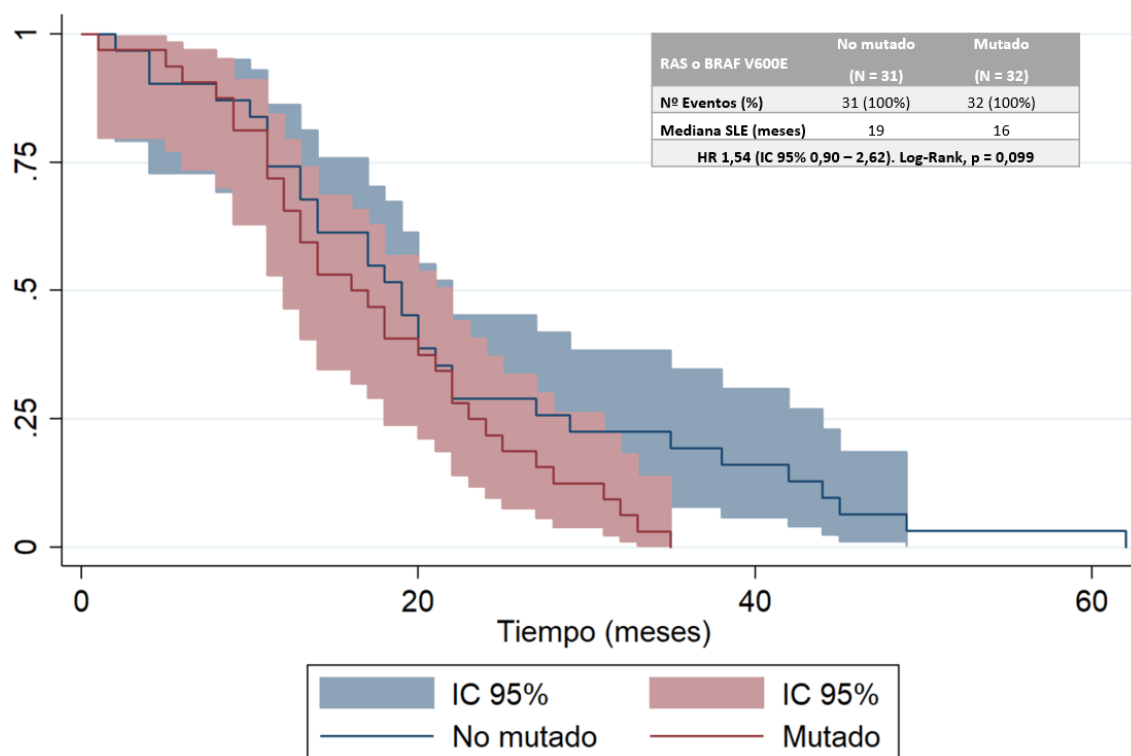


Gráfico R24 – Supervivencia libre de enfermedad según estado mutacional de *RAS* y *BRAF V600E*.

El grado de diferenciación de las metástasis hepáticas no impactó de forma significativa en SLE al analizar la variable en sus tres categorías de forma independiente (G1 vs. G2 vs. G3) (HR 0,50; IC 95% 0,26 – 0,99. Log-Rank, $p = 0,064$) (Gráfico R25) ni al comparar el G3 frente al resto (HR 0,65; IC 95% 0,15 – 2,79. Log-Rank, $p = 0,547$) (Gráfico R26). No obstante, sí se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en los pacientes con lesiones metastásicas bien diferenciadas (G1) frente a los pacientes con lesiones moderada o pobremente diferenciadas (G2 y G3) (HR 0,41; IC 95% 0,19 – 0,90. Log-Rank, $p = 0,019$) (Gráfico R27).

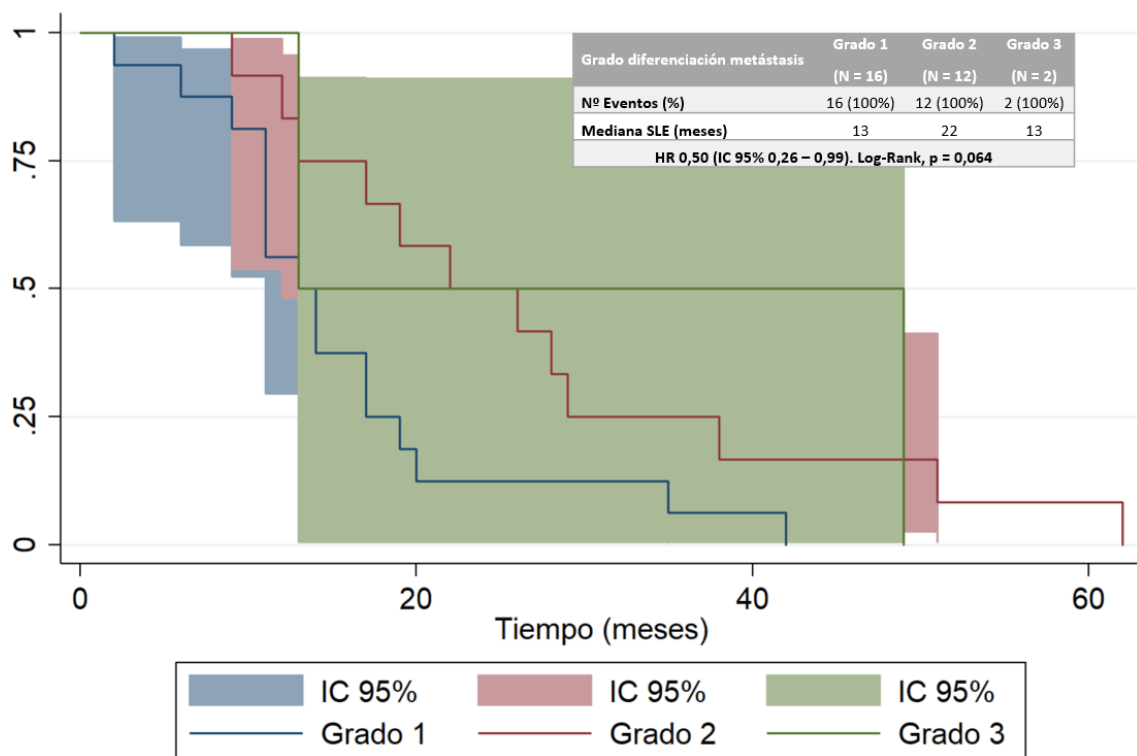


Gráfico R25 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación de la metástasis hepática (G1 vs. G2 vs. G3).

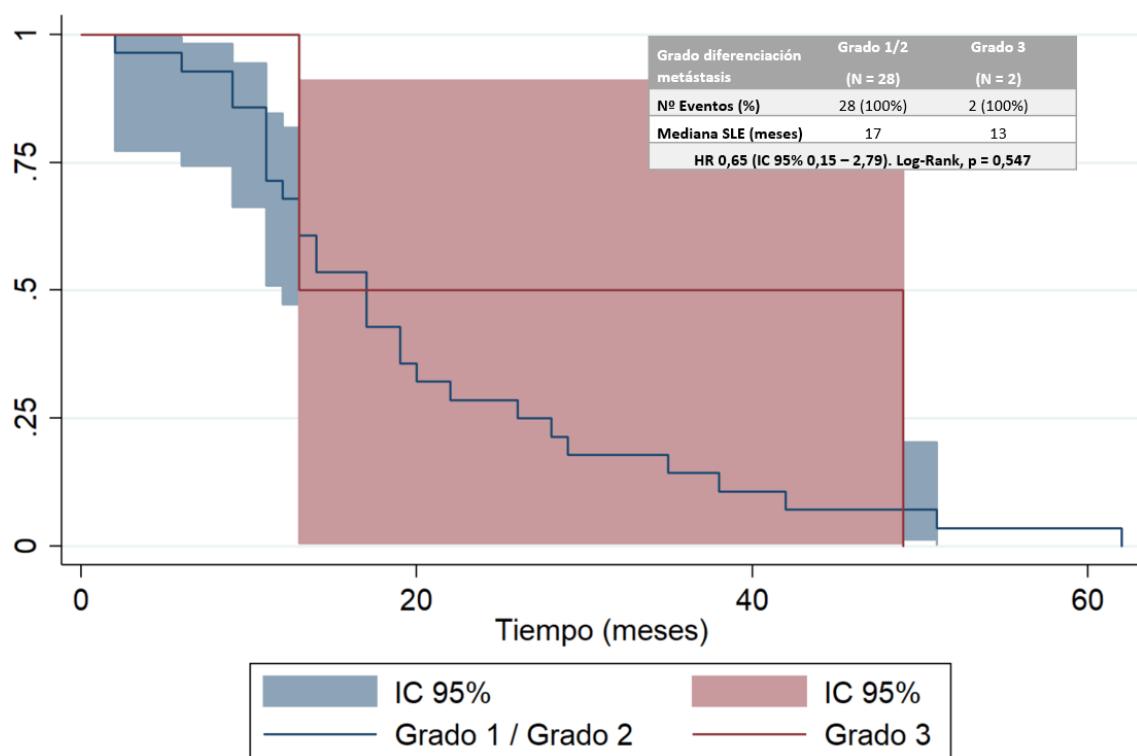


Gráfico R26 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación de la metástasis hepática (G1/2 vs. G3).

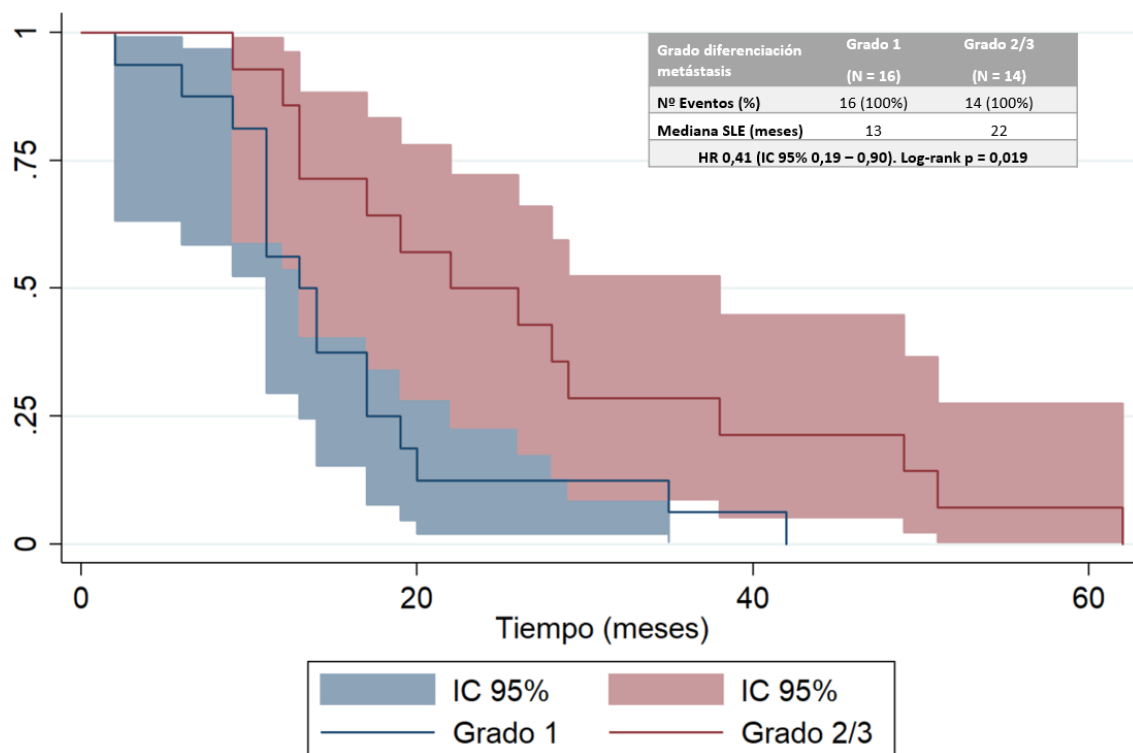


Gráfico R27 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación de la metástasis hepática (G1 vs. G2/3).

No se obtuvieron diferencias en términos de SLE al analizar el grado de diferenciación del tumor primario (G1 vs. G2 vs. G3) (HR 0,88; IC 95% 0,62 – 1,26. Log-Rank, $p = 0,735$) (Gráfico R28). Tampoco si se dicotomizaba la variable (G1/G2 vs. G3) (HR 0,89; IC 95% 0,41 – 1,97. Log-Rank, $p = 0,775$) (Gráfico R29).

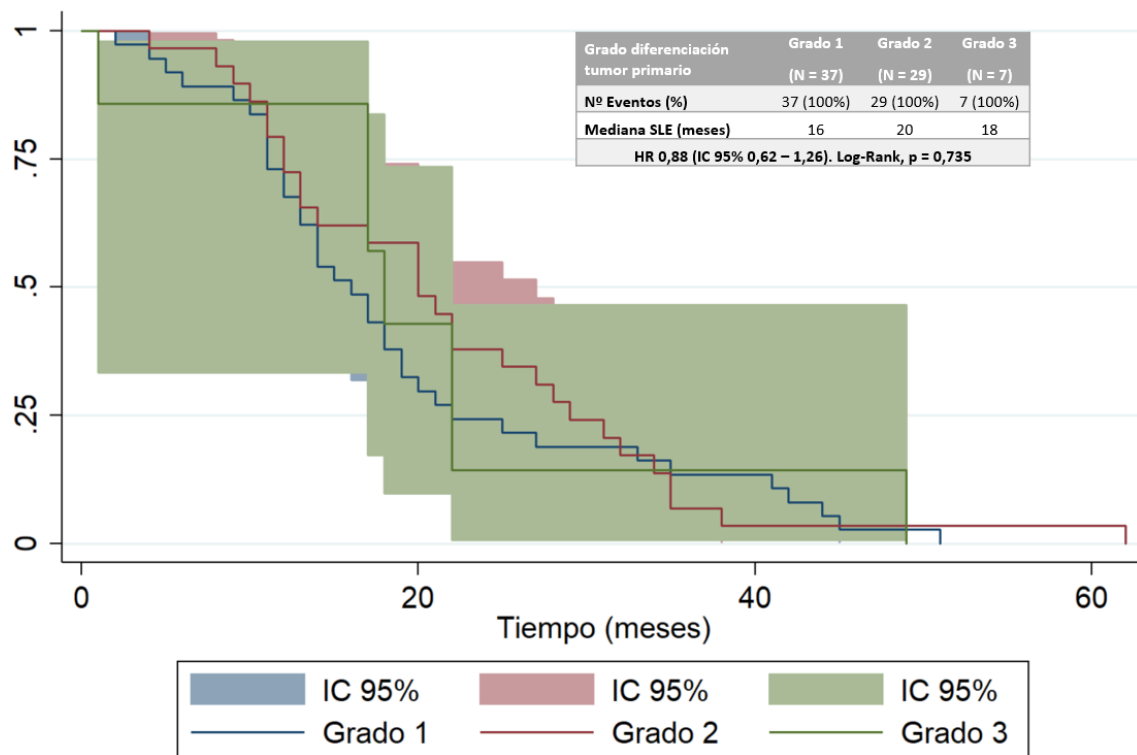


Gráfico R28 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación del tumor primario (G1 vs. G2 vs. G3).

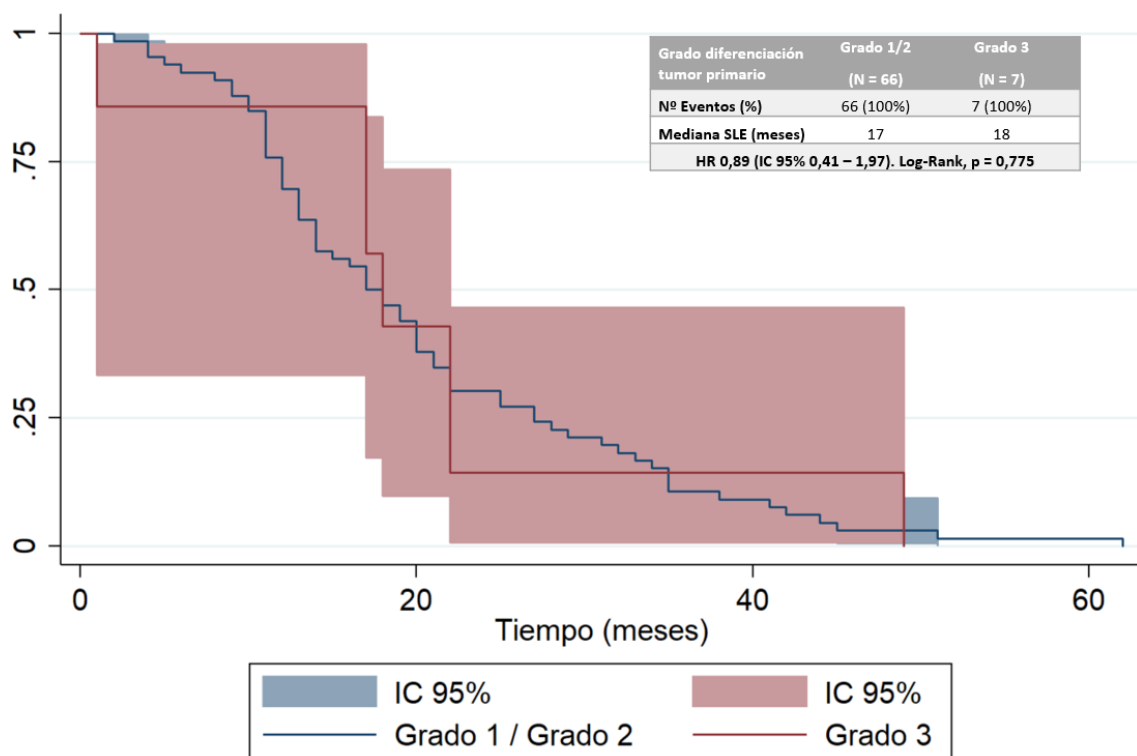


Gráfico R29 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de diferenciación del tumor primario (G1/2 vs. G3).

El grado de regresión en la pieza quirúrgica de metástasis hepática, según la escala revisada por Rubbia-Brandt (<3 vs. ≥3), no presentó diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (HR 1,54; IC 95% 0,81 – 2,93. Log-Rank, p = 0,164) (Gráfico R30). Tampoco cuando se compararon las respuestas patológicas completas frente al resto (HR 0,75; IC 95% 0,37 – 1,51. Log-Rank, p = 0,407) (Gráfico R31).

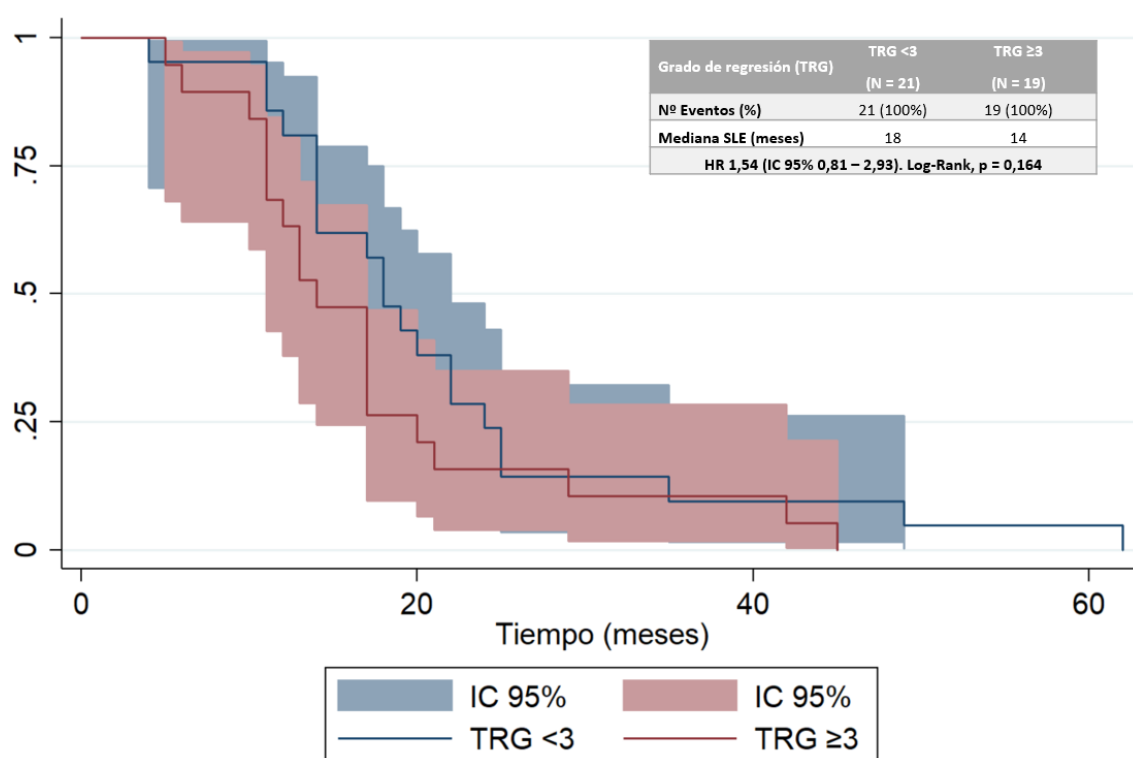


Gráfico R30 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de respuesta obtenida (TRG <3 vs. ≥3).

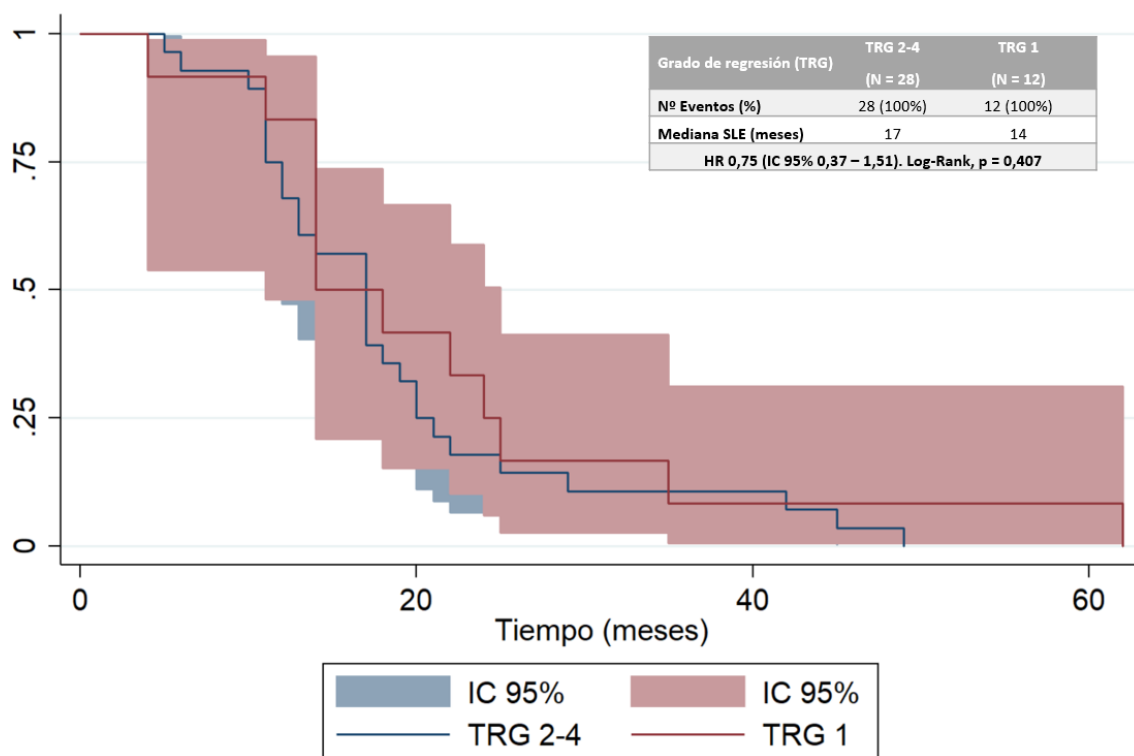


Gráfico R31 – Supervivencia libre de enfermedad según grado de respuesta obtenida (TRG 1 vs. TRG $\geq$ 1).

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE al considerar la presencia o no de margen quirúrgico afecto (HR 1,53; IC 95% 0,86 – 2,73. Log-Rank, $p = 0,137$) (Gráfico R32).

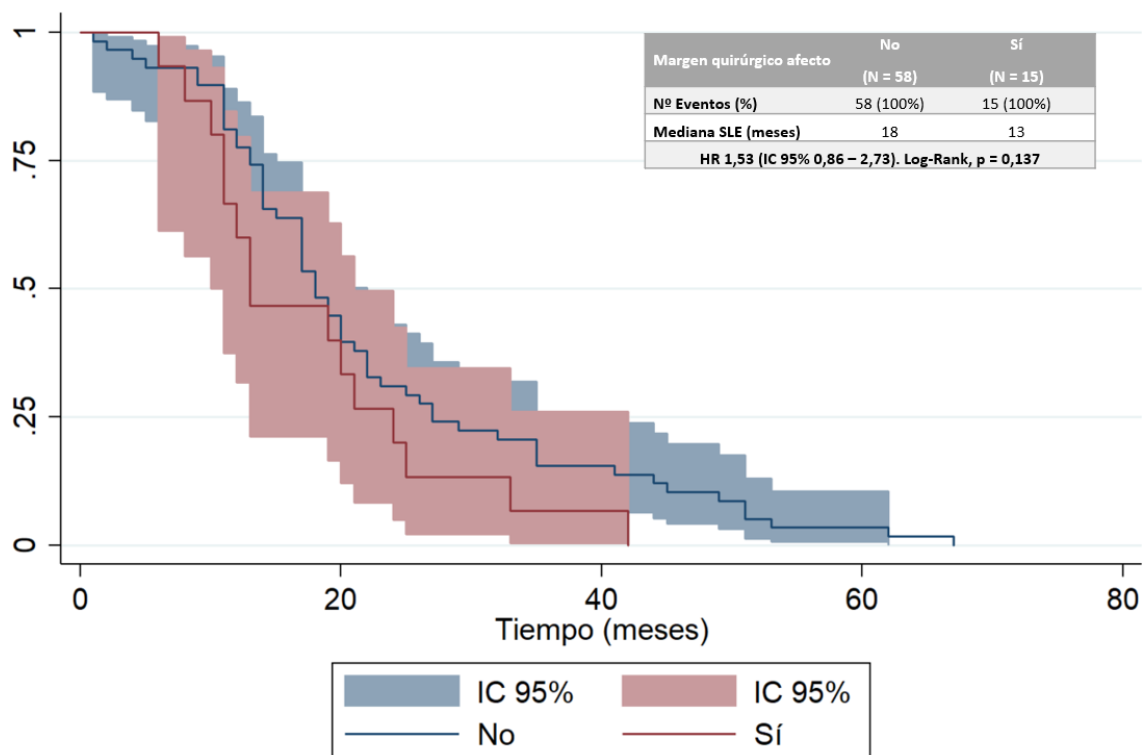


Gráfico R32 – Supervivencia libre de enfermedad según afectación del margen quirúrgico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE al estudiar el número de lesiones metastásicas identificadas en la pieza quirúrgica para los puntos de corte: <2 vs. ≥ 2 (HR 1,26; IC 95% 0,81 – 1,95. Log-Rank, $p = 0,286$) (Gráfico R33), <3 vs. ≥ 3 (HR 1,08; IC 95% 0,65 – 1,79. Log-Rank, $p = 0,774$) (Gráfico R34), <4 vs. ≥ 4 (HR 1,71; IC 95% 0,91 – 3,20. Log-Rank, $p = 0,081$) (Gráfico R35) o <5 vs. ≥ 5 (HR 1,27; IC 95% 0,55 – 2,94. Log-Rank, $p = 0,567$) (Gráfico R36).

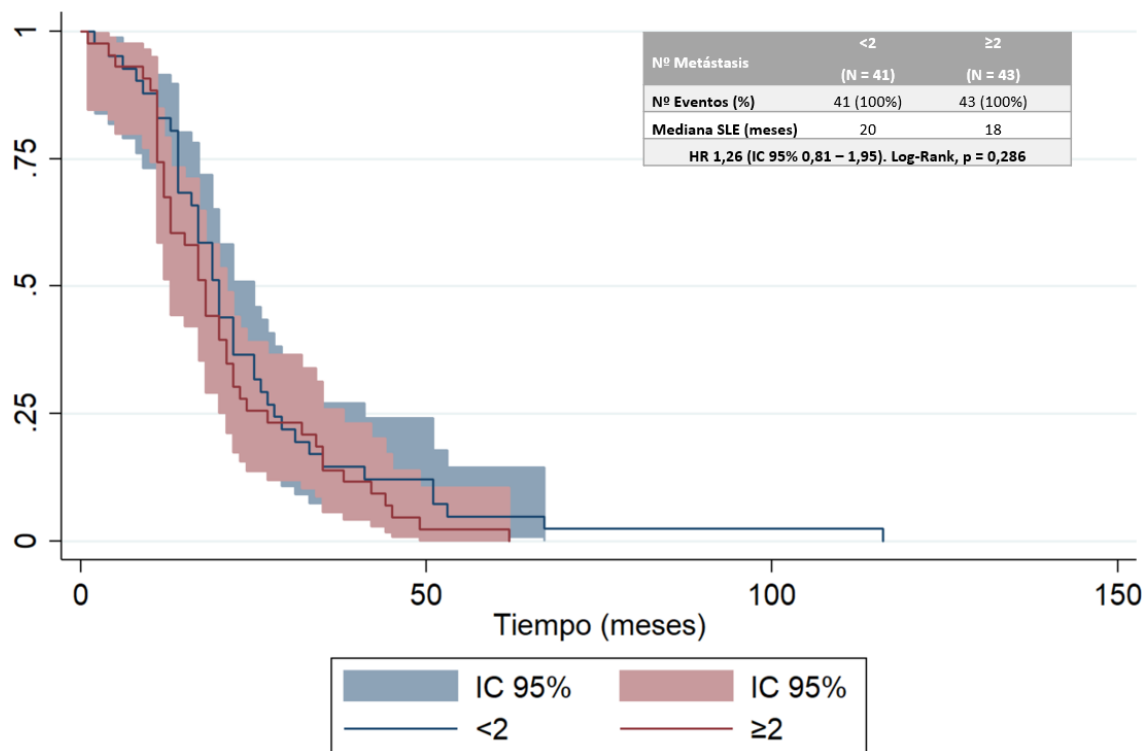


Gráfico R33 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (<2 vs. ≥2) (pieza quirúrgica).

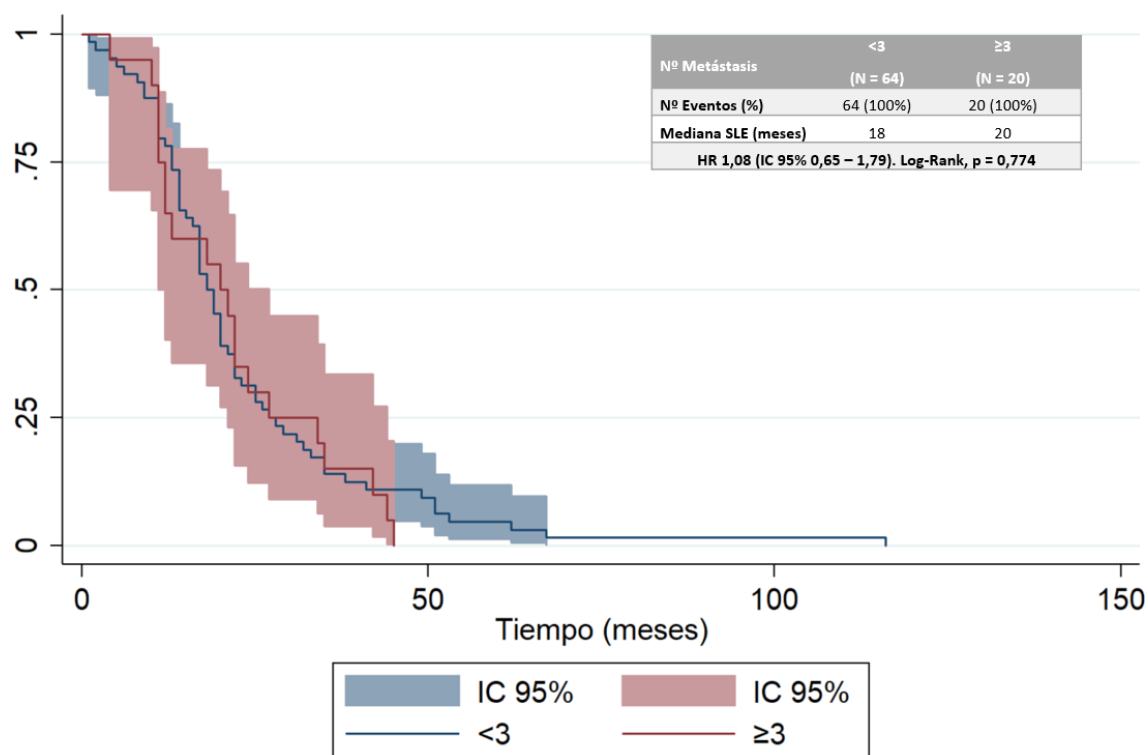


Gráfico R34 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (<3 vs. ≥3) (pieza quirúrgica).

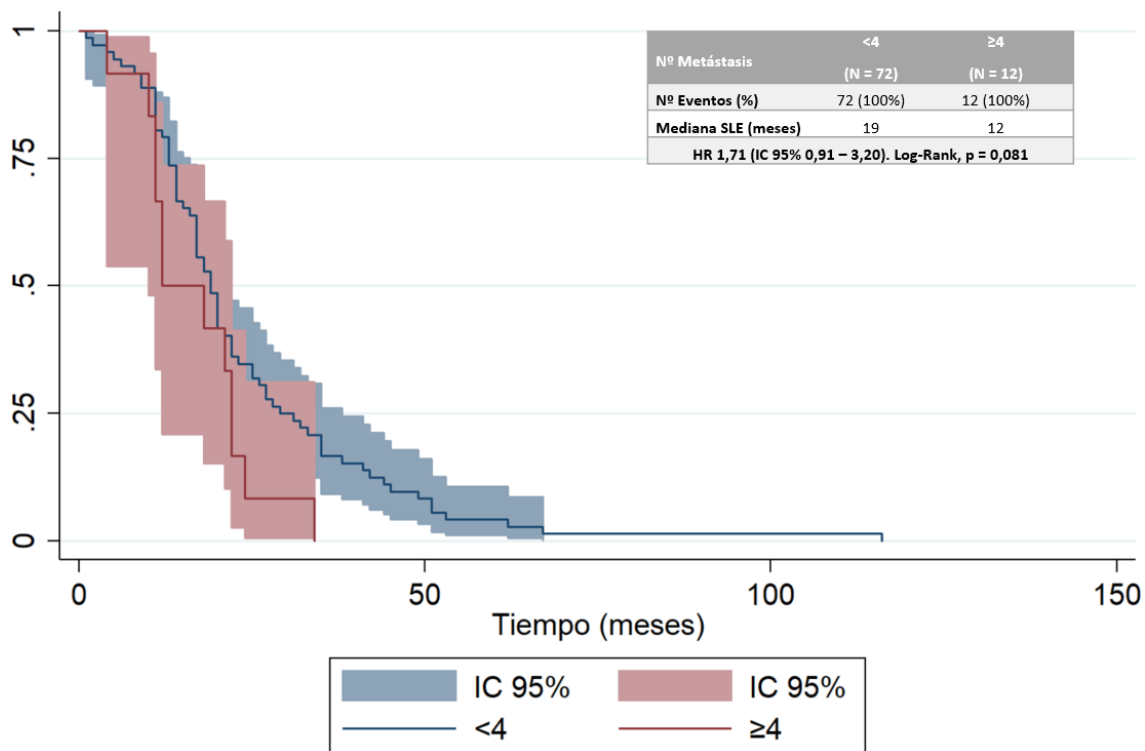


Gráfico R35 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (<4 vs. ≥4) (pieza quirúrgica).

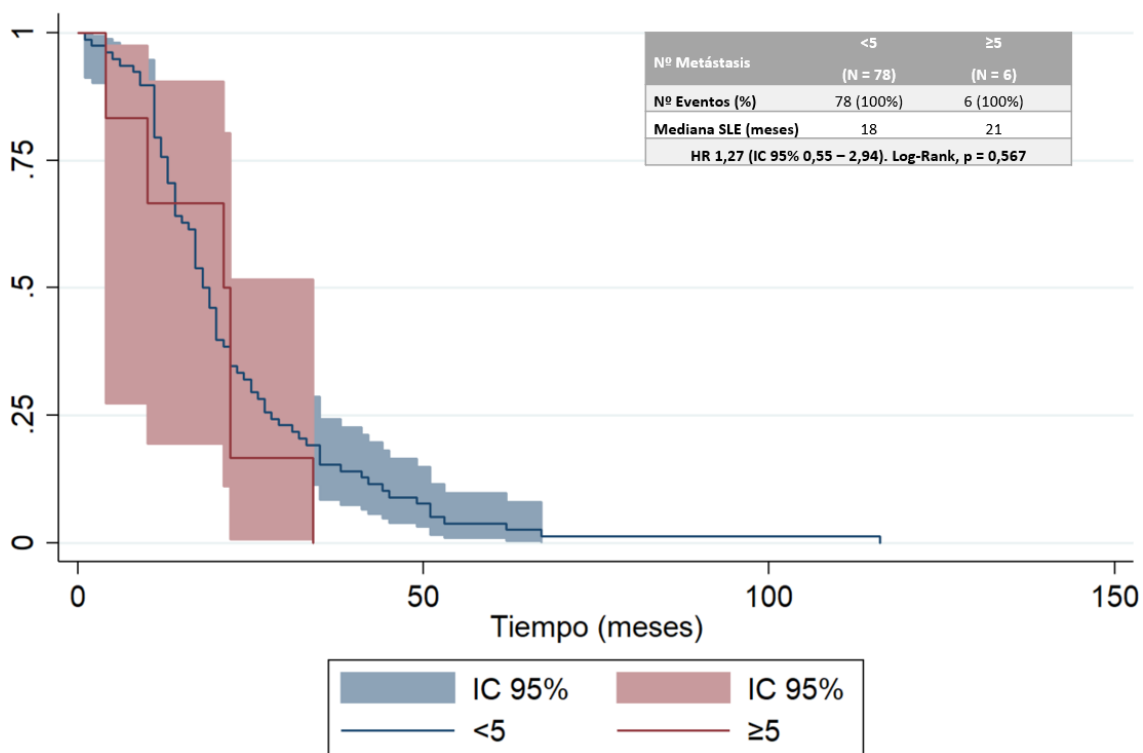


Gráfico R36 – Supervivencia libre de enfermedad según número de metástasis hepáticas (<5 vs. ≥5) (pieza quirúrgica).

Al analizar el diámetro máximo de la metástasis hepática de mayor tamaño resecada, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE para el punto de corte de 3 cm (<3 cm vs. ≥ 3 cm) (HR 0,40; IC 95% 0,16 – 1,01. Log-Rank, p = 0,039) (Gráfico R37) y de 5 cm (<5 cm vs. ≥ 5 cm) (HR 0,43; IC 95% 0,19 – 0,96. Log-Rank, p = 0,030) (Gráfico R38).

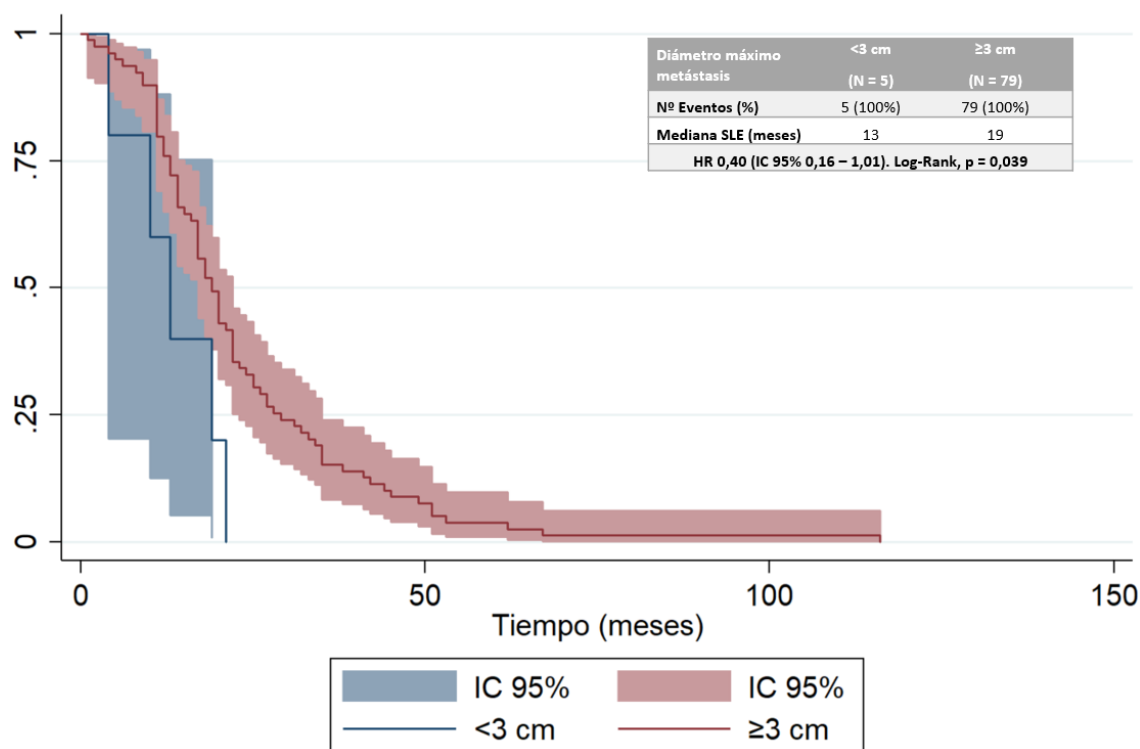


Gráfico R37 – Supervivencia libre de enfermedad según el diámetro máximo de la mayor metástasis (<3 vs. ≥ 3) (pieza quirúrgica).

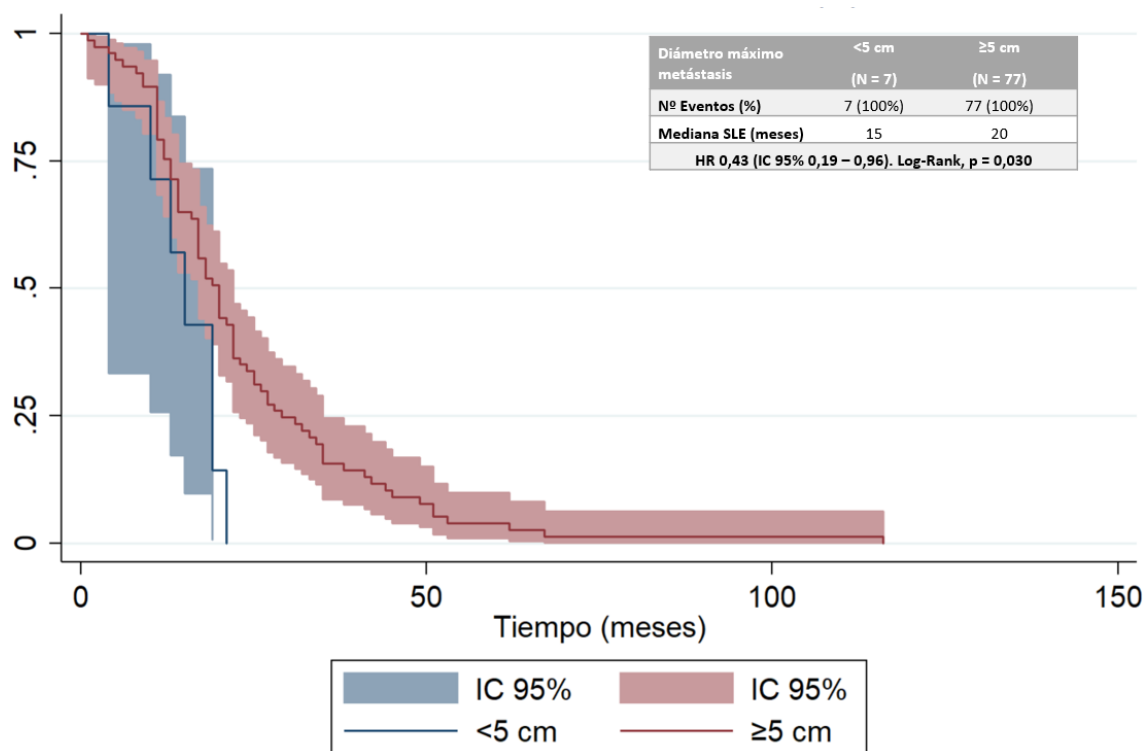
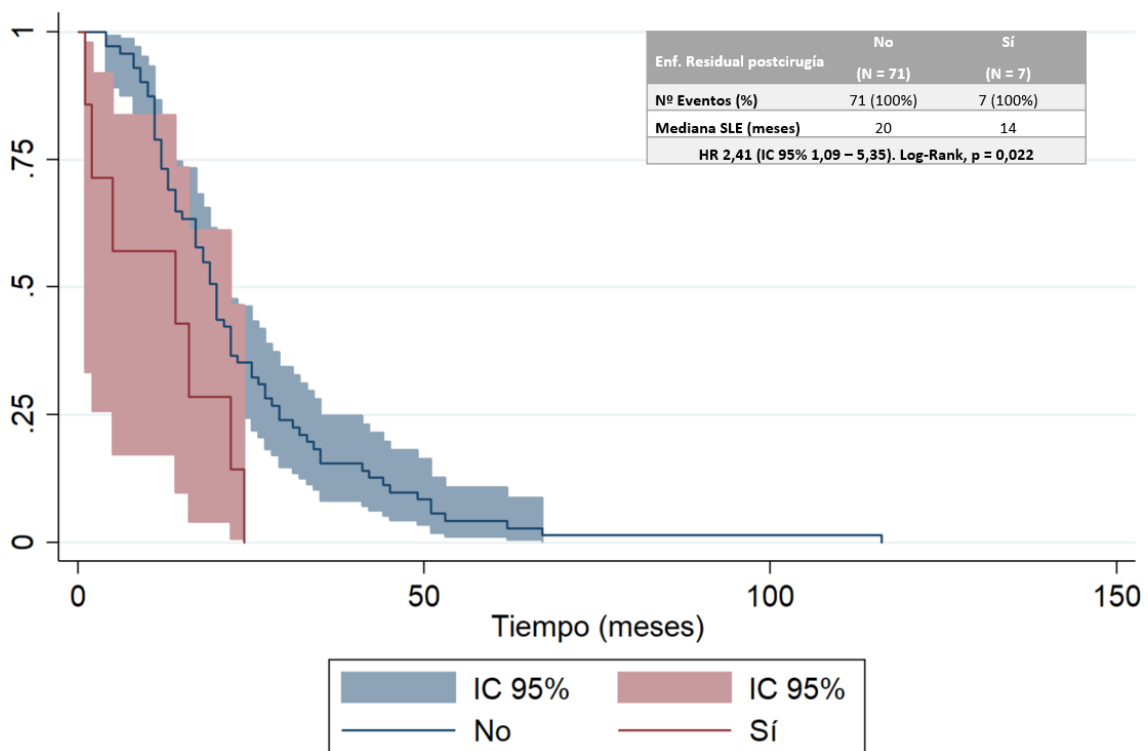
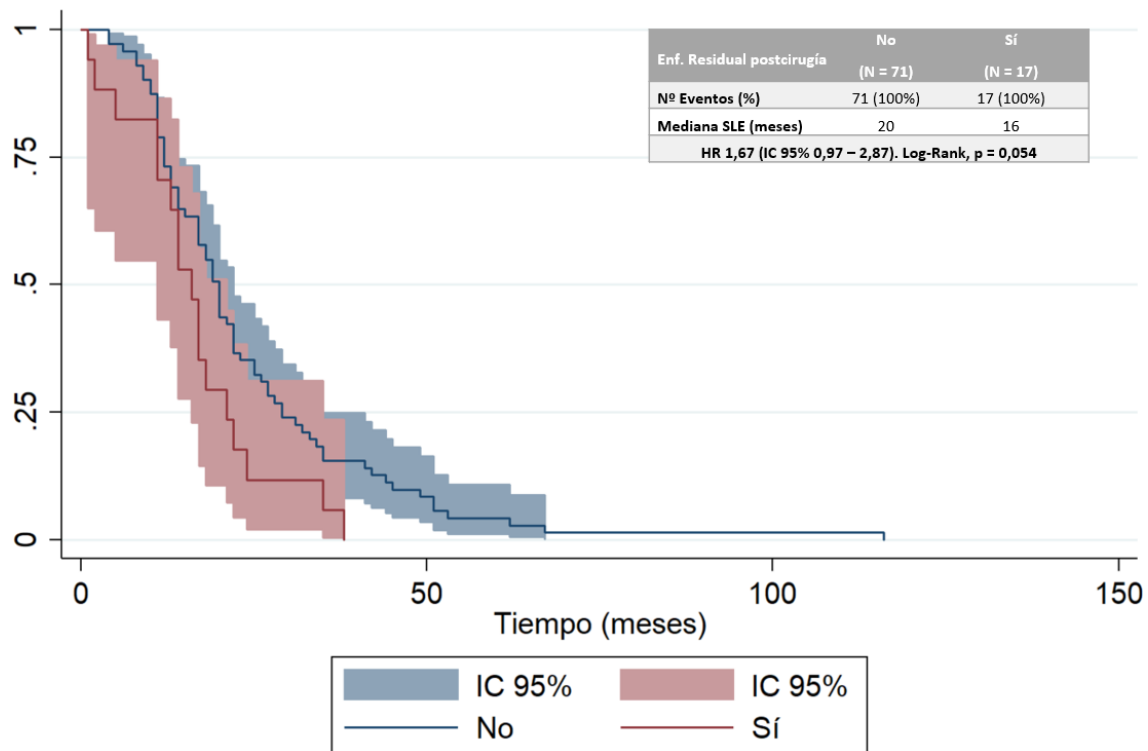


Gráfico R38 – Supervivencia libre de enfermedad según el diámetro máximo de la mayor metástasis (<5 vs. ≥5) (pieza quirúrgica).

La persistencia de enfermedad tras la cirugía no impactó de forma significativa en términos de SLE si se consideraba la existencia de tumor primario como persistencia de enfermedad (HR 1,67; IC 95% 0,97 – 2,87. Log-Rank, p = 0,054) (Gráfico R39). Si se excluían los casos en los que la persistencia de enfermedad se debía a la presencia del tumor primario si se alcanzaba la significación estadística (HR 2,41; IC 95% 1,09 – 5,35. Log-Rank, p = 0,022) (Gráfico R40).



5.2.1.1.3. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según factores terapéuticos.

5.2.1.1.3.1 Análisis de supervivencia libre de enfermedad según los pacientes que reciben tratamiento preoperatorio.

5.2.1.1.3.1.A. Análisis de supervivencia libre de enfermedad para el total de la población.

El uso de tratamiento preoperatorio no tuvo impacto en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 1,32; IC 95% 0,81 – 2,16. Log-Rank, p = 0,246) (Gráfico

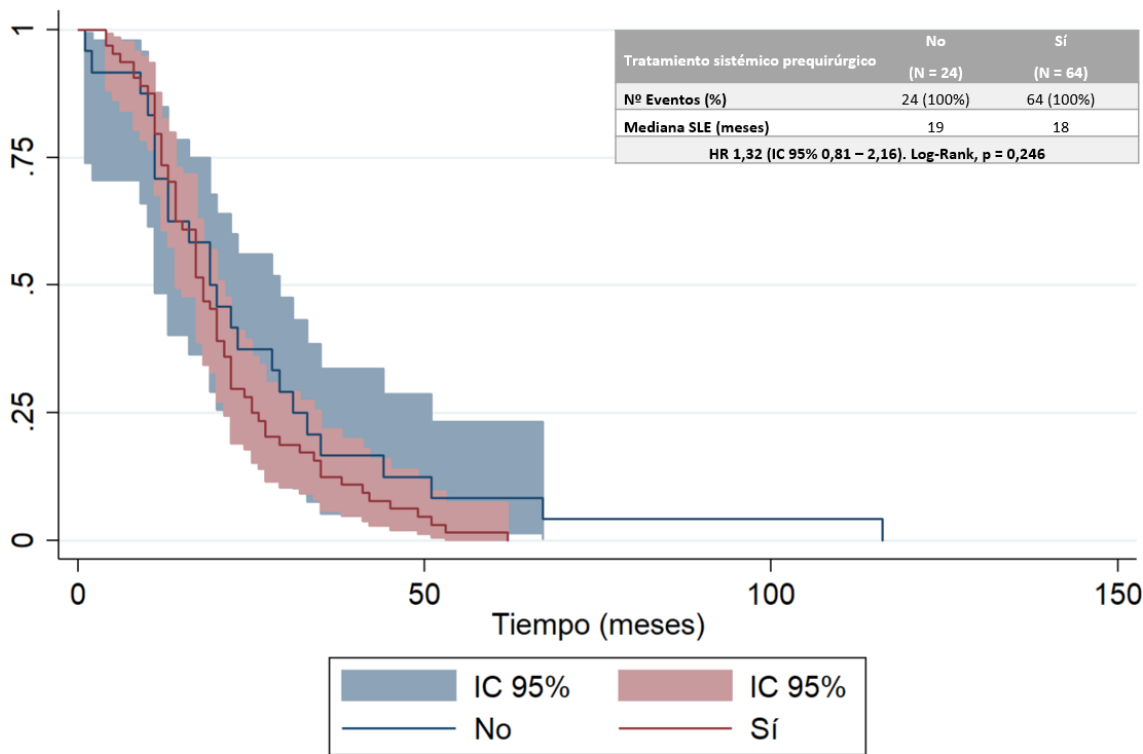


Gráfico R41 – Supervivencia libre de enfermedad según el uso de tratamiento sistémico preoperatorio.

R41).

No se observaron diferencias en términos de SLE en función de la intención de dicho tratamiento prequirúrgico (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) (HR 0,81; IC 95% 0,45 – 1,46. Log-Rank, $p = 0,463$) en el total de la población estudiada (metacrónica y sincrónica) (Gráfico R42).

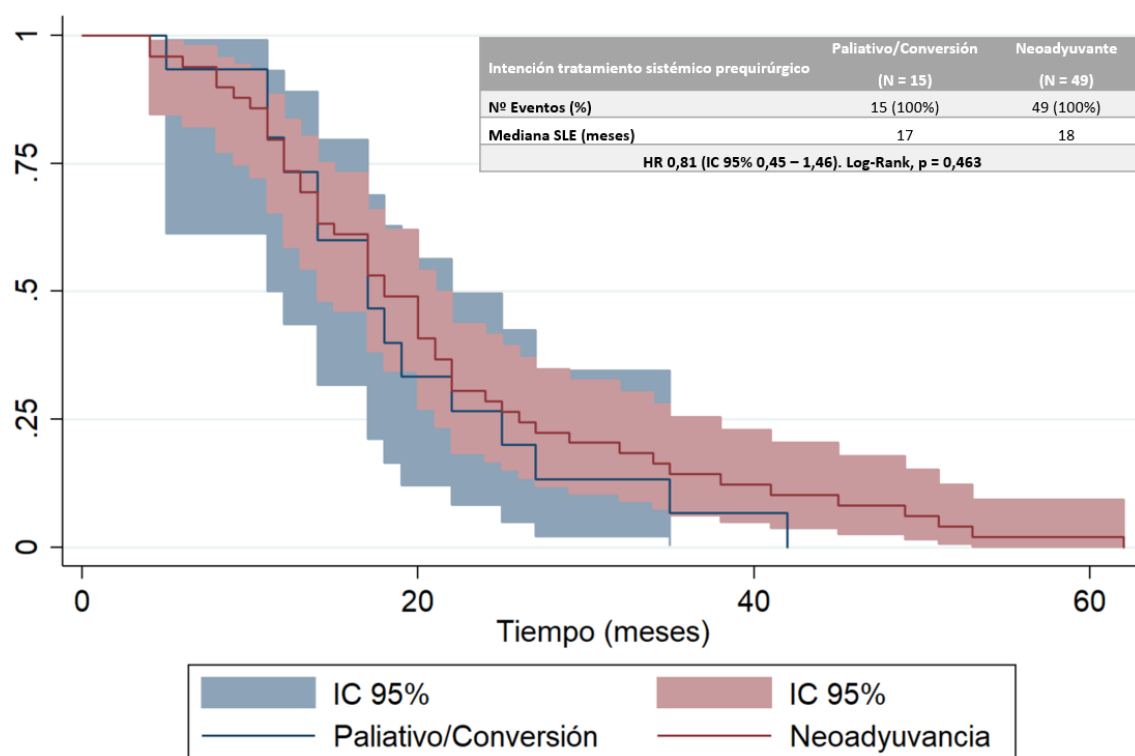


Gráfico R42 – Supervivencia libre de enfermedad según la indicación del tratamiento sistémico preoperatorio (paliativo/conversión vs. neoadyuvante).

5.2.2.1.3.1.B. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el momento de presentación.

No es posible analizar los resultados en SLE de la intención de tratamiento sistémico preoperatorio en los pacientes con presentación metacrónica de la enfermedad metastásica hepática por el limitado número de casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad al considerar la intención de tratamiento preoperatorio (paliativo/conversión vs neoadyuvante) en los casos de enfermedad sincrónica (HR 0,70; IC 95% 0,37 – 1,33. Log-Rank, p = 0,260) (Gráfico R43).

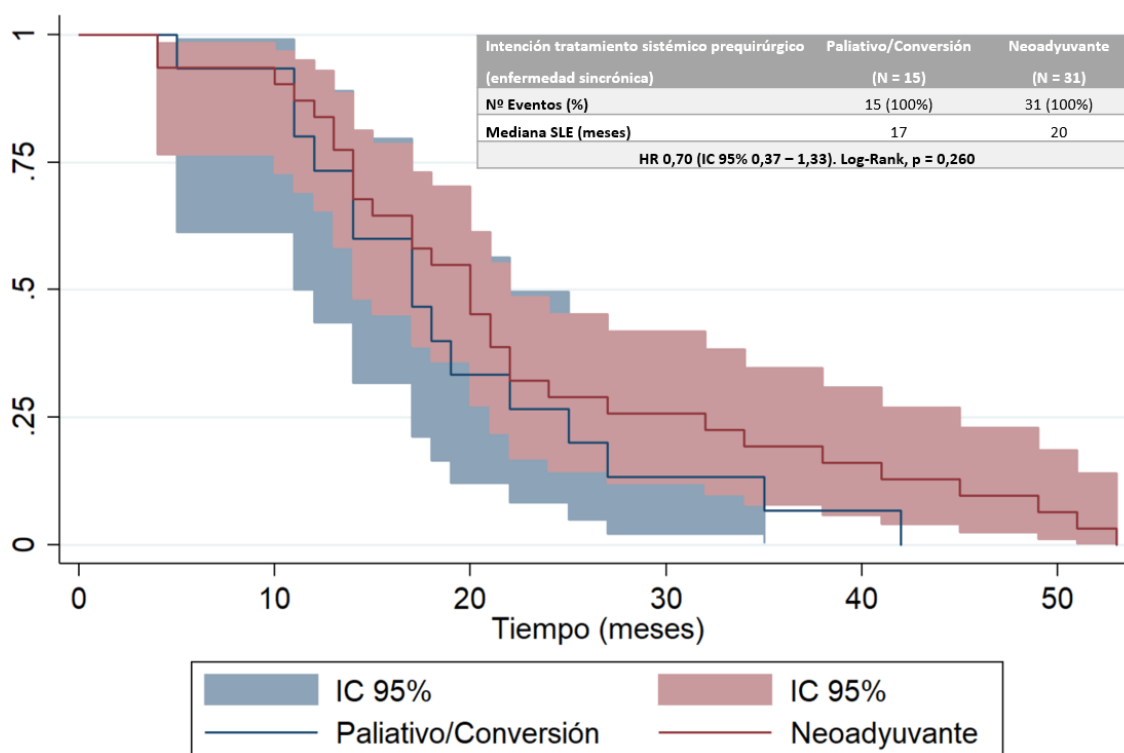


Gráfico R43 – Supervivencia libre de enfermedad según la indicación del tratamiento sistémico preoperatorio (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) en enfermedad sincrónica.

5.2.1.1.3.2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según la composición del tratamiento preoperatorio.

5.2.1.1.3.2.A. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el uso de terapia dirigida para el total de la población.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento sistémico preoperatorio, independientemente de la intención y de la forma de presentación, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SLE entre aquellos que recibieron un esquema en combinación con terapia dirigida (*antiVEGF*, *antiEGFR*) y aquellos que no recibieron terapia dirigida (HR 1,10; IC 95% 0,64 – 1,87. Log-Rank, $p = 0,728$) (Gráfico R44).

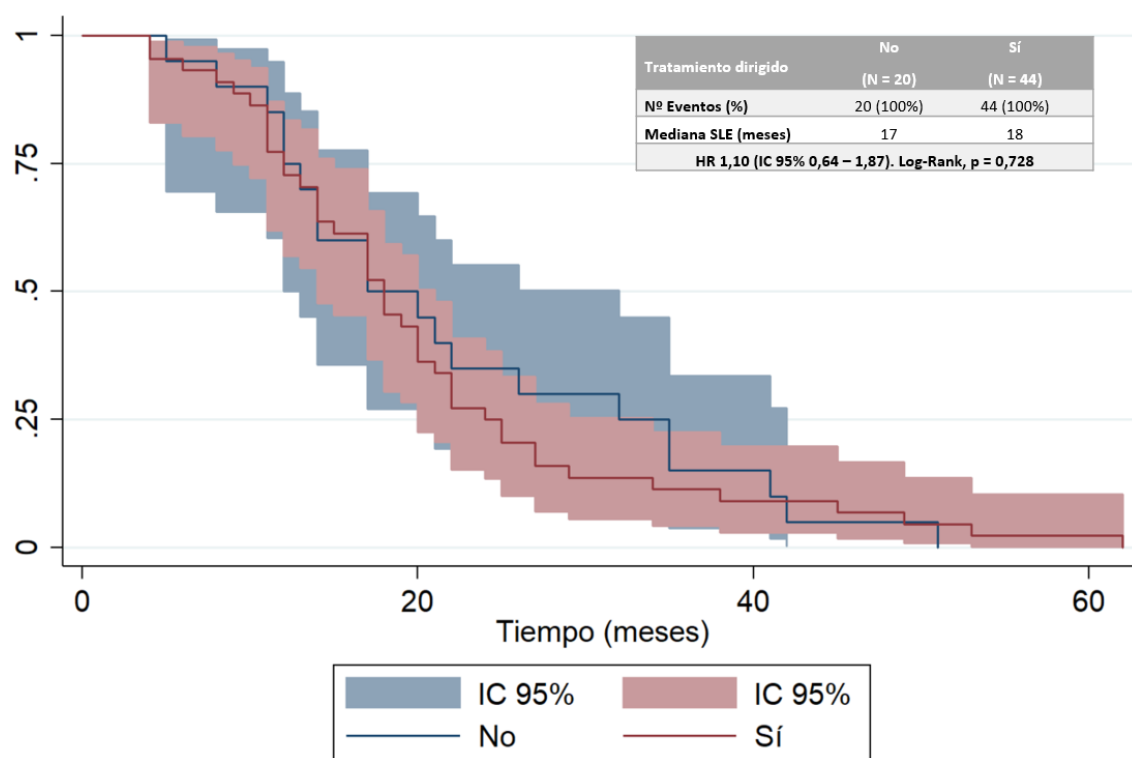


Gráfico R44 – Supervivencia libre de enfermedad según el uso de terapia dirigida.

El uso de terapia dirigida con *antiVEGF* frente a *antiEGFR* no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (HR 1,10; IC 95% 0,60 – 2,03. Log-Rank, $p = 0,746$) (Gráfico R45).

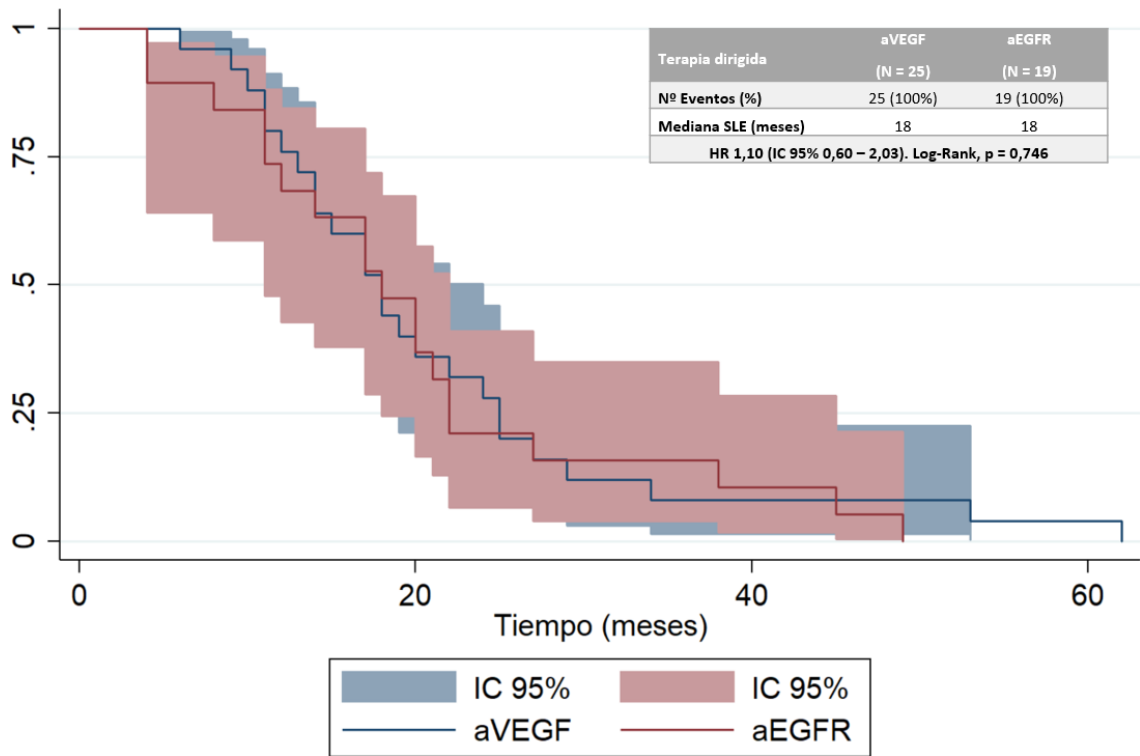


Gráfico R45 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de terapia dirigida.

5.2.2.1.3.2.B. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según lateralidad el uso de terapia dirigida y la lateralidad del tumor primario.

Tras la exclusión de los pacientes con colon derecho, no se observaron diferencias en términos de SLE entre el uso de *antiVEGF* y *antiEGFR* (HR 1,10; IC 95% 0,55 – 2,26. Log-Rank, $p = 0,756$) (Gráfico R46).

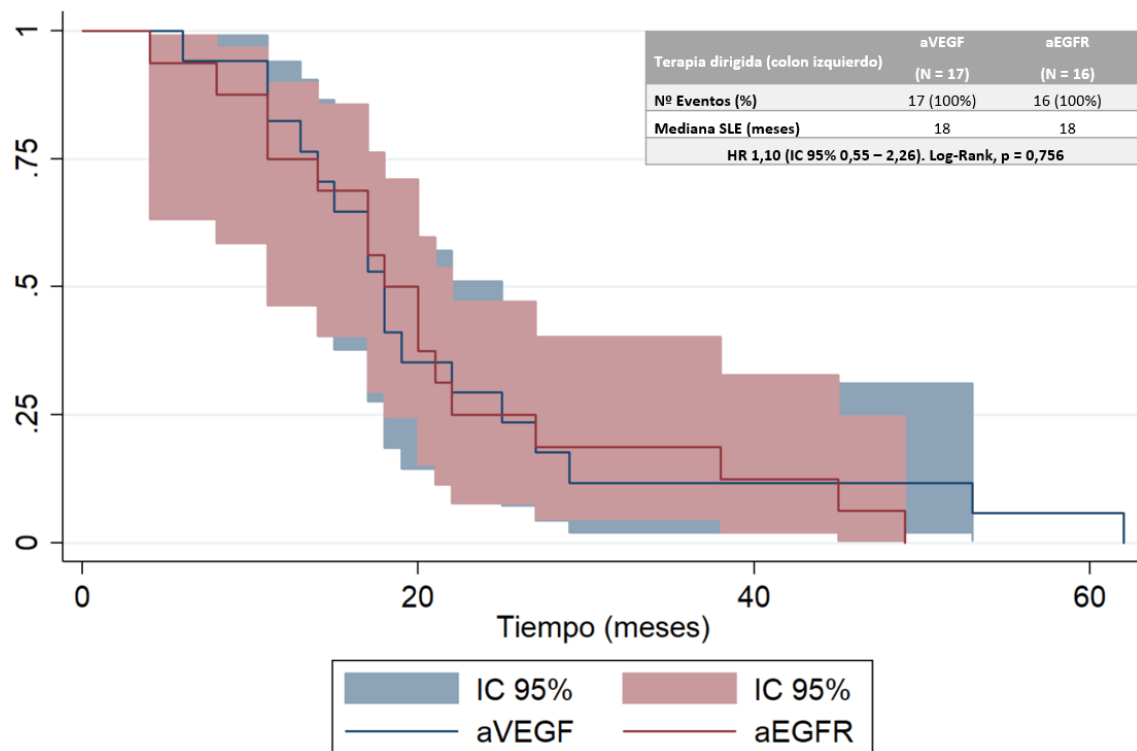


Gráfico R46 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de terapia dirigida (colon izquierdo).

5.2.2.1.3.2.C. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el uso de oxaliplatino o irinotecan.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE al analizar el uso de oxaliplatino o irinotecan independientemente de la terapia utilizada o la lateralidad de tumor primario (HR 0,87; IC 95% 0,51 – 1,47. Log-Rank, $p = 0,592$) (Gráfico R47).

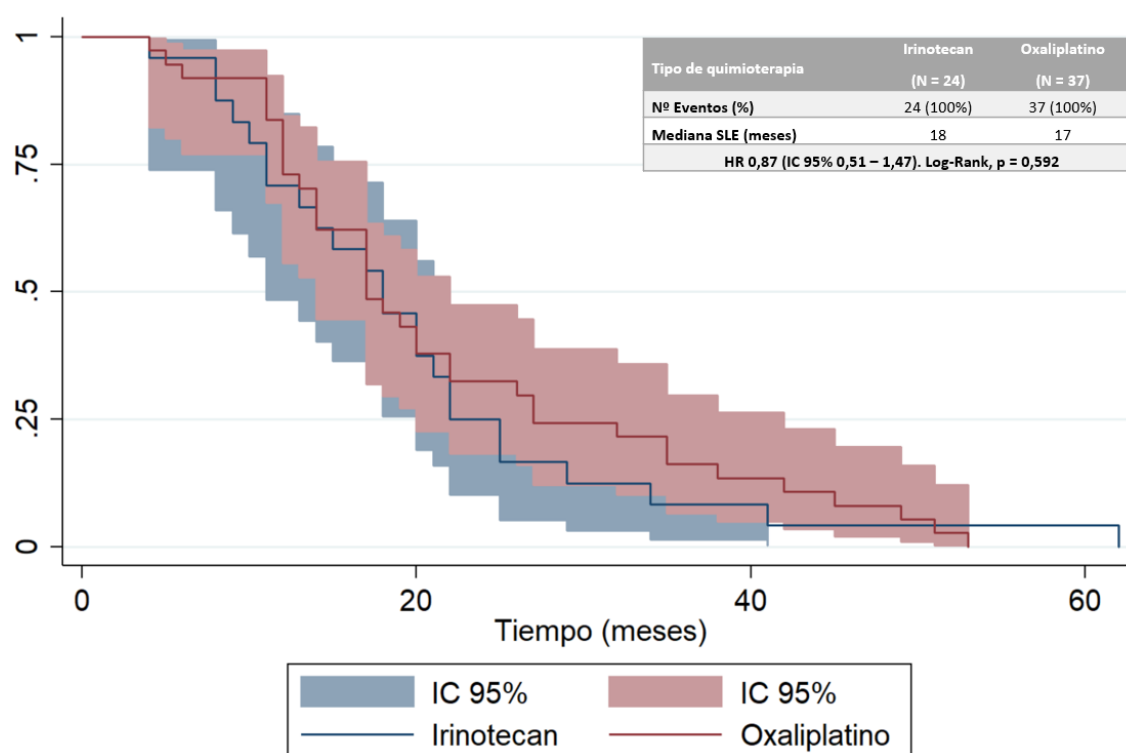


Gráfico R47 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de quimioterapia utilizada.

En los casos en los que el *antiVEGF* fue la terapia dirigida de elección, no se observaron diferencias si la quimioterapia de combinación empleada era oxaliplatino o irinotecan (HR 0,71; IC 95% 0,30 – 1,67. Log-Rank, $p = 0,418$) (Gráfico R48).

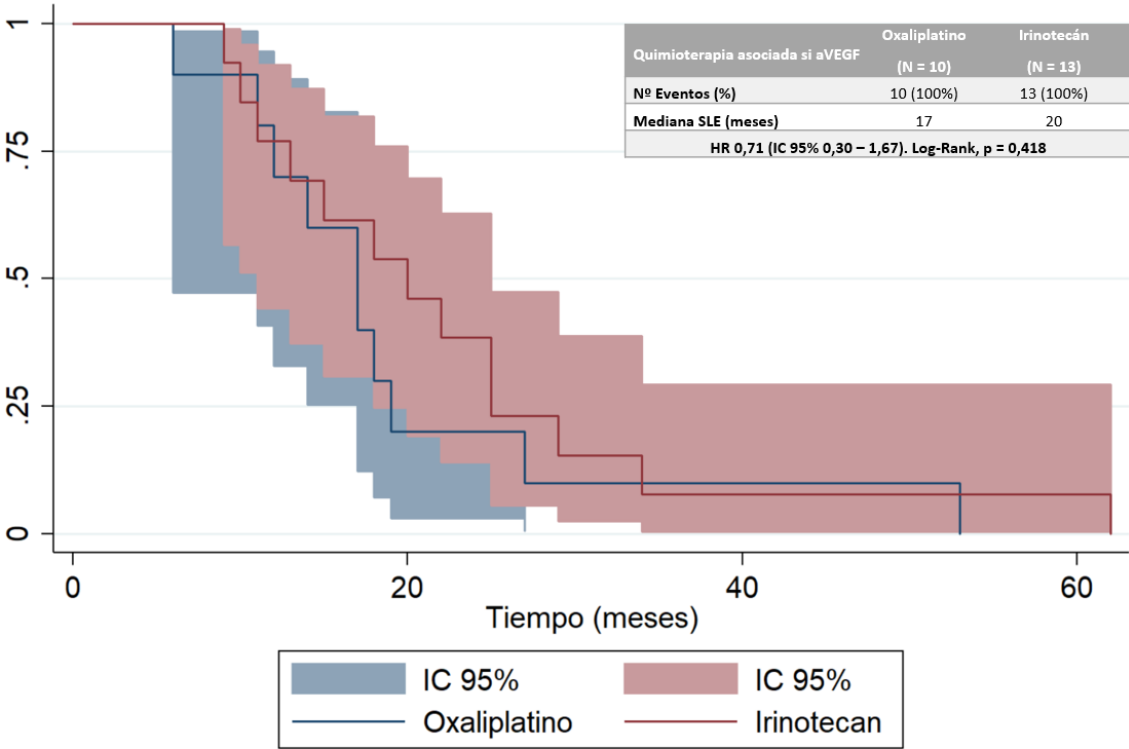


Gráfico R48 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de quimioterapia utilizada si *antiVEGF*.

Por el contrario, el uso de oxaliplatino, frente a irinotecan, mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE al analizar su combinación con terapia frente a *EGFR* (HR 4,12; IC 95% 1,08 – 15,6. Log-Rank, $p = 0,022$) (Gráfico R49).

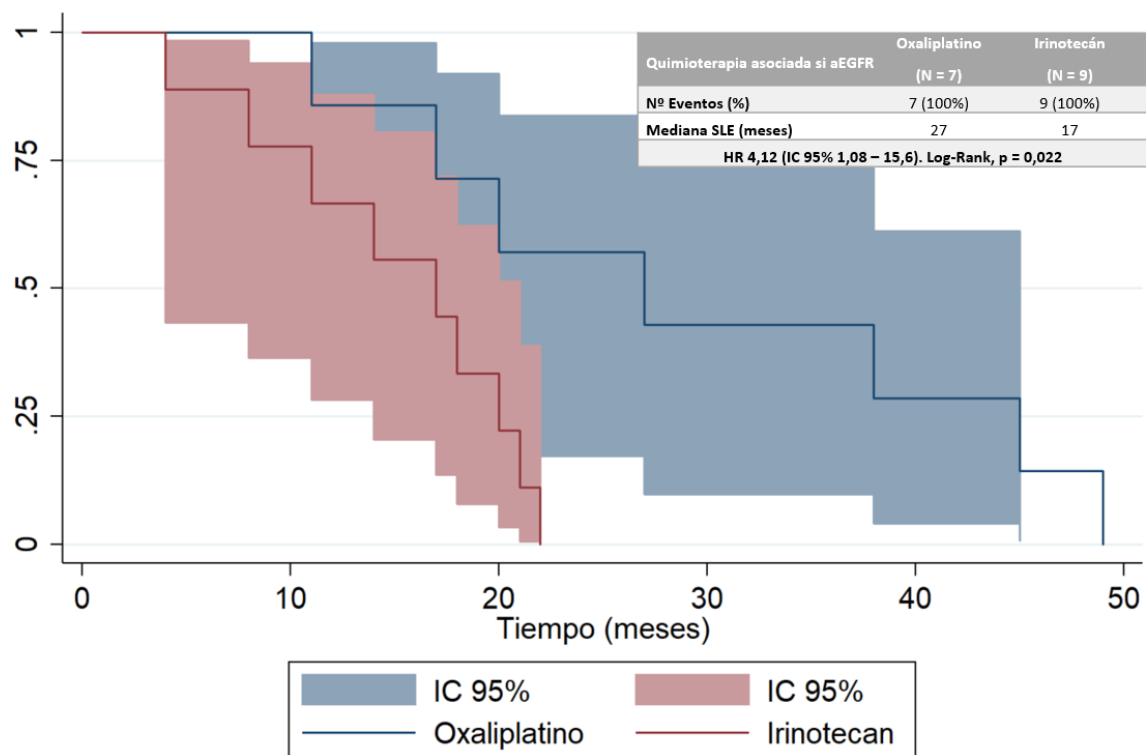


Gráfico R49 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de quimioterapia utilizada si *antiEGFR*.

5.2.1.1.3.3. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el grado de respuesta por imagen.

No se observaron diferencias en SLE al comparar el grado de respuesta tumoral obtenida por RECIST 1.1., considerando respuesta completa, parcial o enfermedad estable (HR 0,91; IC 95% 0,49 – 1,69. Log-Rank, $p = 0,064$) (Gráfico R50).

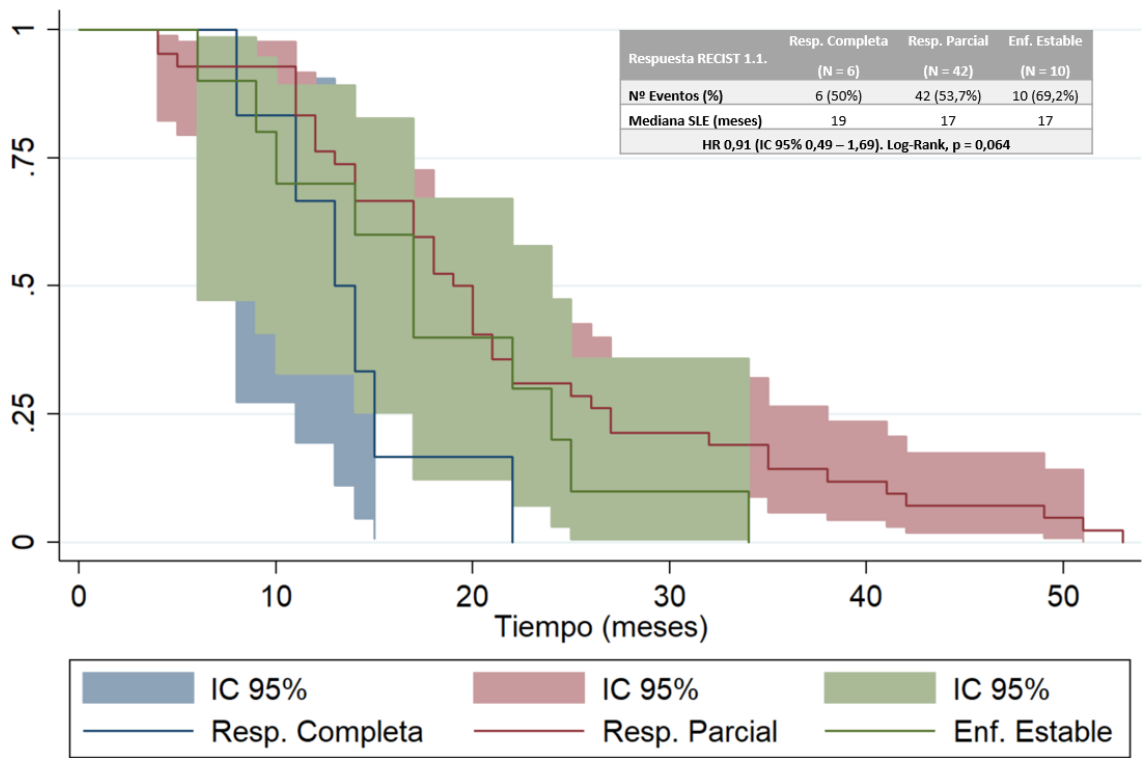


Gráfico R50 – Supervivencia libre de enfermedad según la respuesta obtenida por imagen.

El análisis de SLE entre los pacientes en los que se observó una respuesta de enfermedad (completa o parcial) frente a aquellos que presentaron una estabilización de esta, no alcanzó la significación estadística (HR 0,74; IC 95% 0,37 – 1,47. Log-Rank, p = 0,367) (Gráfico R51).

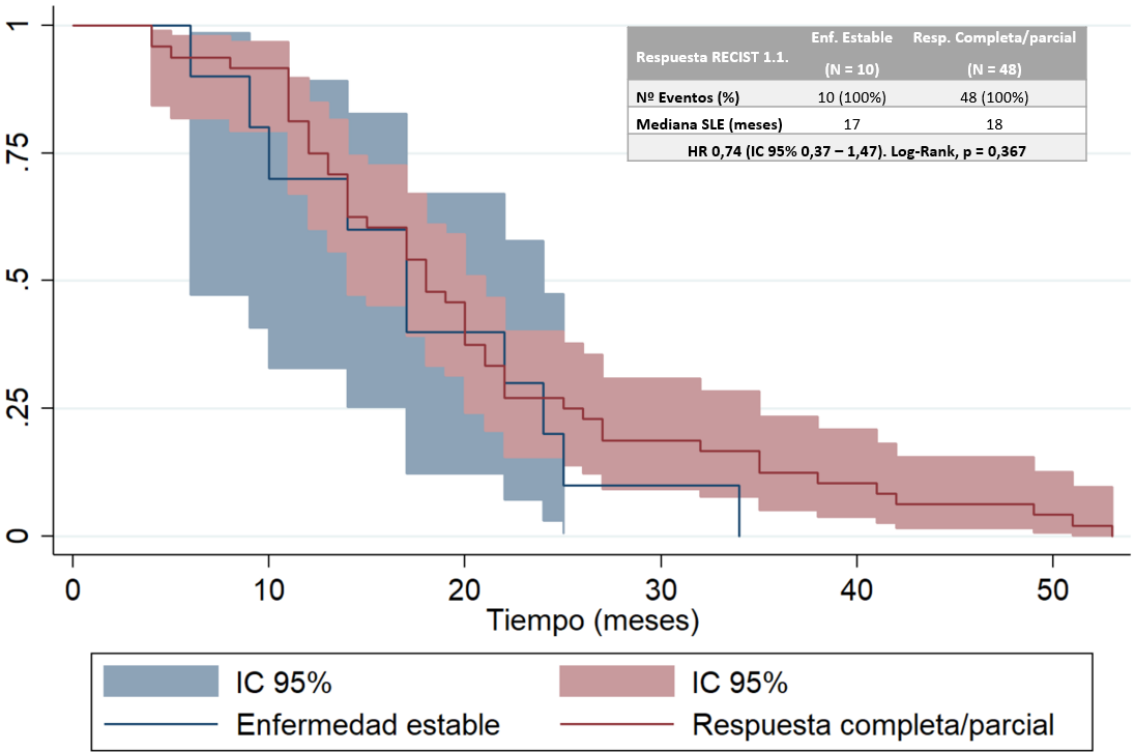


Gráfico R51 – Supervivencia libre de enfermedad según la respuesta obtenida por imagen (enfermedad estable vs. respuesta completa/parcial).

Al comparar la SLE en función de la respuesta obtenida por imagen en los pacientes con respuesta completa frente a los que presentaron respuesta parcial o estabilización de enfermedad se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de aquellos que habían presentado una respuesta parcial o estabilización de la enfermedad (HR 0,42; IC 95% 0,18 – 1,02. Log-Rank, p = 0,040) (Gráfico R52).

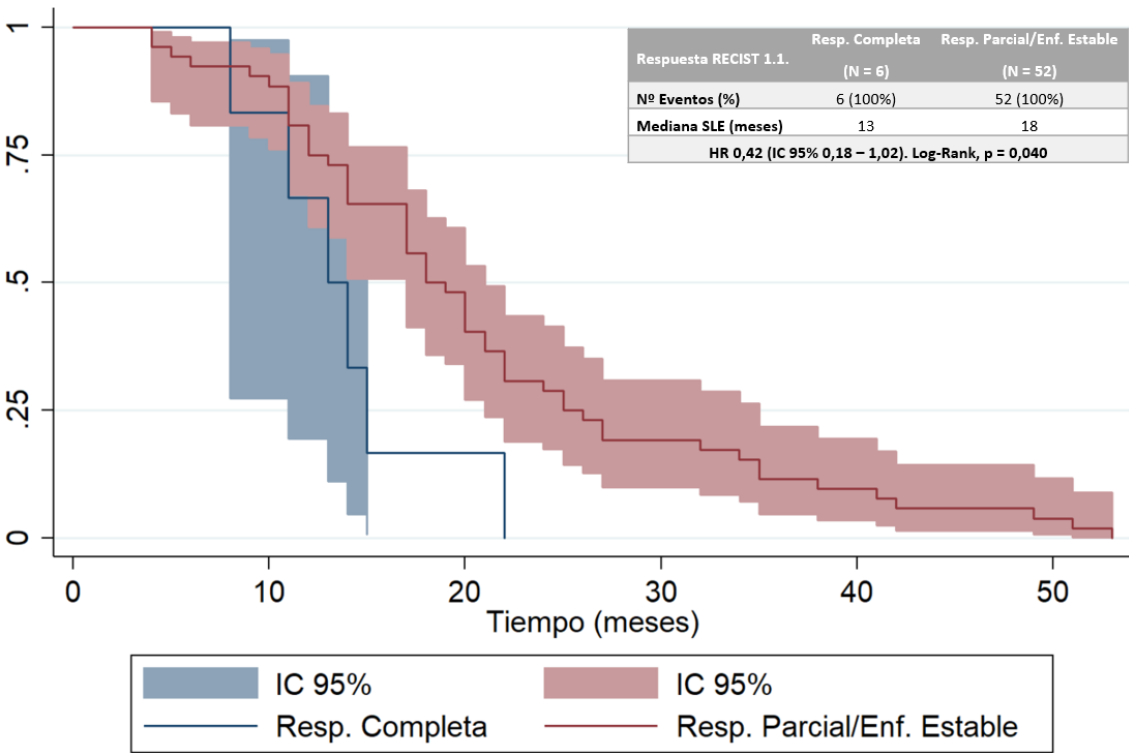


Gráfico R52 – Supervivencia libre de enfermedad según la respuesta obtenida por imagen (respuesta completa vs. enfermedad estable/respuesta parcial).

5.2.1.1.3.4. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el perfil de recaída.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE si la recaída se presentaba de forma monotópica o politópica (HR 0,89; IC 95% 0,50 – 1,55. Log-Rank, $p = 0,662$) (Gráfico R53).

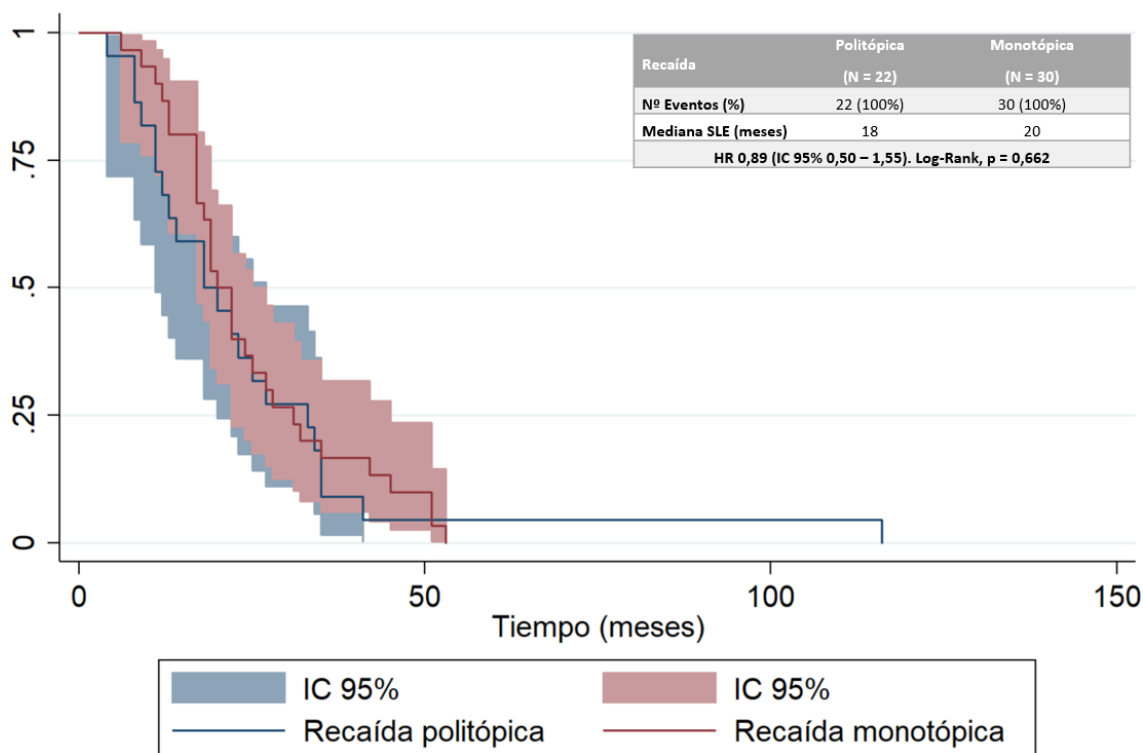


Gráfico R53 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída (monotópica vs. politópica).

En los casos de recaída monotópica, la localización hepática de la recaída no impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SLE en comparación con la localización extrahepática (HR 0,76; IC 95% 0,46 – 1,25. Log-Rank, $p = 0,269$) (Gráfico R54).

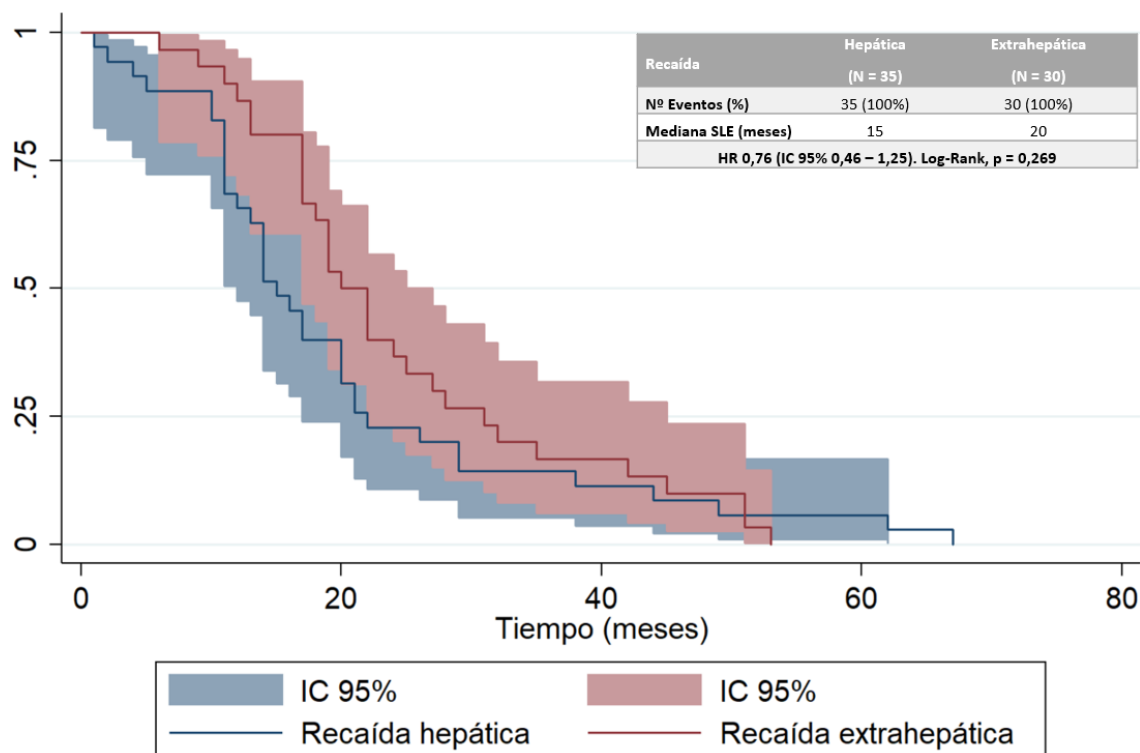


Gráfico R54 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída (hepática vs. extrahepática).

De la misma forma, tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE si la recaída monotópica se produjo en localización pulmonar (frente a extrapulmonar) (HR 1,43; IC 95% 0,83 – 2,46. Log-Rank, p = 0,186) (Gráfico R55) ni peritoneal (frente a extraperitoneal) (HR 0,64; IC 95% 0,29 – 1,46. Log-Rank, p = 0,273) (Gráfico R56). La presencia de recaída ganglionar frente a las recaídas monotópicas extraganglionares no pudo ser evaluada por el limitado número de casos.

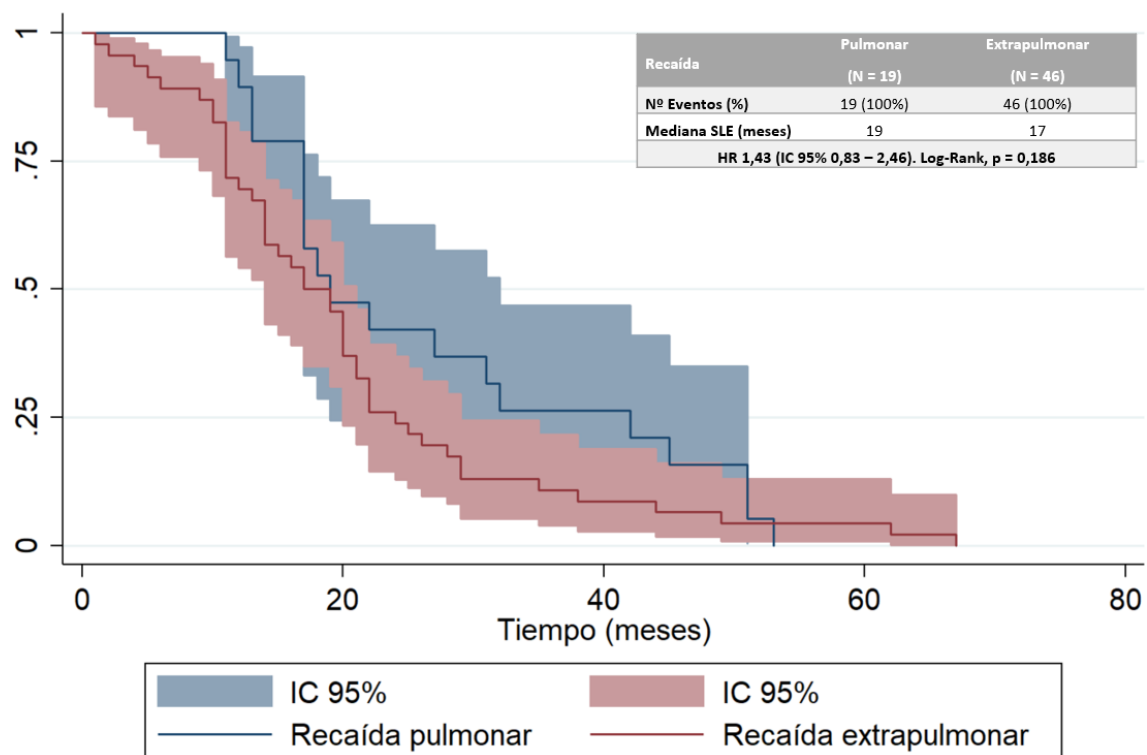


Gráfico R55 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída (pulmonar vs. extrapulmonar).

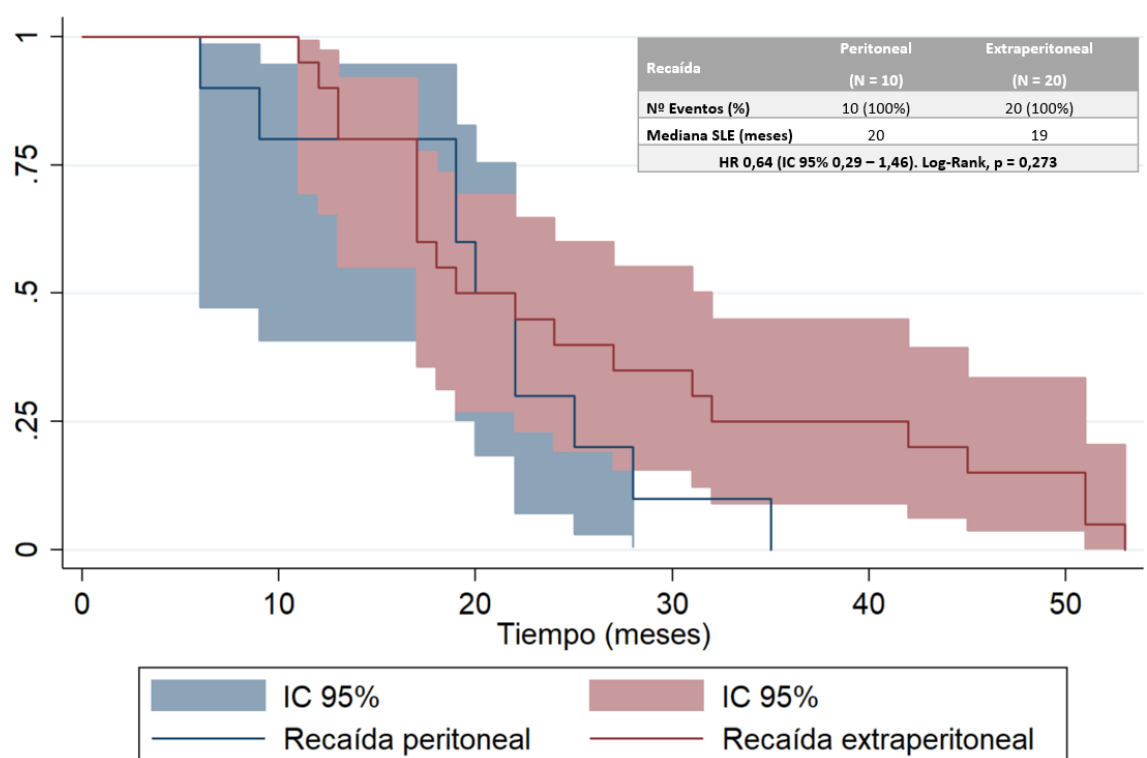


Gráfico R56 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída (peritoneal vs. extraperitoneal).

5.2.1.1.3.4.A. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento a la recaída.

Entre los pacientes que presentaron una recaída, el tratamiento de esta no impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SLE frente a no realizar tratamiento (HR 2,79; IC 95% 1,07 – 7,30. Log-Rank, $p = 0,030$; Wilcoxon, $p = 0,611$) (Gráfico R57).

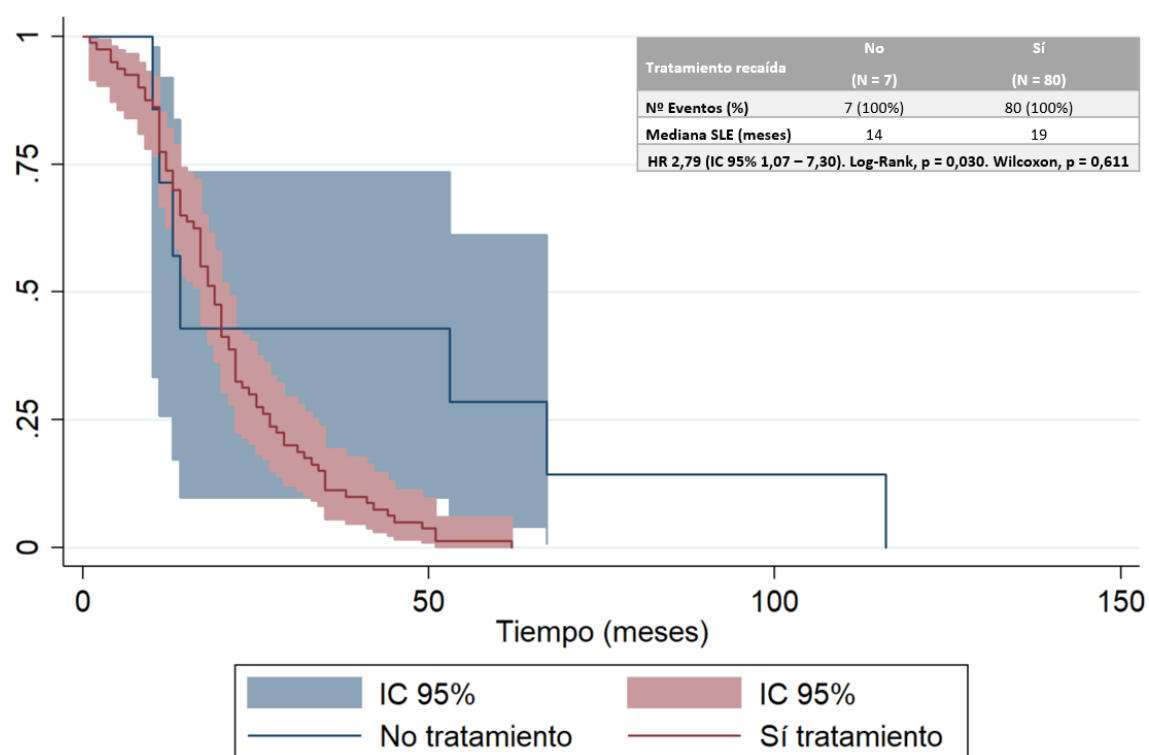


Gráfico R57 – Supervivencia libre de enfermedad según el tratamiento a la recaída (sí vs. no).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE cuando se comparó los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico exclusivo por una recaída frente a los que habían recibido algún tipo de tratamiento local (cirugía, radioterapia estereotáxica, radiofrecuencia, o sus combinaciones con tratamiento sistémico) (HR 0,91; IC 95% 0,58 – 1,42. Log-Rank, $p = 0,655$) (Gráfico R58).

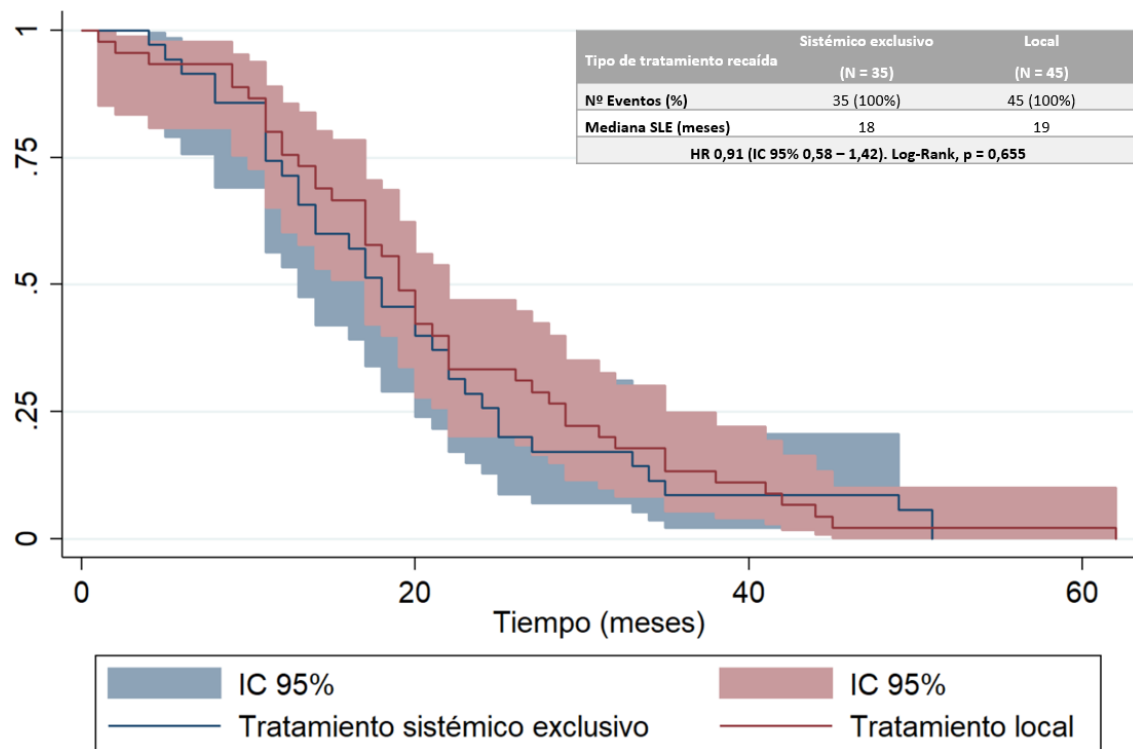


Gráfico R58 – Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de tratamiento a la recaída.

5.2.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

En la “Tabla R18” se exponen las variables cuyo análisis univariante alcanzó la significación estadística. Con ellas se realizó un análisis de regresión multivariante, excluyendo las variables cuyo tamaño muestral fue reducido, debido a la cantidad de valores perdidos en la muestra (“Enfermedad residual postcirugía” y “Respuesta por imagen”). El uso de oxaliplatino en combinación con fluoropirimidina si se utilizaba terapia *antiEGFR* en el contexto preoperatorio (oxaliplatino vs. irinotecan), aun siendo estadísticamente significativa, no fue considerada para su estudio en el análisis multivariante dado que se trata de una variable limitada al introducir aspectos tales como la lateralidad o el perfil molecular. De la misma forma, la variable “Grado de diferenciación de la metástasis hepática (Grado 1 vs. Grado 2/3)” se excluyó del análisis dado que su inclusión limitaba el número de observaciones evaluadas en el análisis debido al porcentaje de valores perdidos. Entre las variables relativas al diámetro máximo de la mayor metástasis hepática, se seleccionó el punto de corte de 5 cm para evitar problemas de colinealidad en el análisis.

A pesar de no alcanzar la significación estadística en el análisis univariante, por ser variables clínicamente relevantes y con evidencia científica que respalda su papel pronóstico, se incluyeron las variables de “Presentación temporal de la enfermedad (metacrónico vs. sincrónico) (HR 0,97; IC 95% 0,63 – 1,49. Log-Rank, $p = 0,889$)”, y el “Estado molecular *RAS/BRAF*^{V600E} (*RAS/BRAF*^{V600E} no mutado vs. *RAS/BRAF*^{V600E} mutado) (HR 1,89; IC 95% 0,26 – 13,93. Log-Rank, $p = 0,515$)”.

En el análisis de regresión multivariante de supervivencia libre de enfermedad, no se mantuvo la significación estadística de ninguna de las variables analizadas (Tabla R18).

		Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR	p	HR	p
Localización tumor primario	Derecha	1,00 (ref.)		1,00 (ref.)	
	Izquierda	0,53	0,0107	0,52	0,058
Presentación temporal de enfermedad	Metacrónico	1,00 (ref.)		1,00 (ref.)	
	Sincrónico	0,97	0,889	0,73	0,250
Afectación ganglionar tumor primario	Ausente	1,00 (ref.)		1,00 (ref.)	
	Presente	1,80	0,029	1,93	0,079
RAS/BRAF V600E	No mutado	1,00 (ref.)		1,00 (ref.)	
	Mutado	1,89	0,515	1,10	0,740
Grado diferenciación metástasis	Grado 1	1,00 (ref.)		-	
	Grado 2/3	0,41	0,019	-	-
Diámetro máximo metástasis (cirugía)	<3 cm	1,00 (ref.)		-	
	≥3 cm	0,40	0,039	-	-
Diámetro máximo metástasis (cirugía)	<5 cm	1,00 (ref.)		1,00 (ref.)	
	≥5 cm	0,43	0,030	0,43	0,088
Enfermedad residual postcirugía (tumor primario tratado)	No	1,00 (ref.)		-	
	Sí	2,41	0,022	-	-
Tipo quimioterapia usada (si antiEGFR)	Oxaliplatino	1,00 (ref.)		-	
	Irinotecan	4,12	0,022	-	-
Respuesta por imagen	RP/EE	1,00 (ref.)		-	
	RC	0,42	0,040	-	-

HR, hazard ratio; p, p-valor; Ref., referencia; RP, respuesta parcial; EE, enfermedad estable; RC, respuesta completa.

Tabla R18 – Análisis univariante y multivariante de supervivencia libre de enfermedad.

5.2.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

La media de tiempo de seguimiento desde el diagnóstico para el total de la población fue de 72,9 meses (DE 49,1). El tiempo mínimo de seguimiento fue de 28 meses.

En la tabla R17, se recogen los estados al final del periodo de seguimiento del estudio (diciembre de 2021) de los 136 pacientes incluidos. Del total de 6 pacientes perdidos al final del seguimiento, tres pacientes tenían como hospital de referencia el Hospital General Universitario de Elche y los tres restantes habían sido remitidos y seguidos tras la cirugía en un centro externo. De tres pacientes perdidos, con un seguimiento medio de 48 meses, sí se dispone de fecha de cirugía. Dos pacientes presentaron una recaída hepática con un intervalo libre de recaída de 9 meses uno de ellos, sin poder precisarlo en el otro paciente. Uno de ellos fue tratado con quimioterapia, sin poder precisar qué actitud terapéutica se adoptó con el otro paciente. Dos pacientes no presentaron recaída en el momento del último seguimiento: 01 de junio de 2019 y 16 de mayo de 2014. De los dos pacientes restantes, no se dispone de datos relativos a si presentaron o no recaída ni al seguimiento más a largo plazo.

Los pacientes con valores perdidos en el seguimiento (4,4%) han sido incluidos en los análisis realizados por ser pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Oncología del Hospital General Universitario de Elche y cumplir los criterios de inclusión en el presente estudio.

Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de supervivencia global (SVG) del total de la población fue de 93,0 meses (IC 95% 81 – 108) (Gráfica R59).

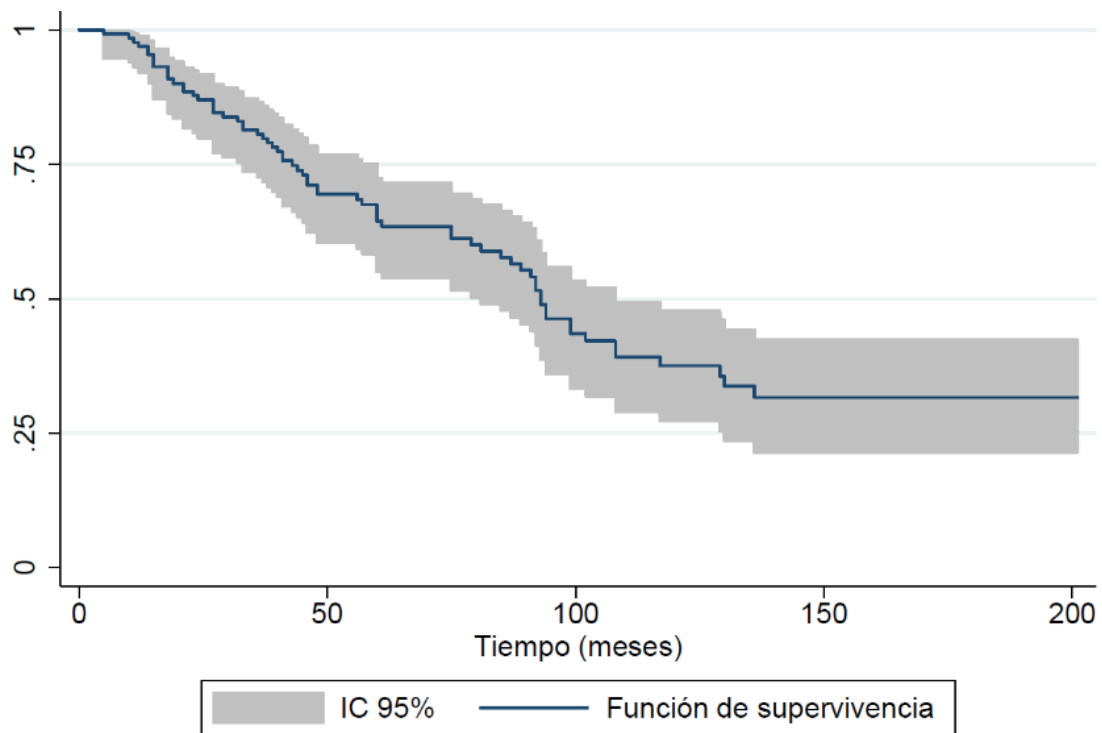


Gráfico R59 – Estimación de supervivencia global.

5.2.2.1.1. Análisis de supervivencia global según factores clínicos.

No se observaron diferencias al analizar la SVG según el sexo (HR 1,16; IC 95% 0,70 – 1,93. Log-Rank, $p = 0,554$) (Gráfico R60) ni la edad igual o superior a 60 años (HR 0,96; IC 95% 0,58 – 1,58. Log-Rank, $p = 0,860$) (Gráfico R61).

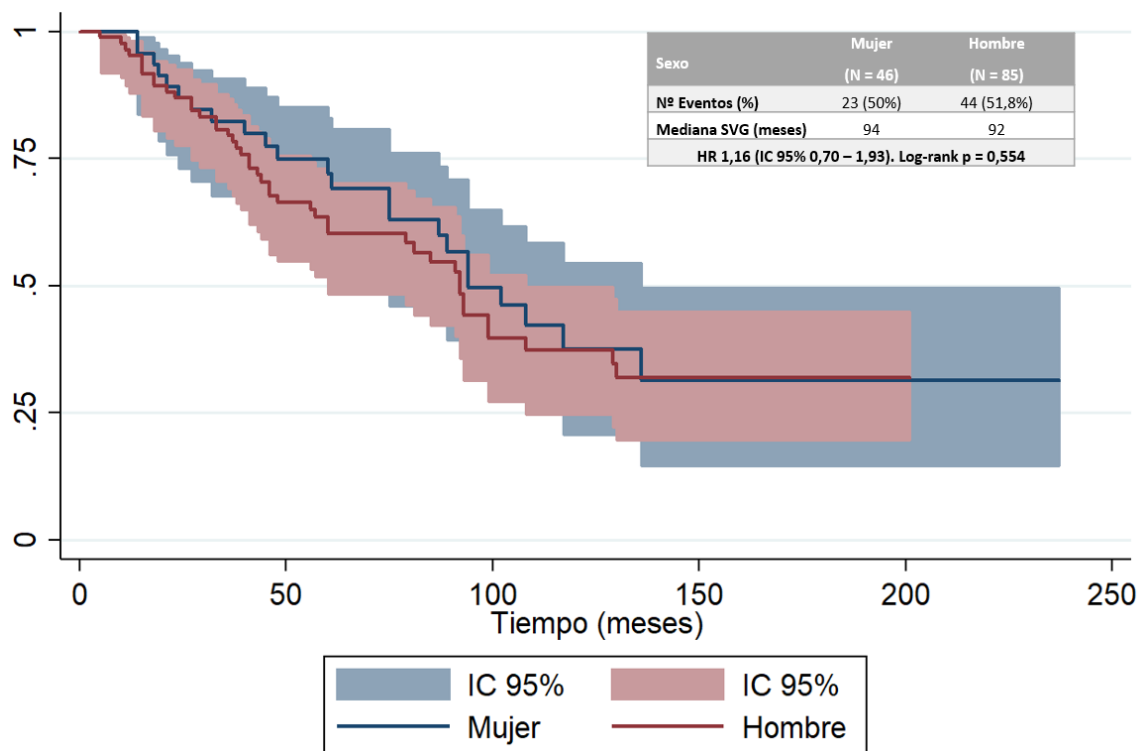


Gráfico R60 – Supervivencia global según sexo.

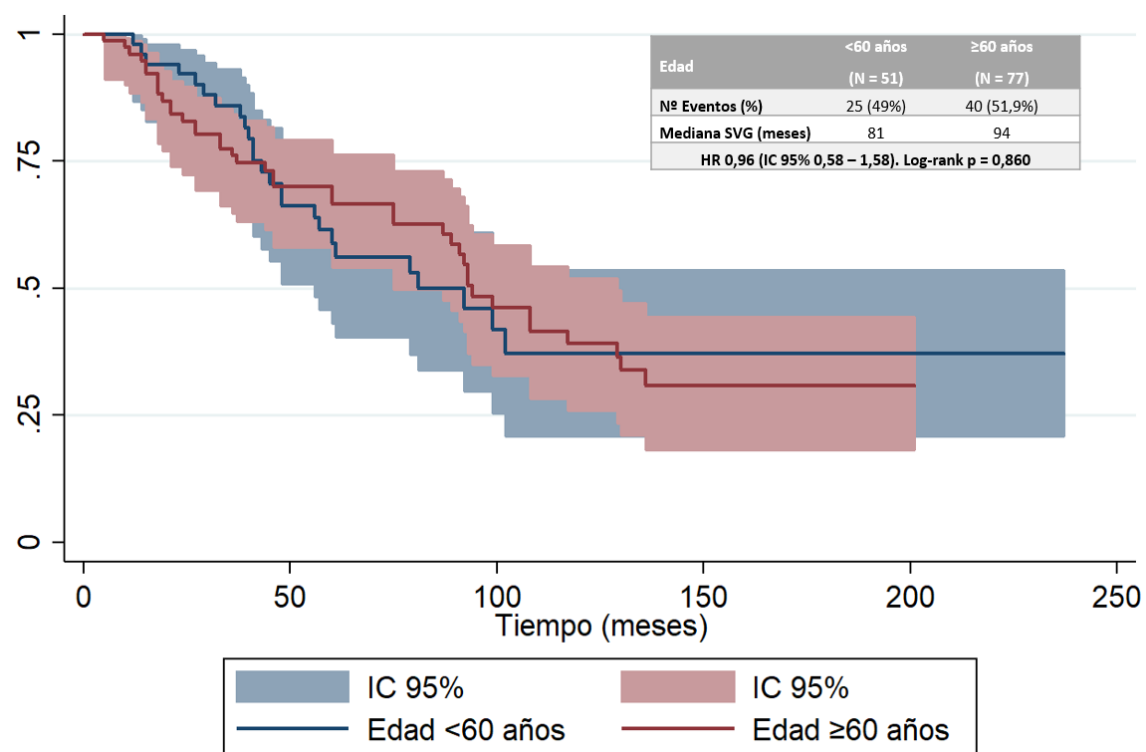


Gráfico R61 – Supervivencia global según edad (≥60 años).

La localización del tumor primario (derecho vs. izquierdo: HR 0,80; IC 95% 0,46 – 1,38. Log-Rank, $p = 0,419$) (Gráfico R62), momento de presentación de la enfermedad hepática (metacrónica vs. sincrónica: HR 0,97; IC 95% 0,60 – 1,56. Log-Rank, $p = 0,885$) (Gráfico R63), tiempo de la cirugía hepática en la enfermedad sincrónica (secuencial clásica vs secuencial inversa: HR 1,14; IC 95% 0,51 – 2,54. Log-Rank, $p = 0,753$) (Gráfico R64), el orden de la cirugía sincrónica (un tiempo vs secuencial) (HR 0,76; IC 95% 0,34 – 1,73. Log – Rank $p = 0,516$) (Gráfico R65) o complicaciones postquirúrgicas (sí vs no) a 28 días desde la resección (HR 1,12; IC 95% 0,53 – 2,35. Log-Rank, $p = 0,763$) (Gráfico R66) no impactaron de manera estadísticamente significativa en términos de SVG. El número de concentrado de hematíes transfundidos (0 vs ≥ 1) tampoco impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SVG (HR 0,77; IC 95% 0,40 – 1,46. Log-Rank, $p = 0,413$) (Gráfico R67).

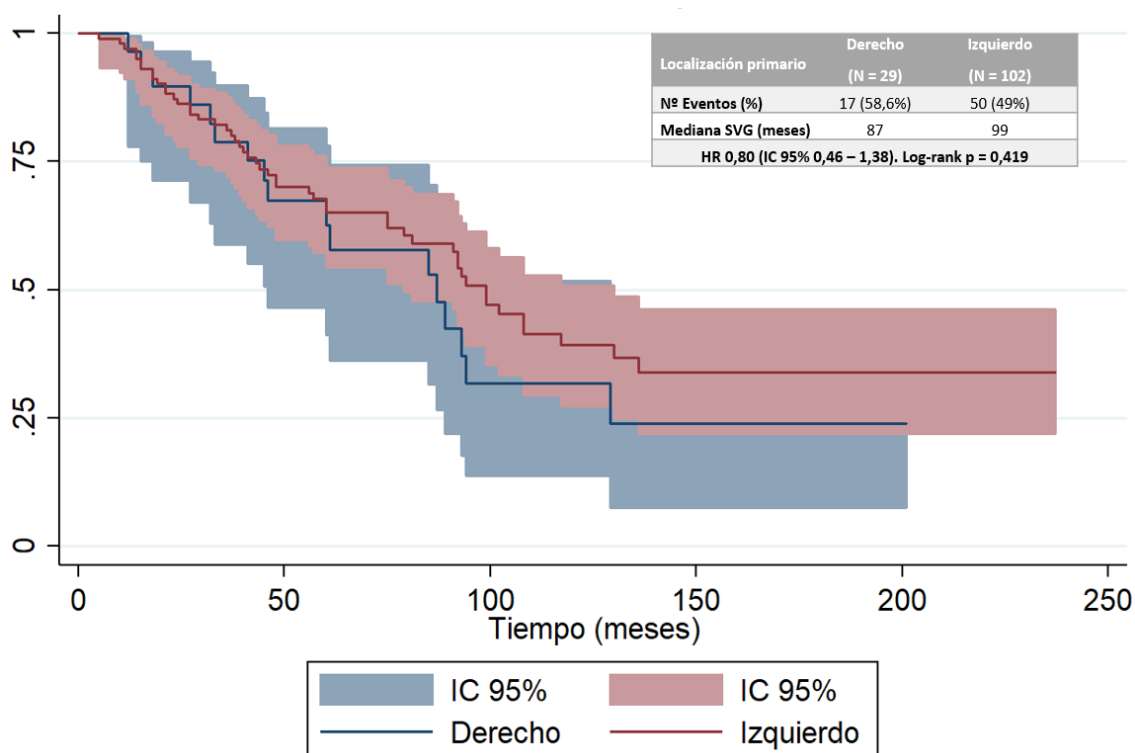


Gráfico R62 – Supervivencia global según localización del tumor primario.

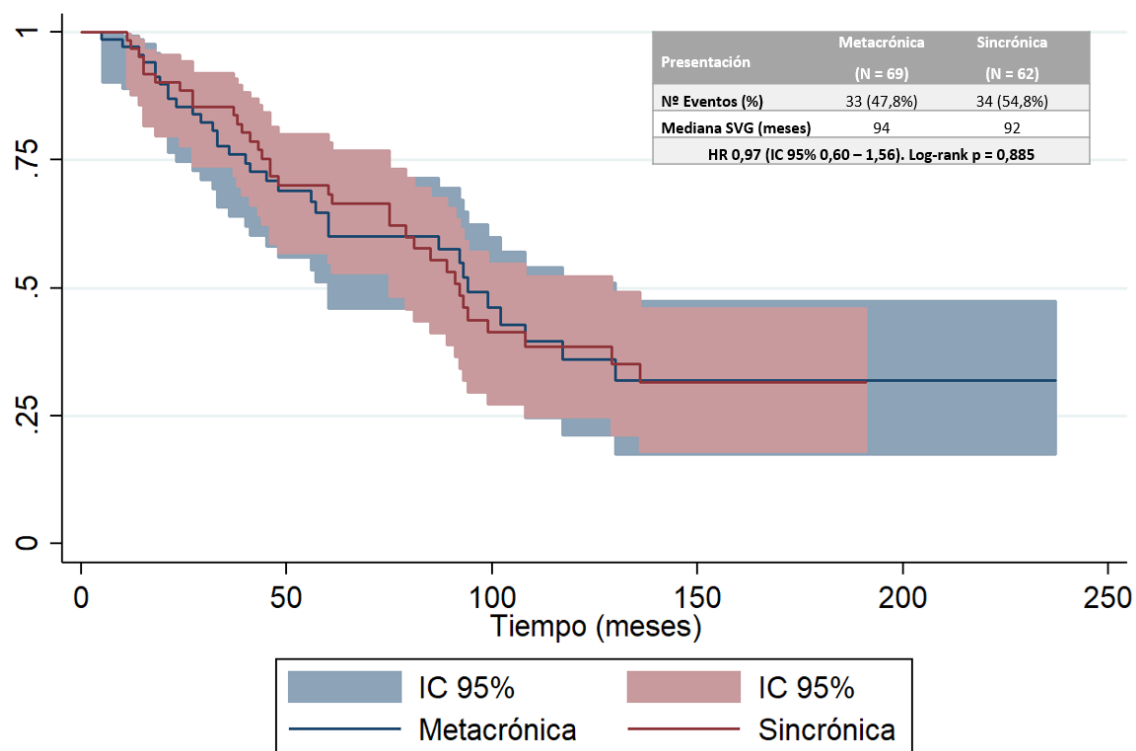


Gráfico R63 – Supervivencia global según la presentación de la enfermedad.

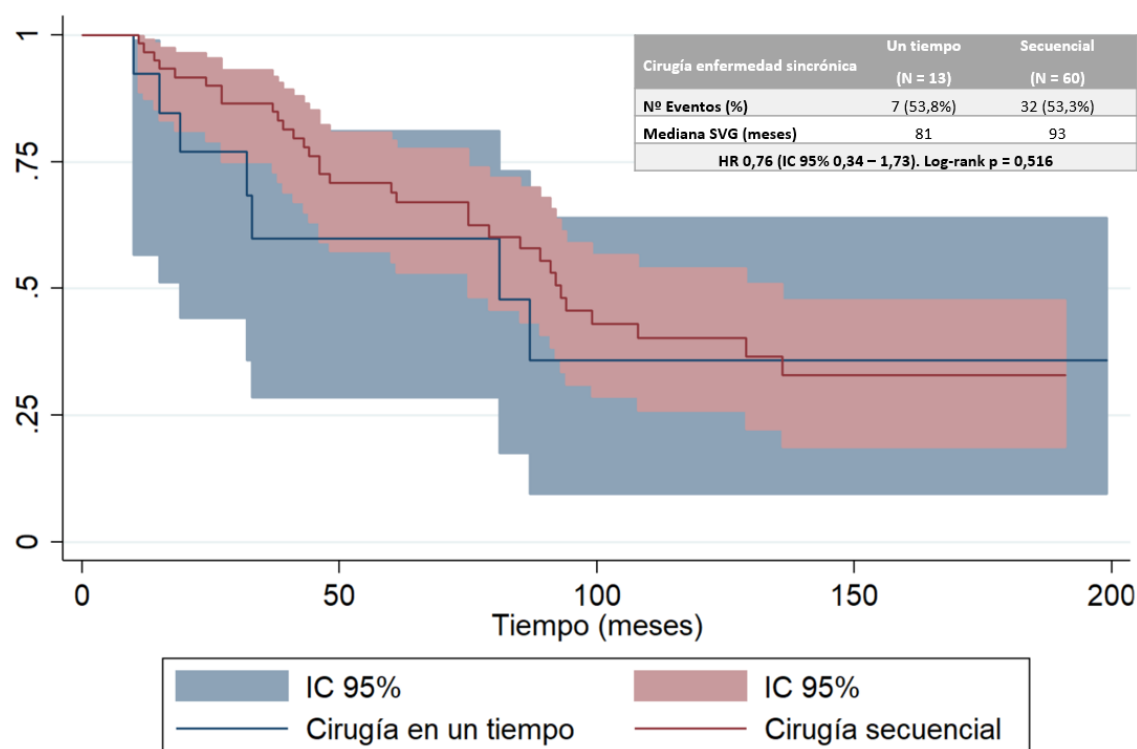


Gráfico R64 – Supervivencia global según el abordaje de la cirugía (sincrónica).

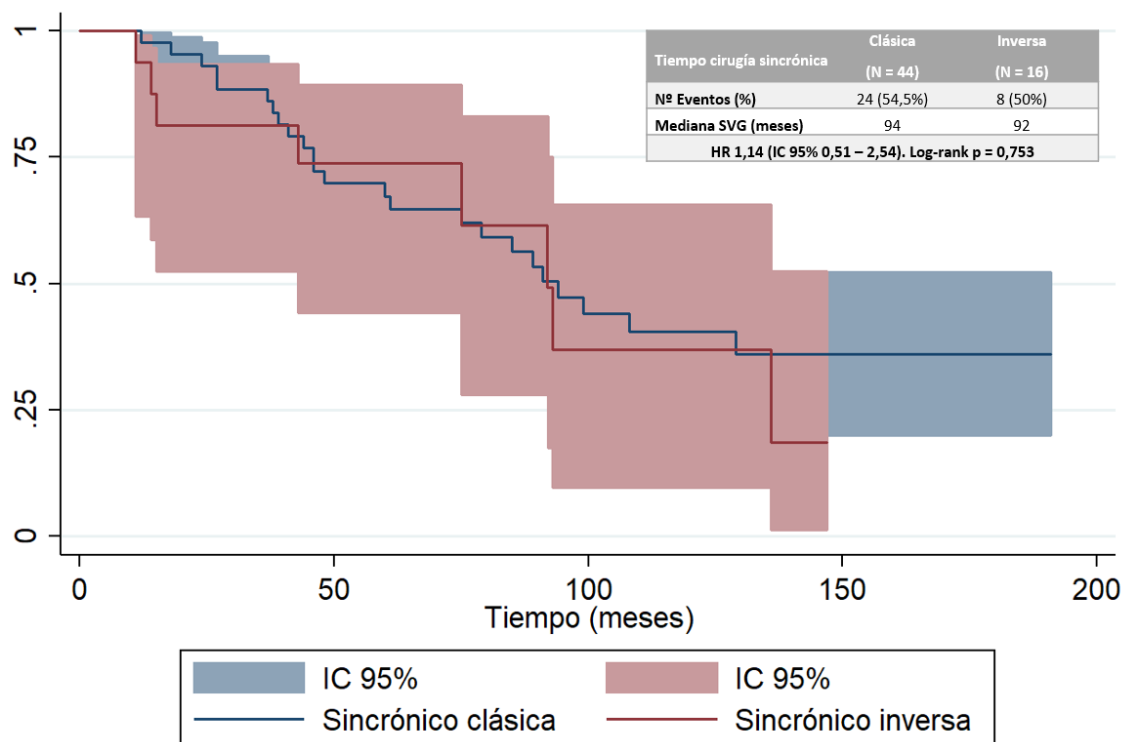


Gráfico R65 – Supervivencia global según tiempo de la cirugía hepática.

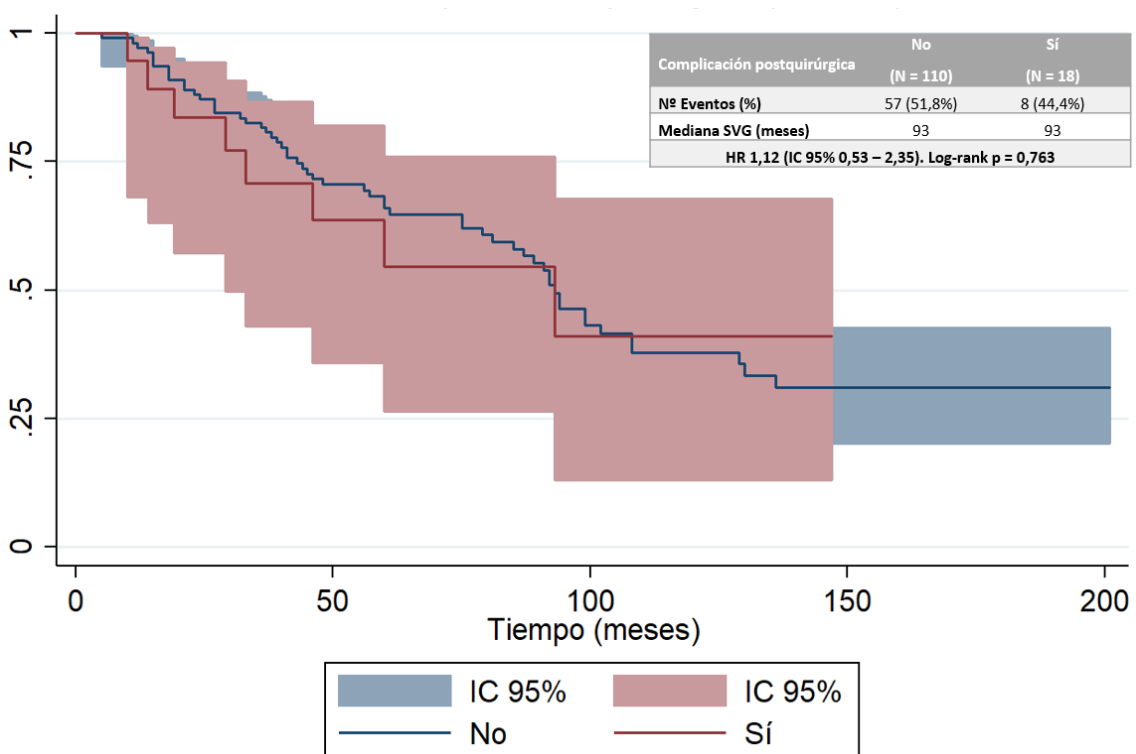


Gráfico R66 – Supervivencia global según complicación postquirúrgica (28 días).

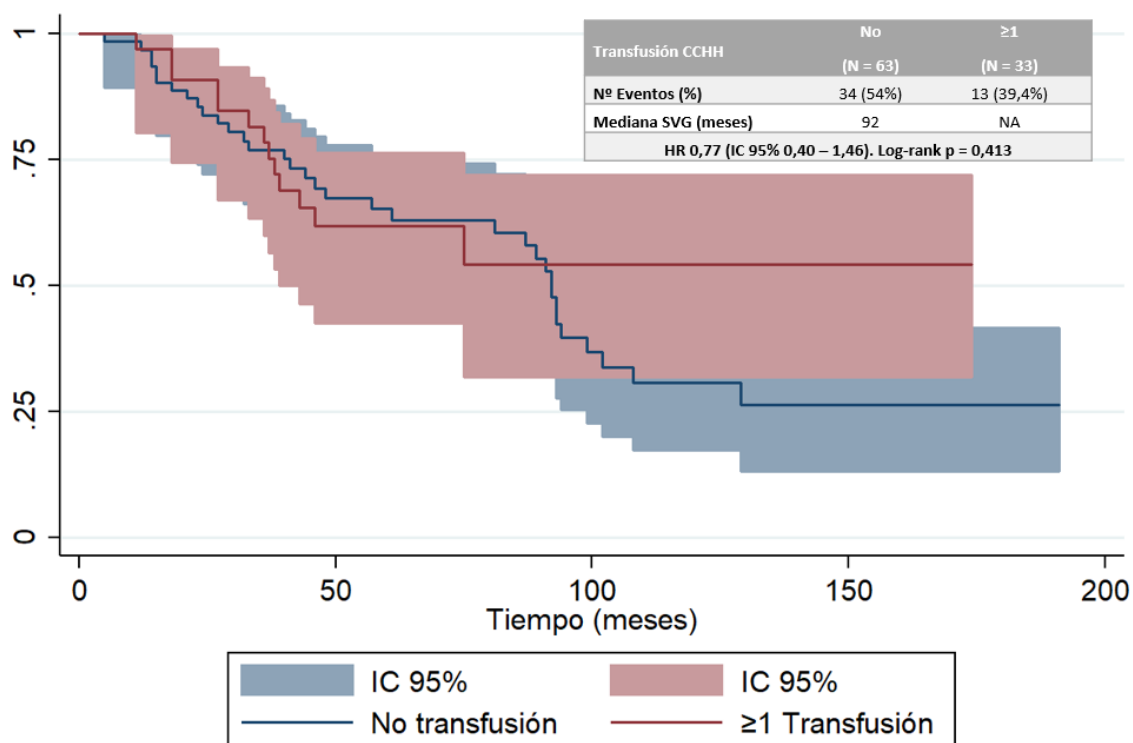


Gráfico R67 – Supervivencia global según transfusión de concentrado de hematíes.

En la enfermedad metacrónica, el intervalo de enfermedad a nivel hepático no mostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG al establecer los puntos de corte de 12 meses (HR 0,75; IC 95% 0,28 – 1,99. Log-Rank, $p = 0,560$) (Gráfico R68) y 24 meses (HR 0,70; IC 95% 0,32 – 1,56. Log-Rank, $p = 0,382$) (Gráfico R69). Dichos puntos de corte se establecieron por haber sido propuestos y demostrados como relevantes de diversos modelos pronósticos.

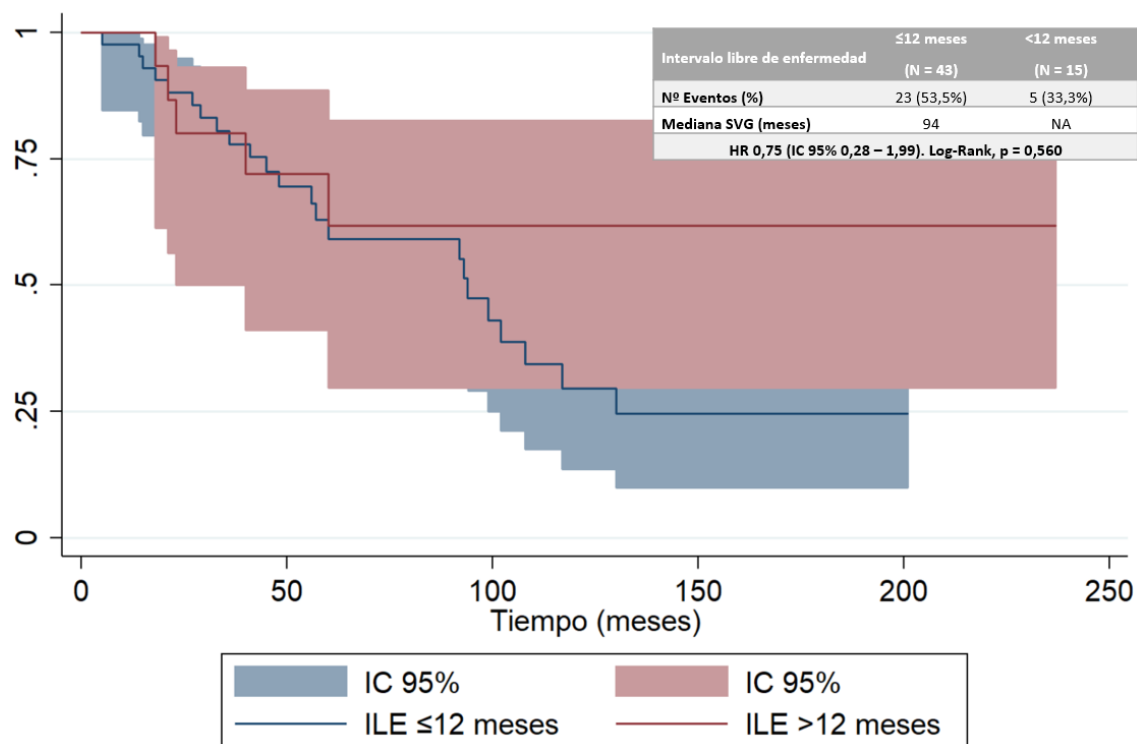


Gráfico R68 – Supervivencia global según el intervalo libre de enfermedad (metacrónica) ≤12 meses.

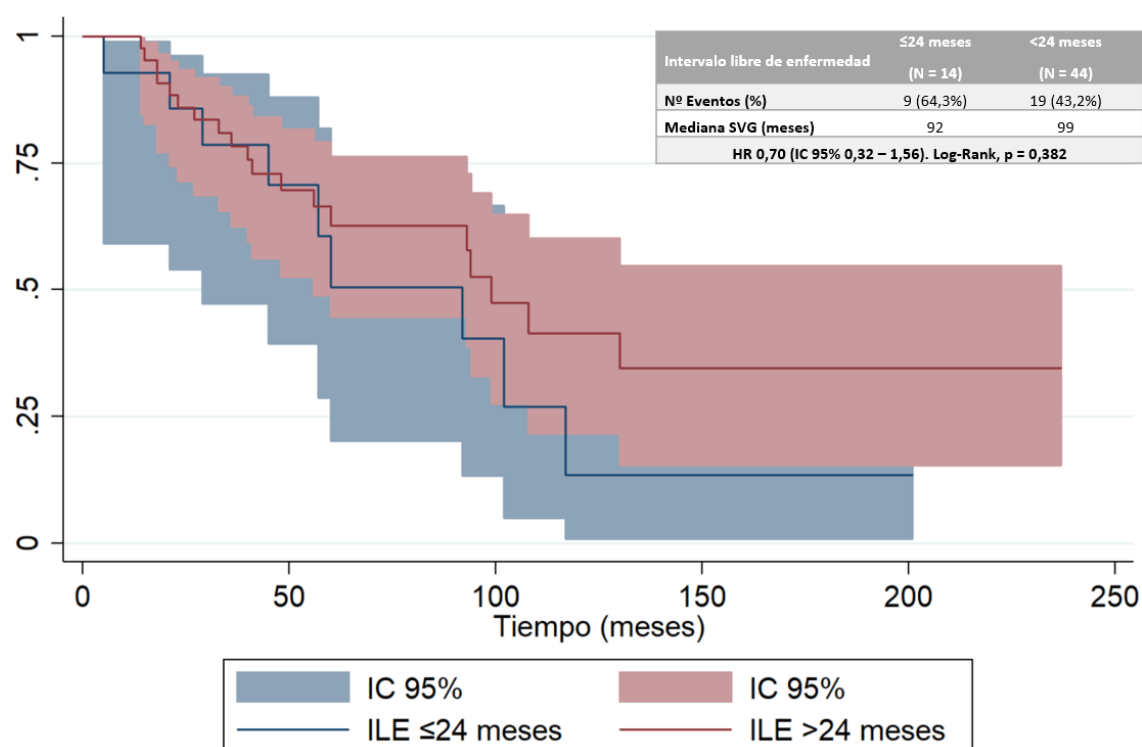
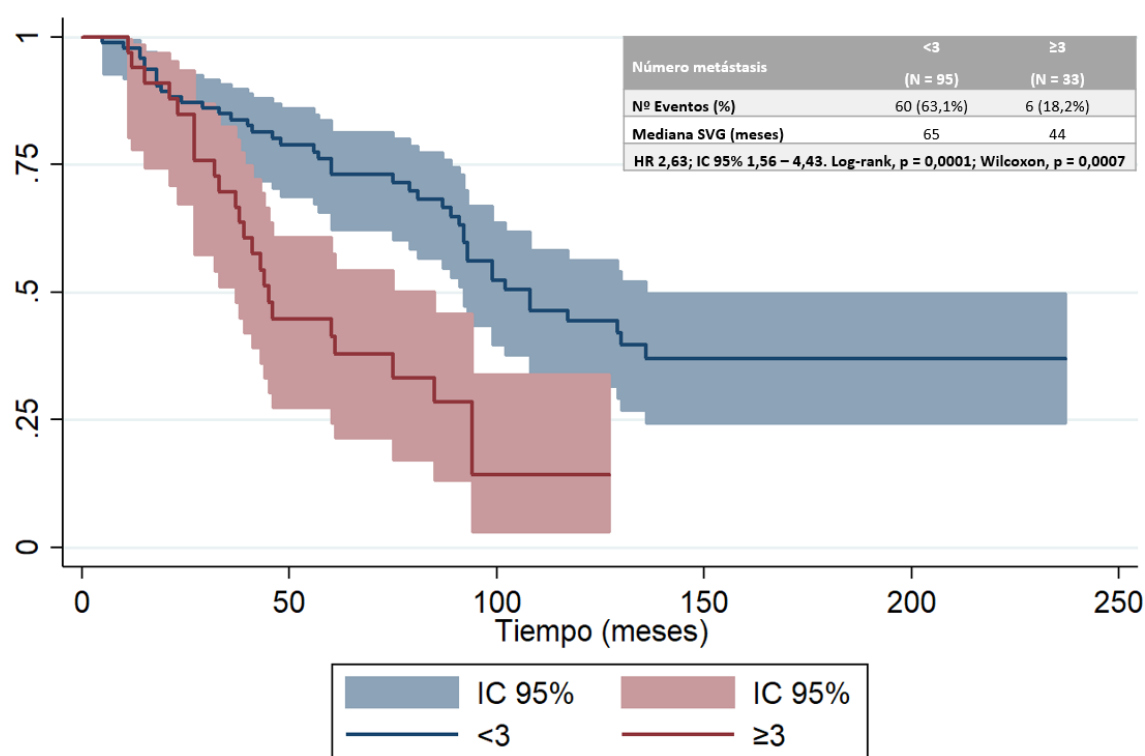


Gráfico R69 – Supervivencia global según el intervalo libre de enfermedad (metacrónica) ≤24 meses.

Dentro de las variables clínicas estudiadas, el número de metástasis hepáticas objetivadas por imagen no alcanzó la significación estadística al dicotomizar la variable según los puntos de corte: <2 vs ≥ 2 metástasis (HR 1,56; IC 95% 0,96 – 2,54. Log-Rank, $p = 0,069$) o <6 vs ≥ 6 metástasis hepáticas (HR 2,01; IC 95% 0,86 – 4,69. Log-Rank, $p = 0,098$). Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG para los pacientes que presentaron ≥ 3 metástasis hepáticas (<3 vs ≥ 3 ; HR 2,63; IC 95% 1,56 – 4,43. Log-Rank, $p = 0,0001$; Wilcoxon, $p = 0,0007$) (Gráfico R70), ≥ 4 metástasis hepáticas (<4 vs ≥ 4 ; HR 2,29; IC 95% 1,27 – 4,13. Log-Rank, $p = 0,004$; Wilcoxon, $p = 0,018$) (Gráfico R71) y ≥ 5 metástasis hepáticas (<5 vs ≥ 5 ; HR 2,78; IC 95% 1,36 – 5,69. Log-Rank, $p = 0,003$; Wilcoxon, $p = 0,017$) (Gráfico R72).



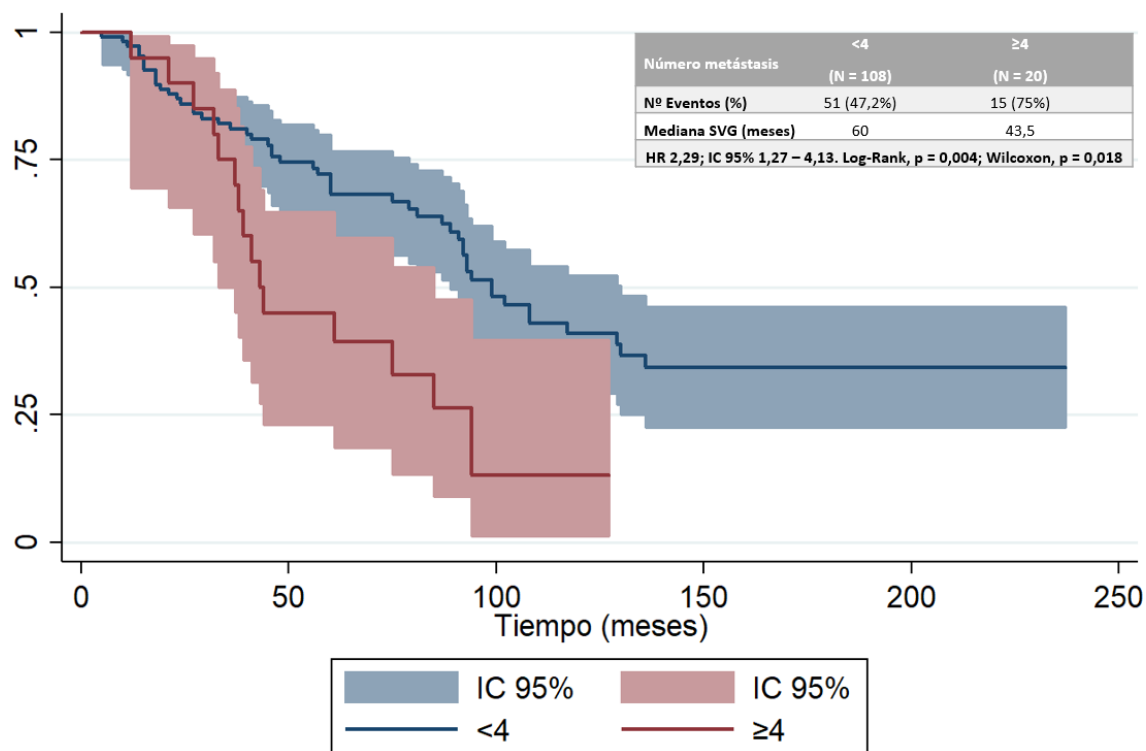


Gráfico R71 – Supervivencia global según número de metástasis hepáticas (≥4).

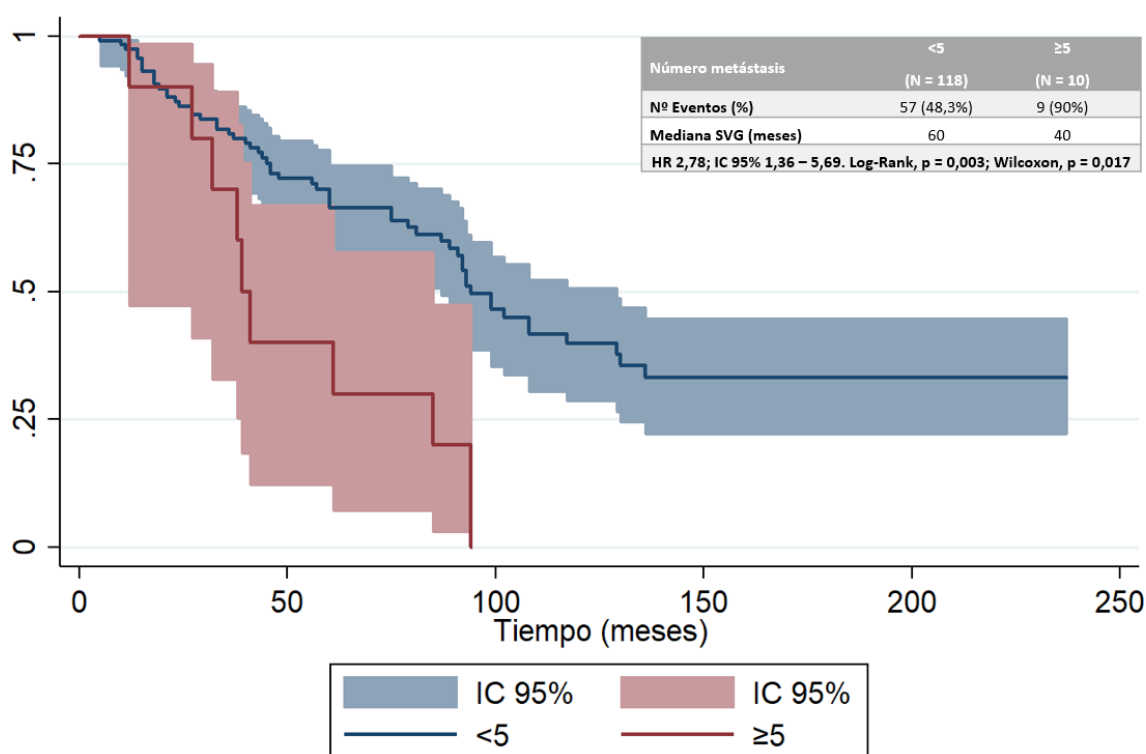


Gráfico R72 – Supervivencia global según número de metástasis hepáticas (≥5).

La afectación bilobar hepática (HR 2,98; IC 95% 1,74 – 5,07. Log-Rank, $p = 0,000$) también se relacionó de forma estadísticamente significativa con la SVG (Gráfico R73).

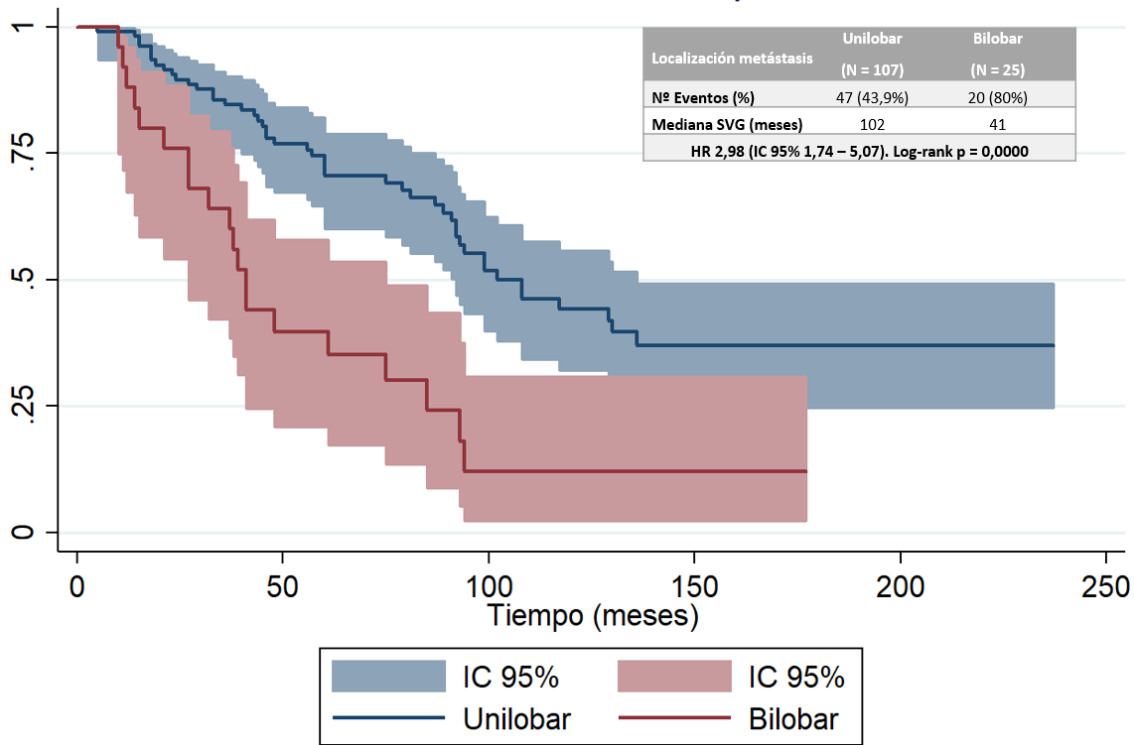


Gráfico R73 – Supervivencia global según localización hepática.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG al analizar el *Tumor Burden Score (TBS)* (97) ($TBS < 3$ vs. $TBS 3 - 8$ vs. $TBS \geq 9$) (HR 1,25; IC 95% 0,85 – 1,85. Log-Rank, $p = 0,503$) (Gráfico R74).

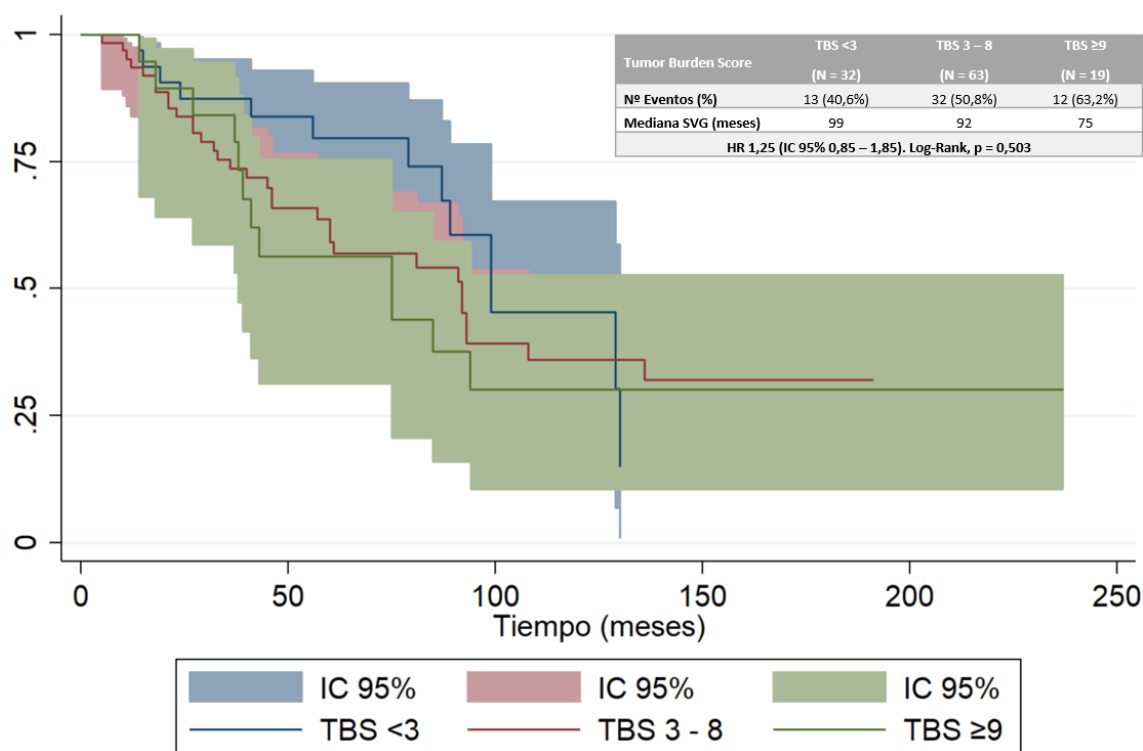
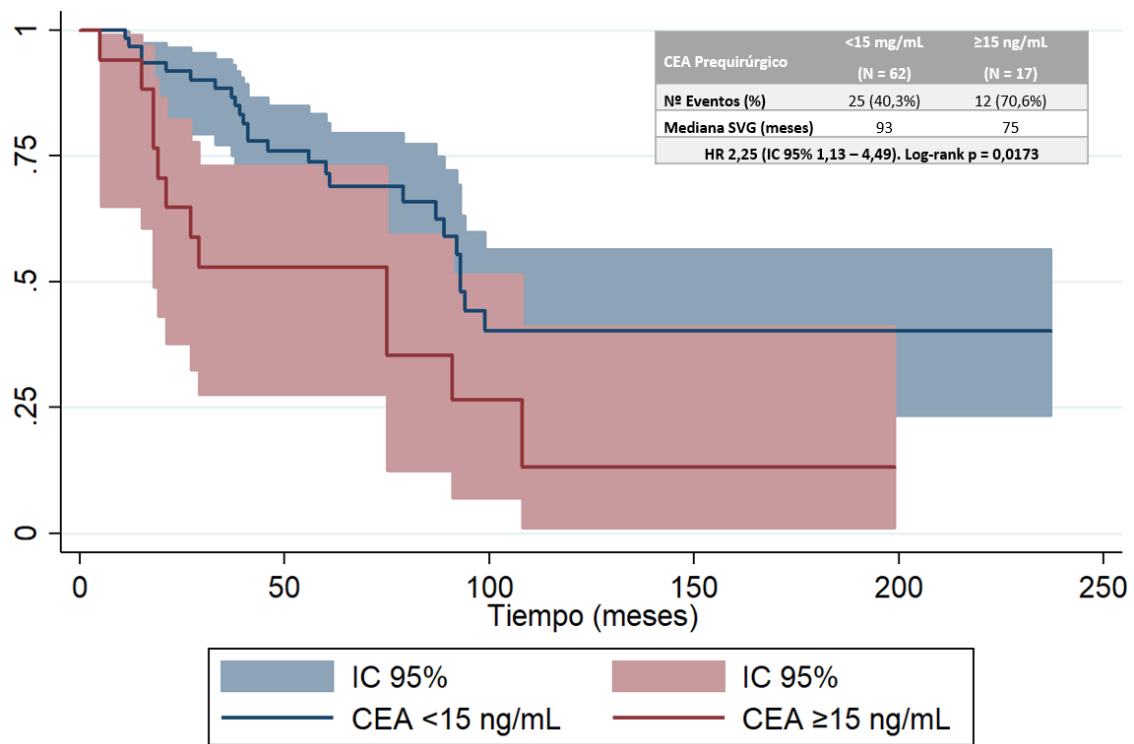


Gráfico R74 – Supervivencia global según *Tumor Burden Score* (TBS).

El nivel de CEA prequirúrgico igual o superior a 200 ng/mL, no alcanzó la significación estadística (HR 7,24; IC 95% 0,93 – 56,6. Log-Rank, p = 0,059). En nuestra serie, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas que al dicotomizar la variable CEA según el punto de corte de 15 ng/mL (HR 2,25; IC 95% 1,13 – 4,49. Log-Rank, p = 0,017) (Gráfico R75).



5.2.2.1.2. Análisis de supervivencia global según factores anatomopatológicos.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG al considerar el determinante T del tumor primario (<T3 vs ≥T3; HR 1,65; IC 95% 0,71 – 3,81. Log-Rank, p = 0,237) (Gráfico R76).

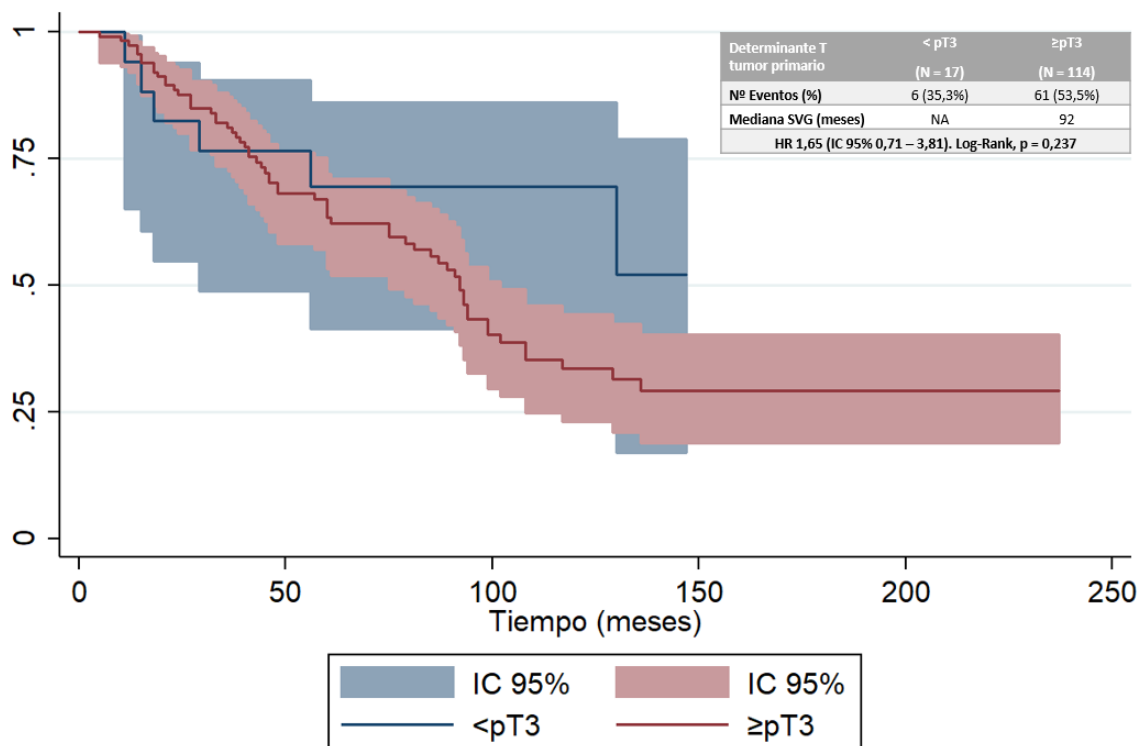


Gráfico R76 – Supervivencia global según el determinante T del tumor primario.

La SVG de los pacientes presentó diferencias estadísticamente significativas según la existencia de afectación ganglionar en el tumor primario (pN- vs pN+; HR 1,83; IC 95% 1,03 – 3,25. Log-Rank, p = 0,036) (Gráfico R77).

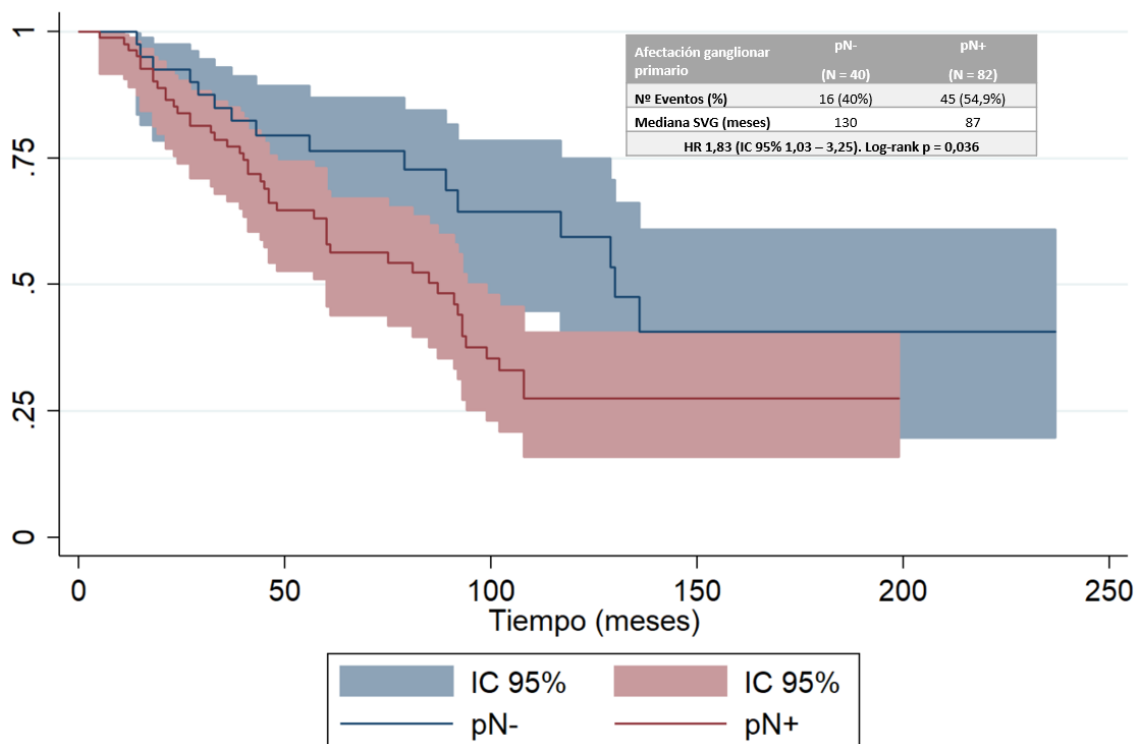


Gráfico R77 – Supervivencia global según afectación ganglionar tumor primario.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en SVG en función del estado molecular del tumor para *RAS* (*RAS no mutado* vs. *RAS mutado*: HR 1,37; IC 95% 0,79 – 2,39. Log-Rank, $p = 0,260$) ni para *BRAF* (*BRAF no mutado* vs *BRAF^{V600E}*: HR 5,08; IC 95% 0,67 – 38,49. Log-Rank, $p = 0,078$) (Gráficos R78 y R79).

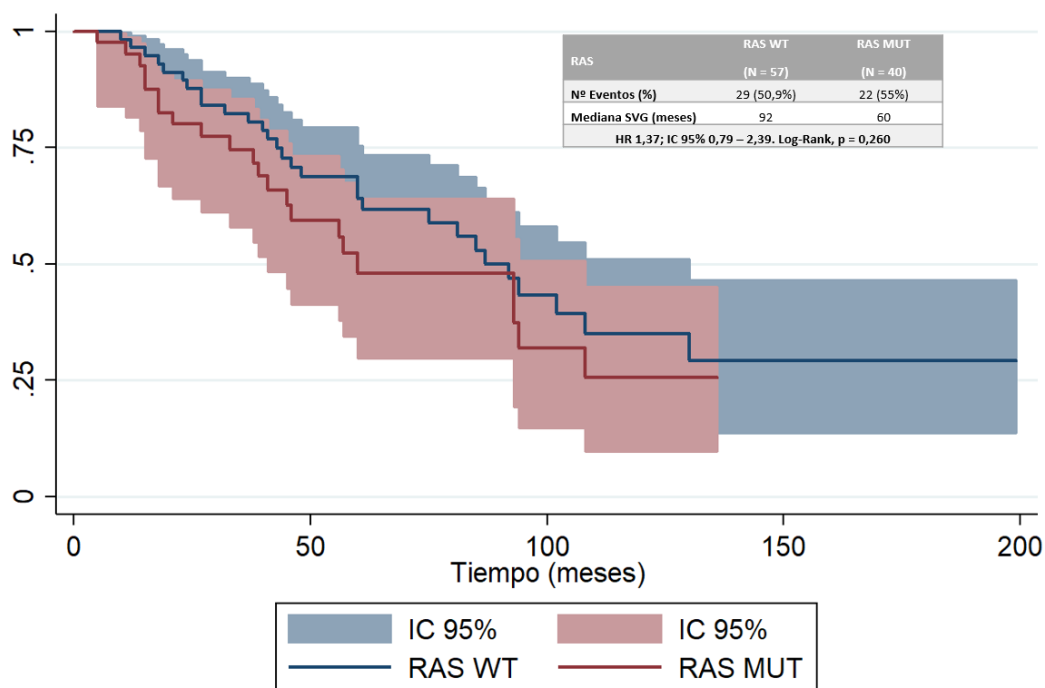


Gráfico R78 – Supervivencia global según estado de *RAS*.

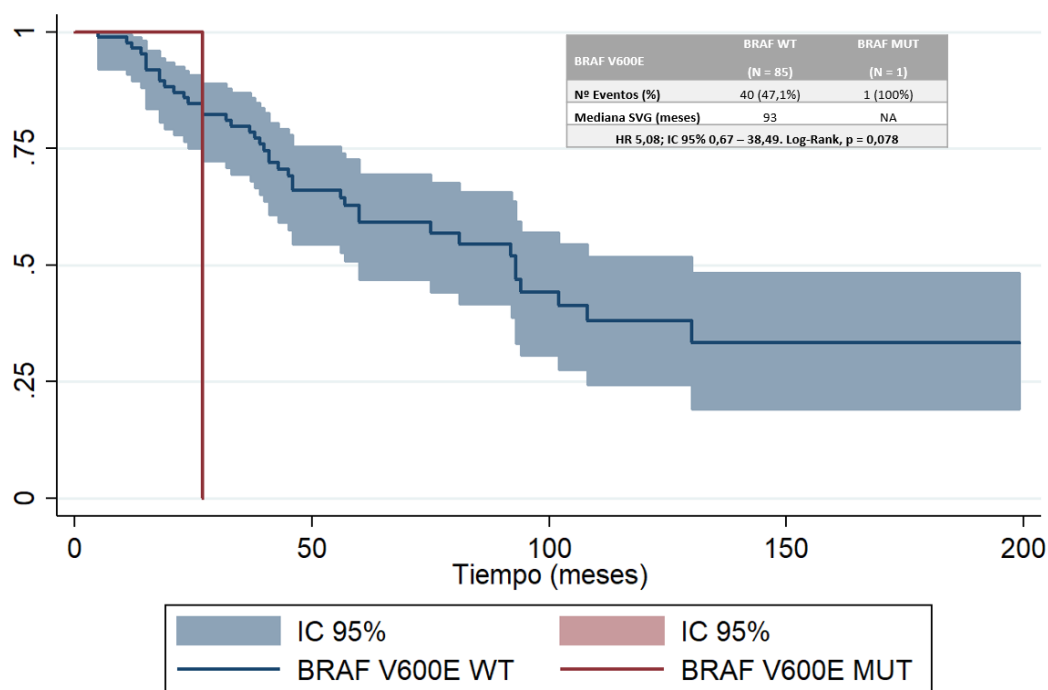


Gráfico R79 – Supervivencia global según estado de *BRAF V600E*.

El análisis conjunto del estado mutacional de *RAS* y *BRAF*^{V600E} no alcanzó diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (HR 1,81; IC 95% 0,97 – 3,36. Log-Rank, p = 0,056) (Gráfico R80).

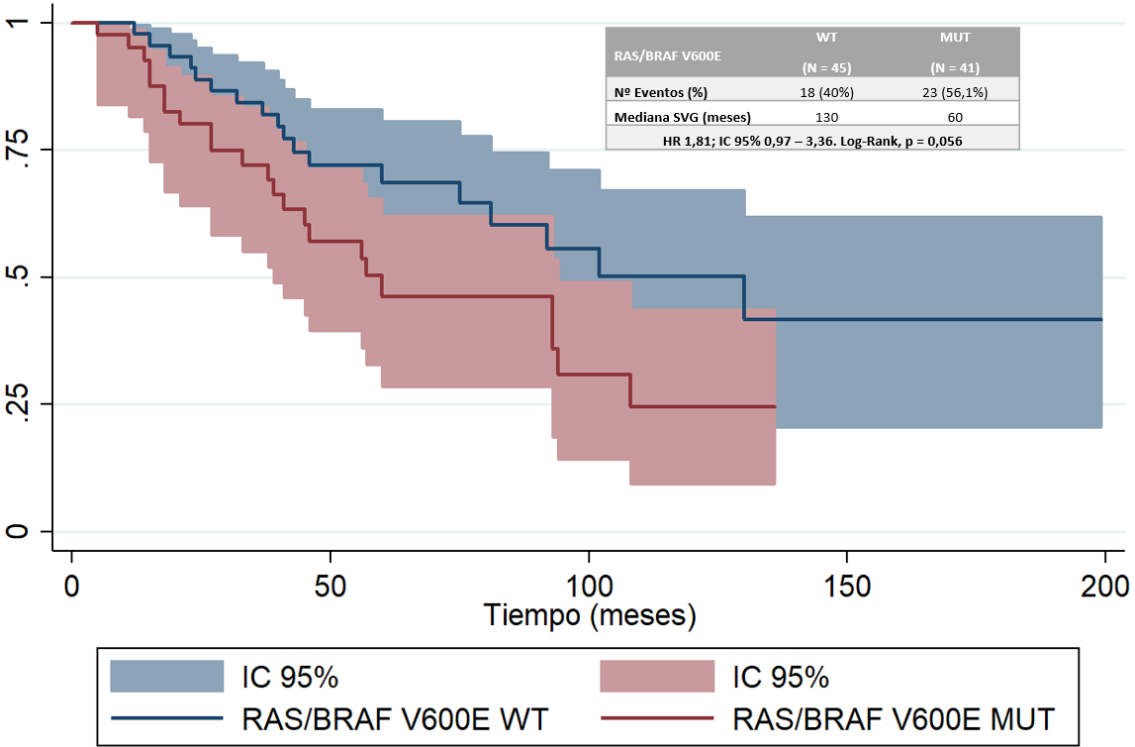


Gráfico R80 – Supervivencia global según estado de *RAS* y *BRAF* V600E.

El grado de diferenciación de las metástasis hepáticas no impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SVG, ni al valorar la variable como cada una de sus categorías separadas (G1 vs. G2 vs. G3, HR 1,09; IC 95% 0,46 – 2,56. Log-Rank, p = 0,53) (Gráfico R81), como al dicotomizarla (G3 vs. G1/G2, HR 2,99; IC 95% 0,38 – 23,48. Log-Rank, p = 0,273) (Gráfico R82).

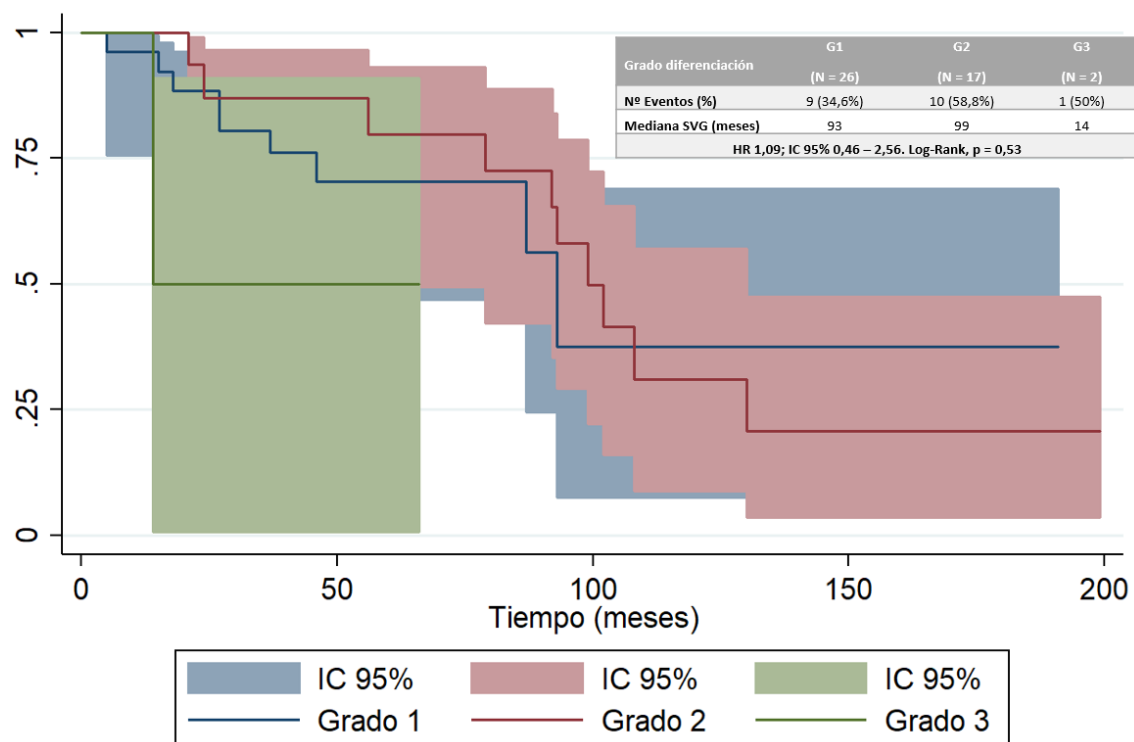


Gráfico R81 – Supervivencia global según grado diferenciación metástasis (G1 vs. G2 vs. G3).

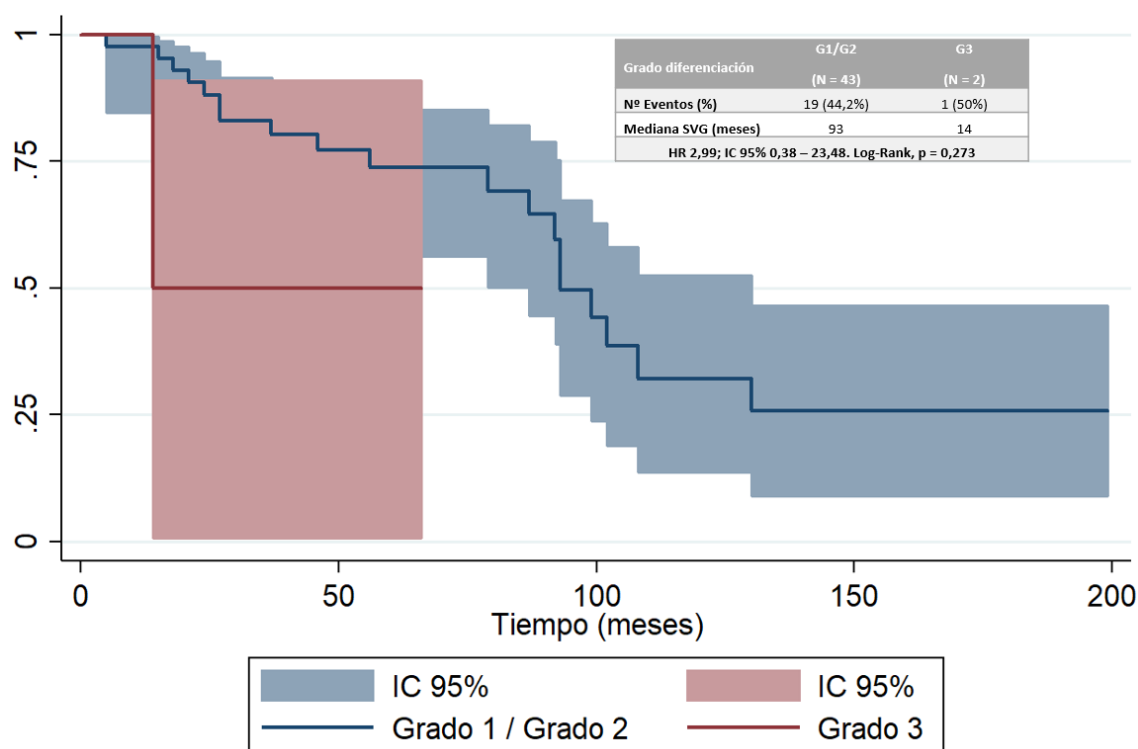


Gráfico R82 – Supervivencia global según grado diferenciación metástasis (G1/G2 vs. G3).

Tampoco se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas al analizar el grado de diferenciación del tumor primario en términos de SVG (G1 vs. G2 vs. G3, HR 0,68; IC 95% 0,42 – 1,13. Log-Rank, $p = 0,194$; G3 vs. G1/G2, HR 0,92; IC 95% 0,29 – 3,00. Log-Rank, $p = 0,902$) (Gráficos R83 y R84).

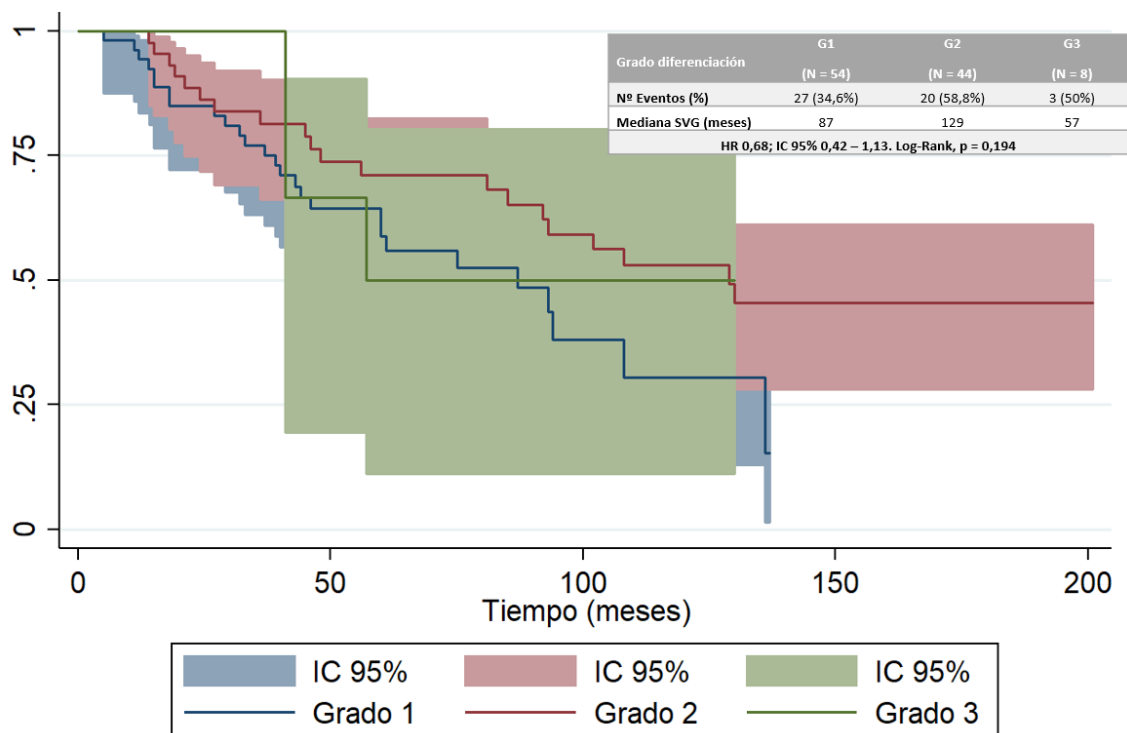


Gráfico R83 – Supervivencia global según grado diferenciación primario (G1 vs. G2 vs. G3).

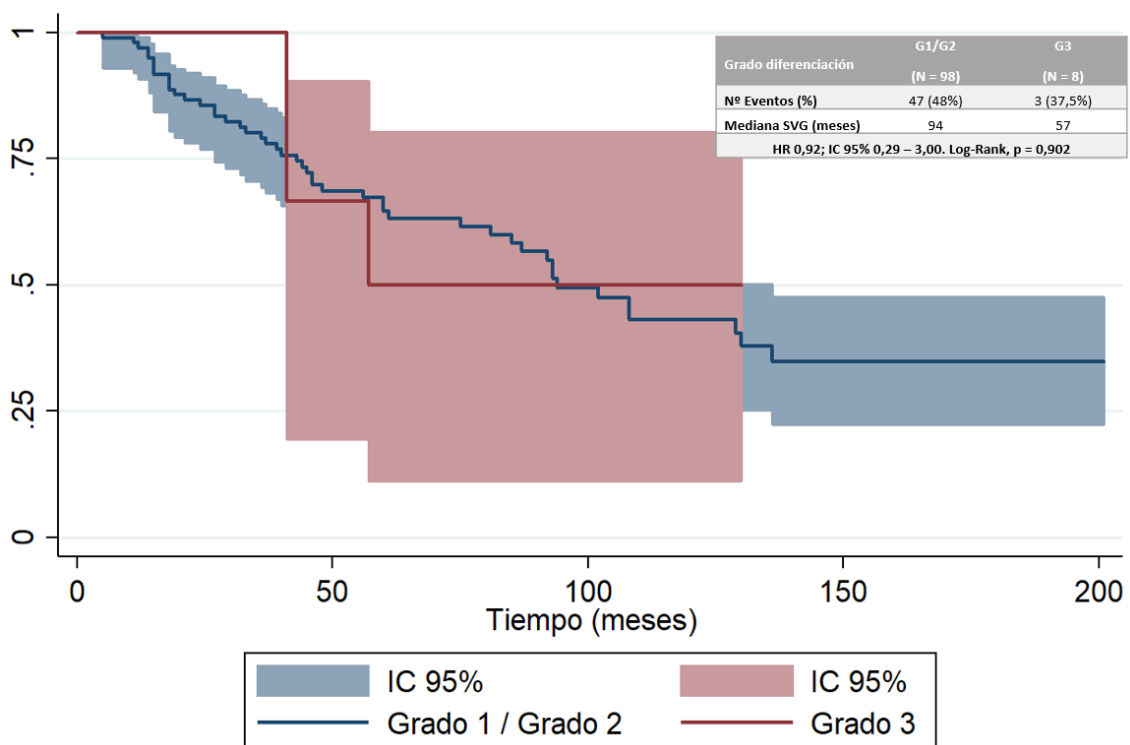


Gráfico R84 – Supervivencia global según grado diferenciación primario (G1/G2 vs. G3).

El grado de regresión obtenida, según la escala revisada por *Rubbia-Brandt* (212) (<3 vs. ≥3), no demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (HR 1,64; IC 95% 0,79 – 3,41. Log-Rank, p = 0,178) (Gráfico R85). Tampoco se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en SVG al comparar los pacientes con una respuesta completa patológica (TRG 1) frente a los que no la presentaron (TRG 2 – 4) (HR 0,67; IC 95% 0,32 – 1,4. Log-Rank, p = 0,282) (Gráfico R86).

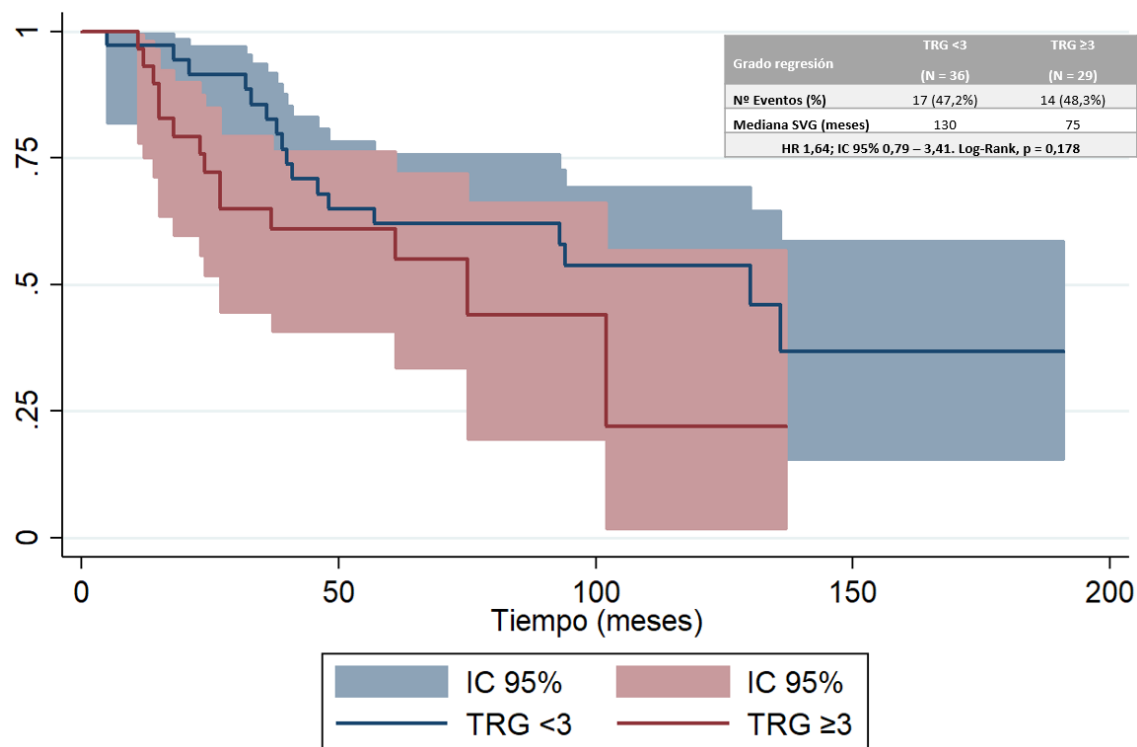


Gráfico R85 – Supervivencia global según TRG (<3 vs ≥3).

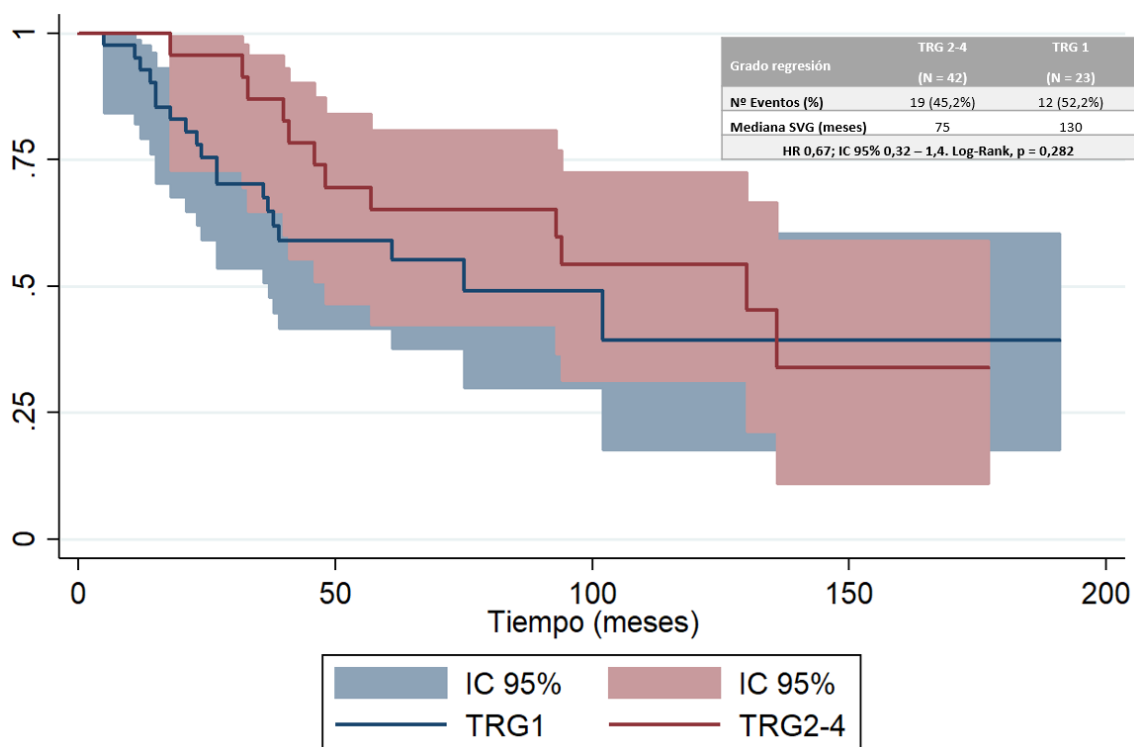


Gráfico R86 – Supervivencia global según TRG (1 vs >1).

Se objetivó un detrimento en términos de SVG en los pacientes que presentaron margen de resección quirúrgica afecto (HR 2,06; IC 95% 1,09 – 3,88. Log-Rank, $p = 0,022$; Wilcoxon, $p = 0,009$) (Gráfico R87).

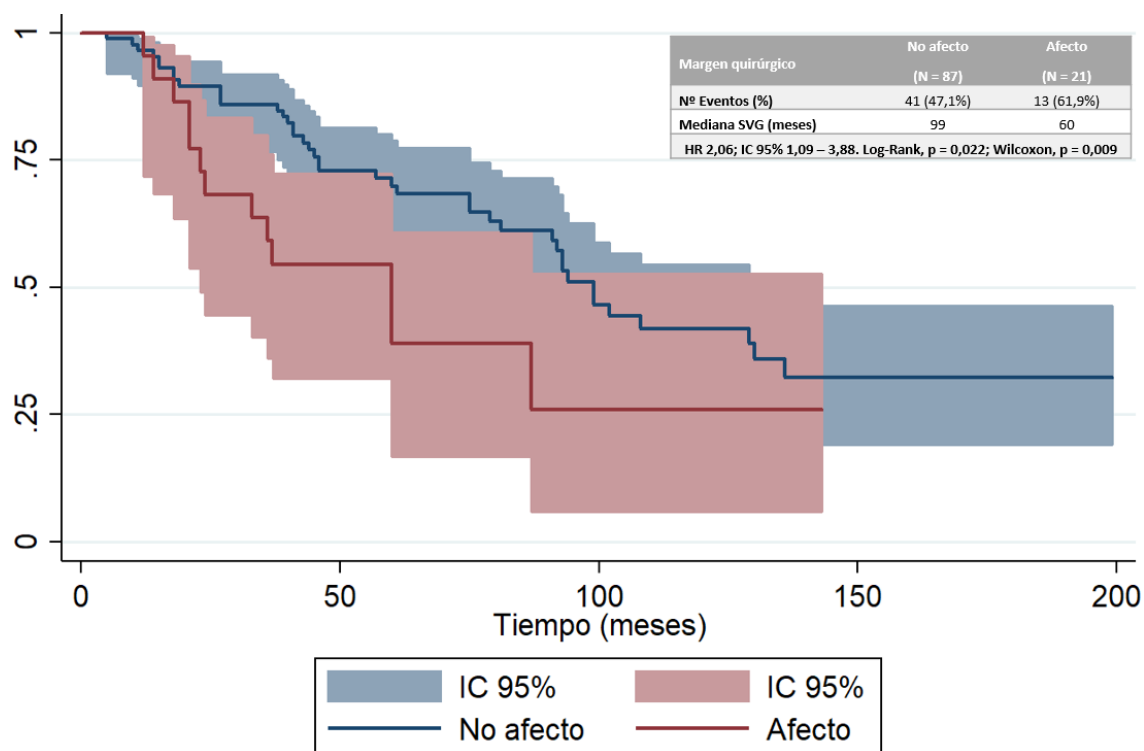


Gráfico R87 – Supervivencia global según estado del margen quirúrgico.

Para estudiar la influencia del número de metástasis hepáticas en la pieza quirúrgica sobre la SVG, se utilizaron los puntos de corte propuestos por los diversos modelos pronósticos y series quirúrgicas publicadas. De esta forma, se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas si se presentaban dos metástasis o más (<2 vs. ≥ 2 ; HR 1,89; IC 95% 1,15 – 3,08. Log-Rank, $p = 0,009$) (Gráfico R88), tres o más metástasis (<3 vs. ≥ 3 ; HR 2,11; IC 95% 1,23 – 3,61. Log-Rank, $p = 0,005$) (Gráfico R89) y 4 metástasis hepáticas en la pieza quirúrgica (<4 vs. ≥ 4) (HR 2,27; IC 95% 1,18 – 4,36. Log-Rank, $p = 0,011$) (Gráfico R90).

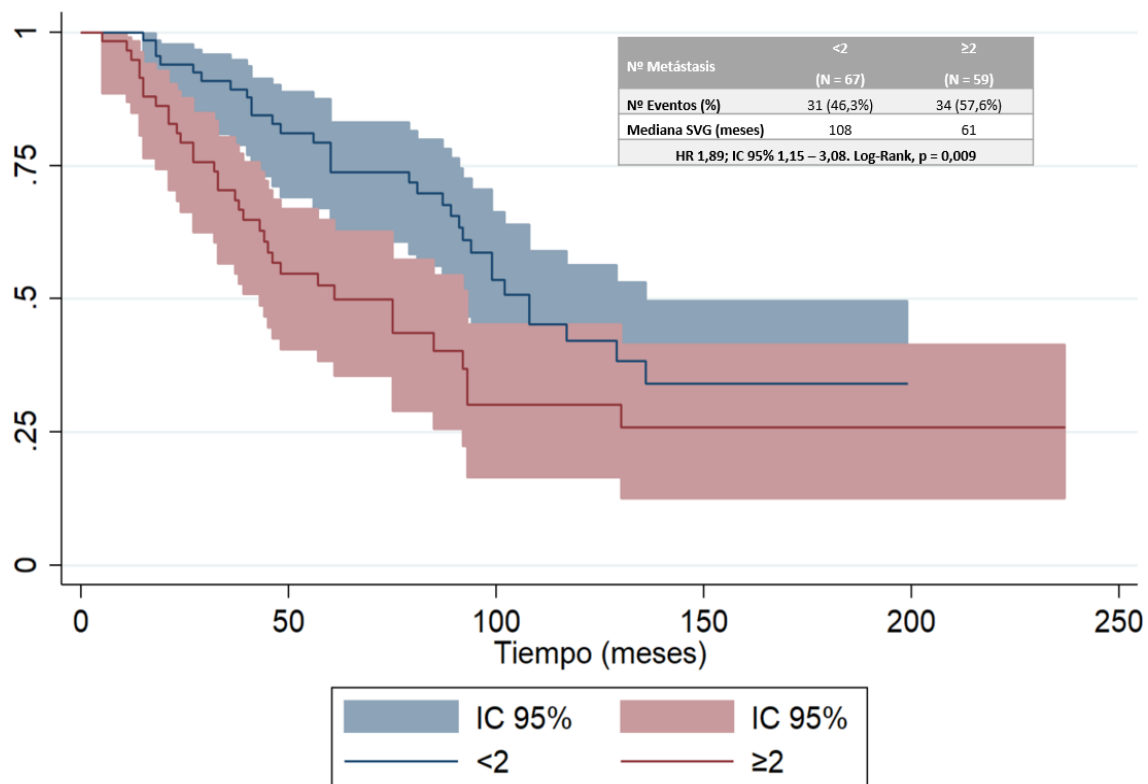


Gráfico R88 – Supervivencia global según número de metástasis (pieza quirúrgica) (<2 vs. ≥2).

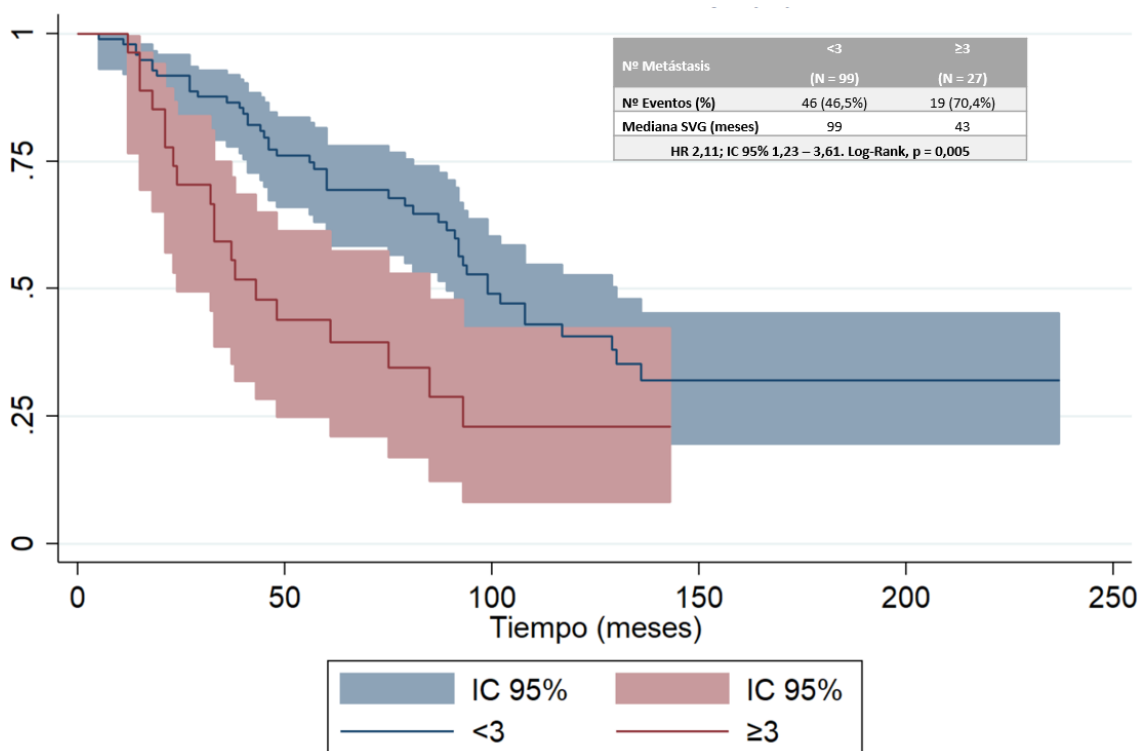


Gráfico R89 – Supervivencia global según número de metástasis (pieza quirúrgica) (<3 vs. ≥3).

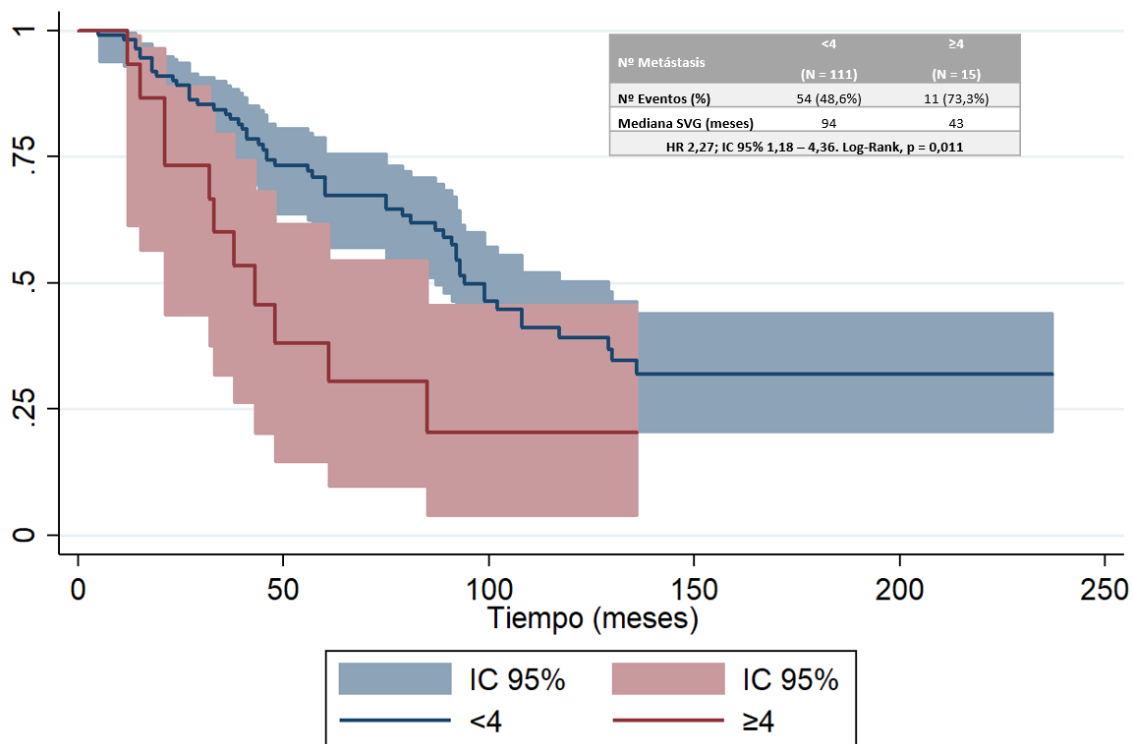


Gráfico R90 – Supervivencia global según número de metástasis (pieza quirúrgica) (<4 vs. ≥4).

Por el contrario, el tamaño en la pieza quirúrgica de las metástasis resecadas (tomando como medida el diámetro máximo de la lesión mayor) no influyó en la SVG de los pacientes (para 3 cm: HR 0,86; IC 95% 0,37 – 1,99. Log-Rank, p = 0,718; para 5 cm: HR 0,88; IC 95% 0,40 – 1,94. Log-Rank, p = 0,756) (Gráficos R91 y R92).

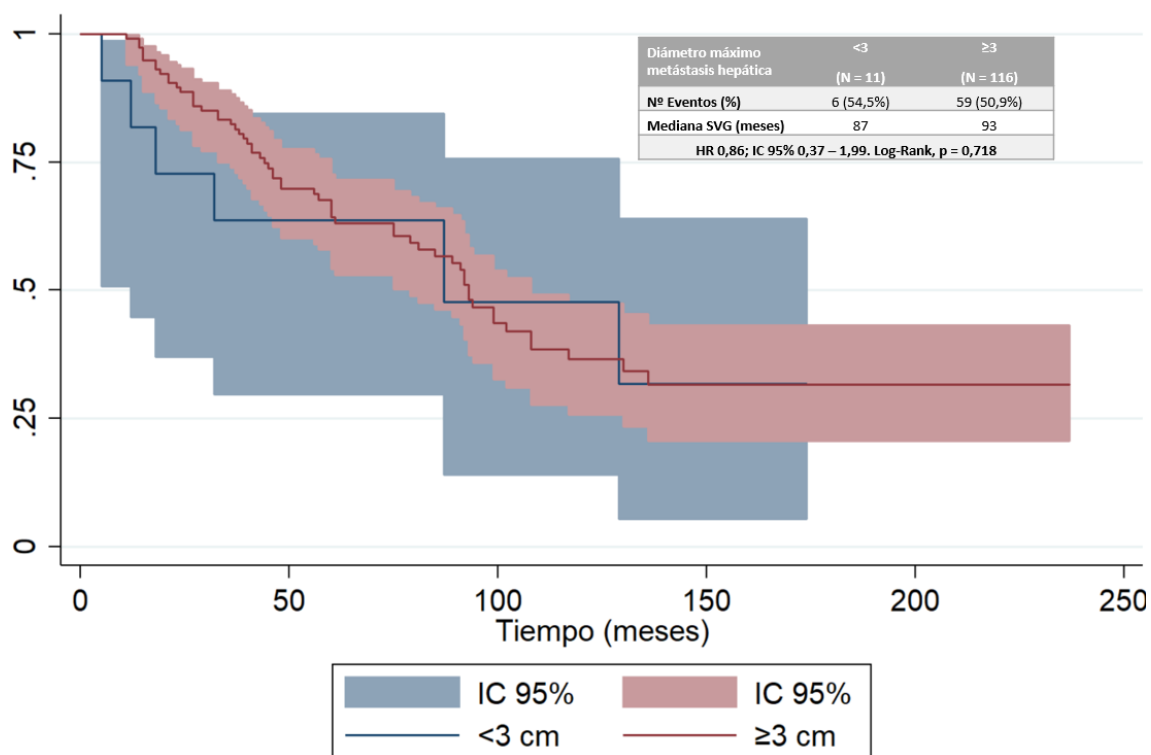


Gráfico R91 – Supervivencia global según diámetro máximo de la mayor metástasis (3 cm).

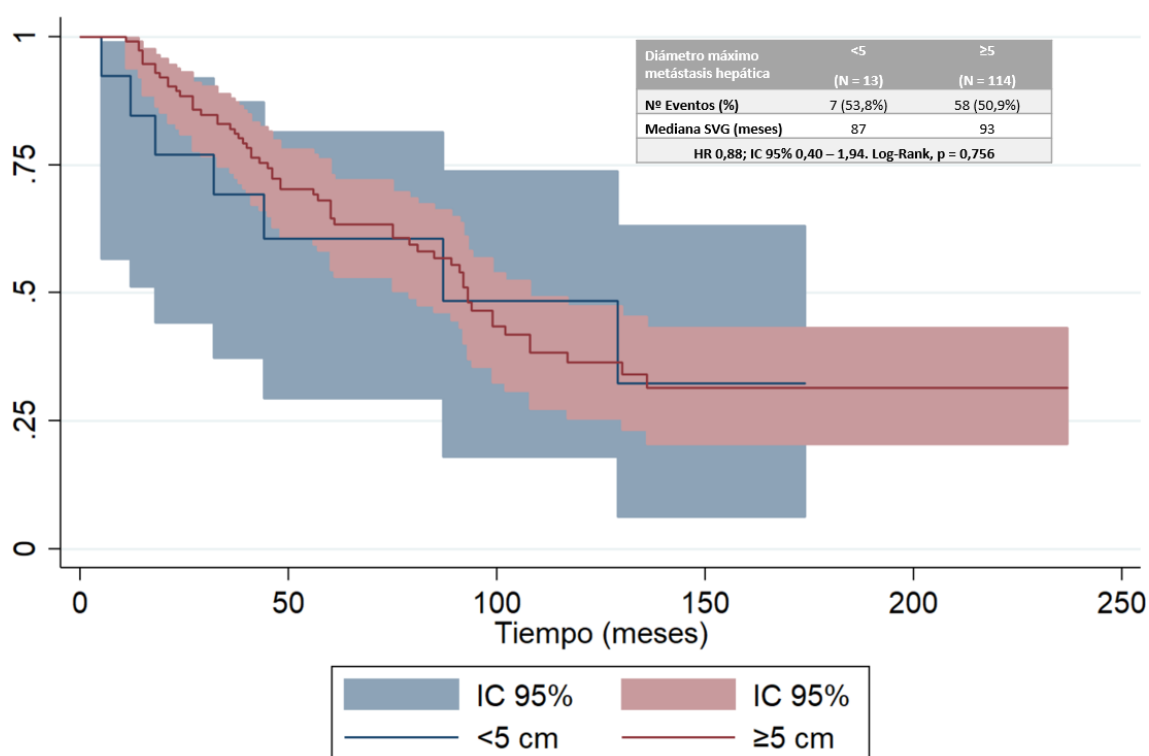


Gráfico R92 – Supervivencia global según diámetro máximo de la mayor metástasis (5 cm).

La persistencia de enfermedad tras la cirugía hepática no impactó de forma estadísticamente significativa en la SVG (HR 0,98; IC 95% 0,51 – 1,87. Log-Rank, $p = 0,942$) (Gráfico R93). Si se analizaban la existencia de enfermedad residual sin tener en cuenta los casos de enfermedad sincrónica, cuya persistencia de enfermedad se definía como la presencia del tumor primario, tampoco se observaban diferencias estadísticamente significativas (HR 0,92; IC 95% 0,29 – 2,95. Log-Rank, $p = 0,893$) (Gráfico R94).

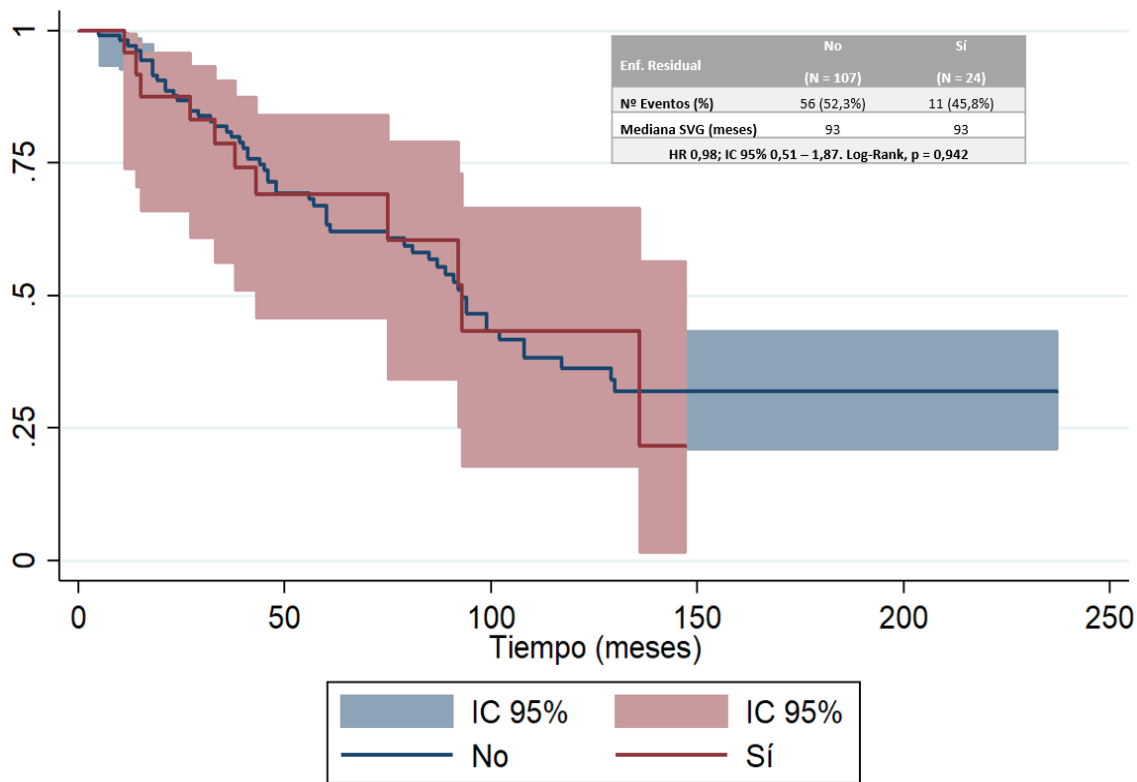


Gráfico R93 – Supervivencia global según enfermedad residual postquirúrgica por tumor primario.

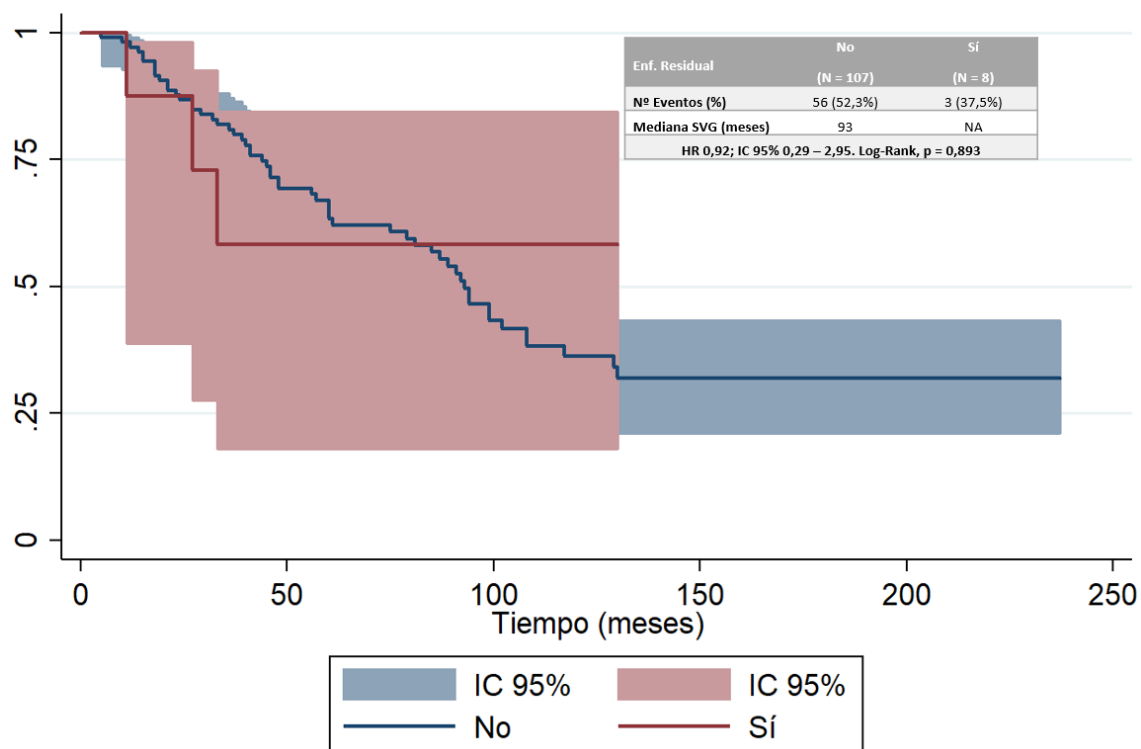


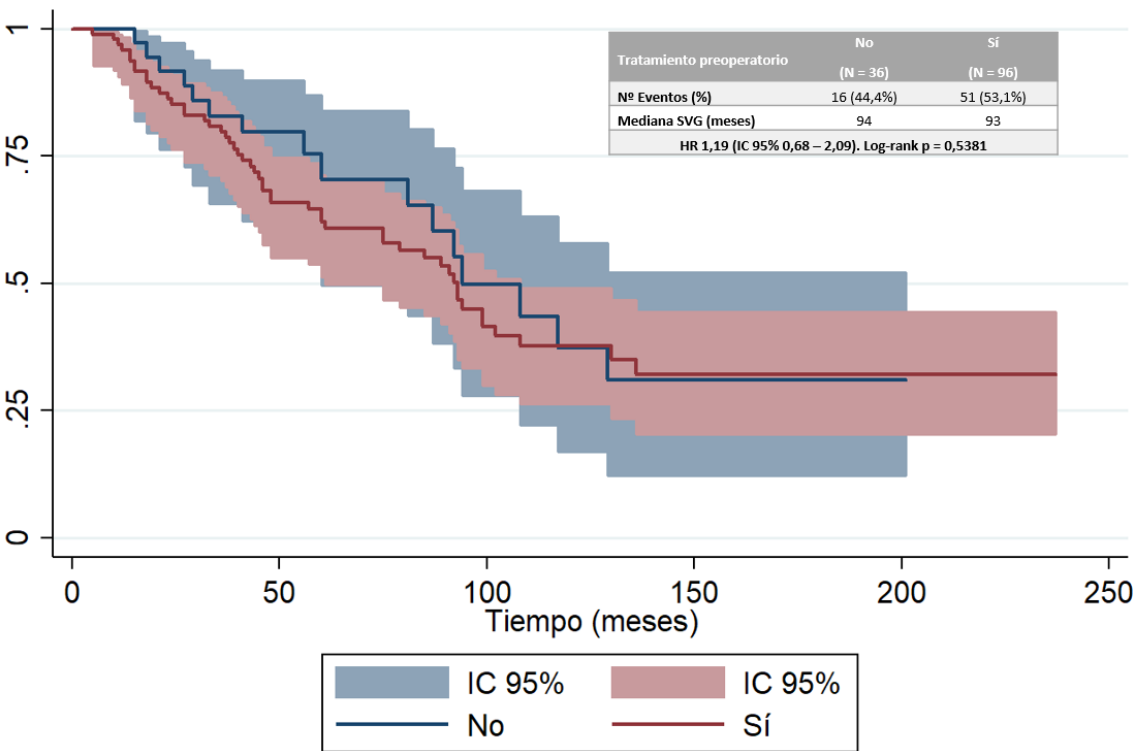
Gráfico R94 – Supervivencia global según enfermedad residual postquirúrgica sin tumor primario.

5.2.2.1.3. Análisis de supervivencia global según factores relacionados con el tratamiento.

5.2.2.1.3.1 Análisis de supervivencia global según los pacientes que reciben tratamiento preoperatorio.

5.2.2.1.3.1.A. Análisis de supervivencia global para el total de la población.

No se apreciaron diferencias en términos de SVG al comparar a aquellos pacientes que recibieron tratamiento sistémico preoperatorio, independientemente de su intención, frente a aquellos que fueron sometidos a cirugía de inicio sin tratamiento preoperatorio (HR 1,19; IC 95% 0,68 – 2,09. Log-Rank, p = 0,538) (Gráfico R95).



No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG cuando se comparó la indicación de tratamiento prequirúrgico neoadyuvante frente a tratamiento paliativo o de conversión en el total de la población (metacrónica y sincrónica) (HR 0,76; IC 95% 0,40 – 1,42. Log-Rank, $p = 0,384$) (Gráfico R96).

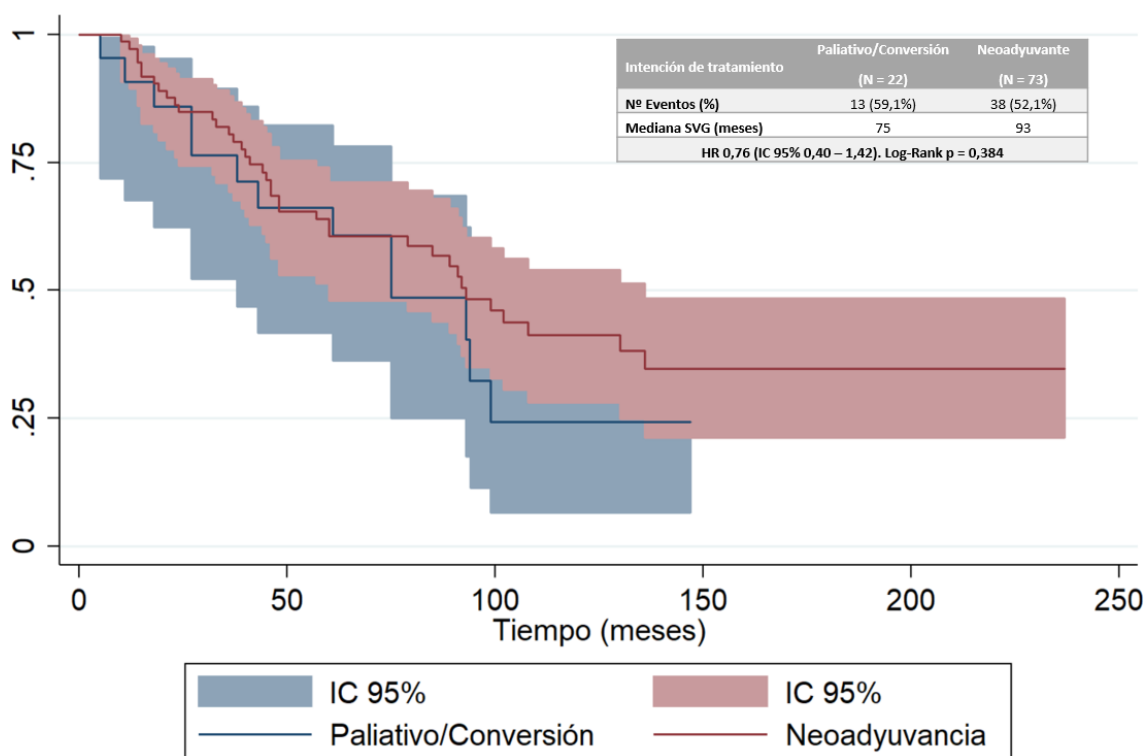


Gráfico R96 – Supervivencia global según intención de tratamiento (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) en el global de la población (metacrónica y sincrónica).

5.2.1.1.3.1.B. Análisis de supervivencia global según el momento de presentación.

Si se analizan los resultados en SVG en los pacientes que recibieron tratamiento preoperatorio según el momento de presentación de la enfermedad metastásica hepática en los pacientes con presentación metacrónica, el tratamiento con intención neoadyuvante sí obtiene diferencias estadísticamente significativas frente a la intención paliativa y de conversión (HR 0,24; IC 95% 0,06 – 0,84. Log-Rank, $p = 0,026$) (Gráfico R97).

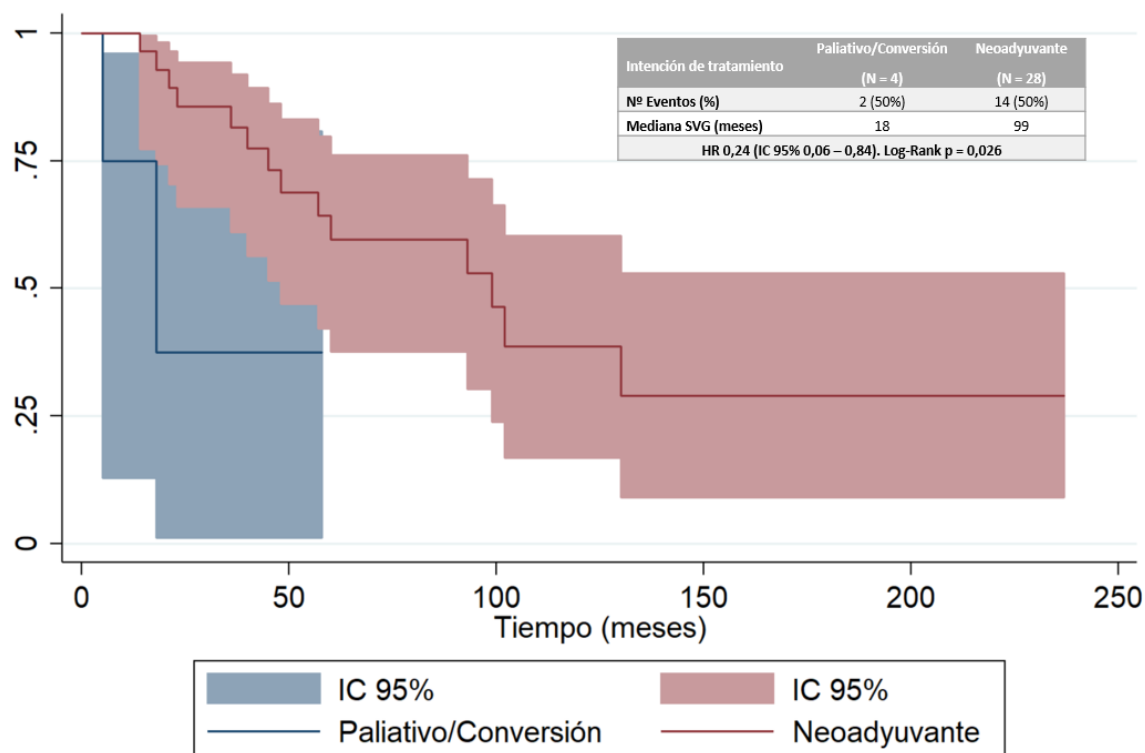


Gráfico R97 – Supervivencia global según intención de tratamiento (paliativo/conversión vs neoadyuvante) en la población metacrónica.

No se obtuvieron diferencias en términos de SVG, relativas a la intención de tratamiento (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) al considerar a los pacientes con presentación de enfermedad sincrónica (HR 0,86; IC 95% 0,42 – 1,77. Log-Rank, p = 0,682) (Gráfico R98).

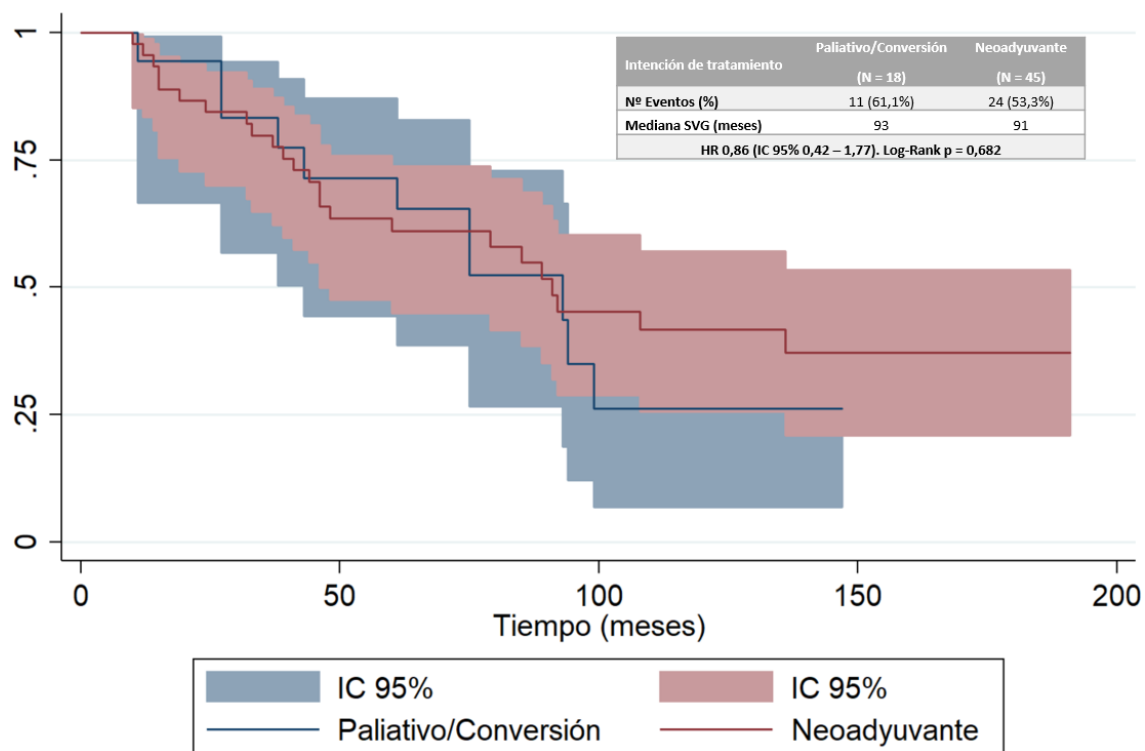


Gráfico R98 – Supervivencia global según intención de tratamiento (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) en la población sincrónica.

5.2.2.1.3.2. Análisis de supervivencia global según la composición del tratamiento preoperatorio.

5.2.2.1.3.2.A. Análisis de supervivencia global según el uso de terapia dirigida para el total de la población.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento sistémico preoperatorio, independientemente de la intención y de la forma de presentación, no hubo diferencias estadísticamente significativas en SVG entre aquellos que recibieron un esquema en combinación con terapia dirigida (*antiVEGF*, *antiEGFR*) y aquellos que no recibieron terapia dirigida (HR 1,79; IC 95% 0,99 – 3,24. Log-Rank, $p = 0,052$; Wilcoxon, $p = 0,143$) (Gráfico R99).

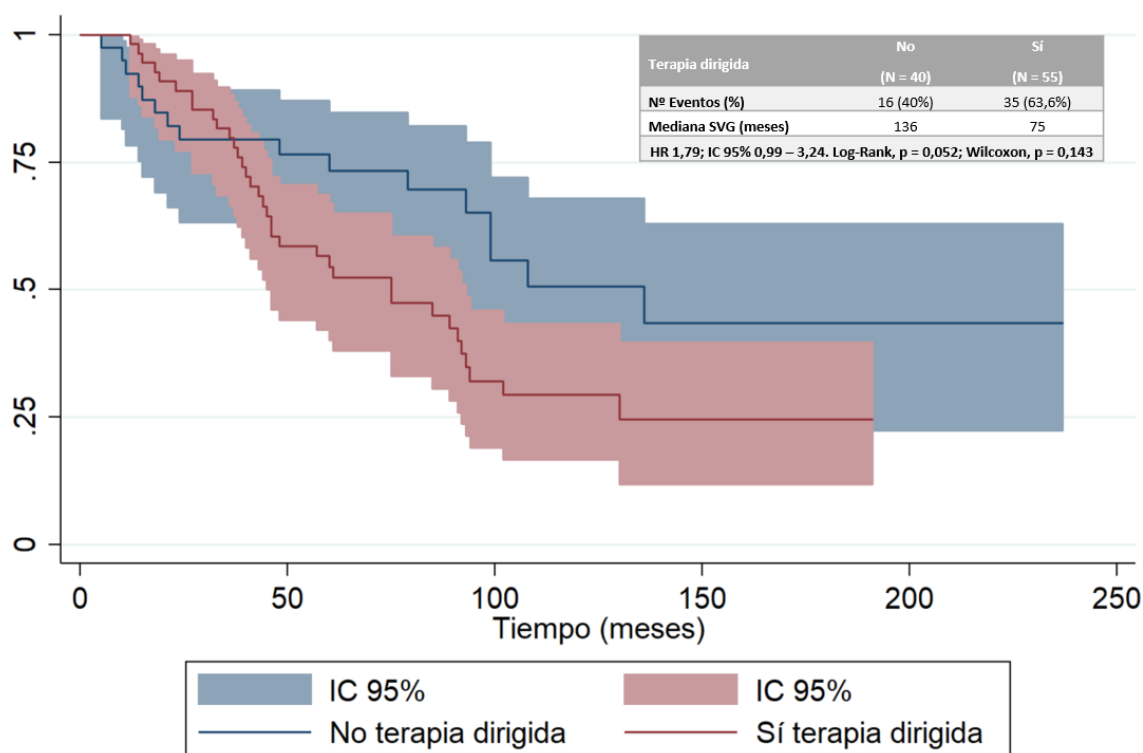


Gráfico R99 – Supervivencia global según el uso de terapia dirigida.

El uso de terapia dirigida con *antiVEGF* frente a *antiEGFR* no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (HR 0,90; IC 95% 0,45 – 1,79. Log-Rank $p = 0,730$; Wilcoxon, $p = 0,963$) (Gráfico R100).

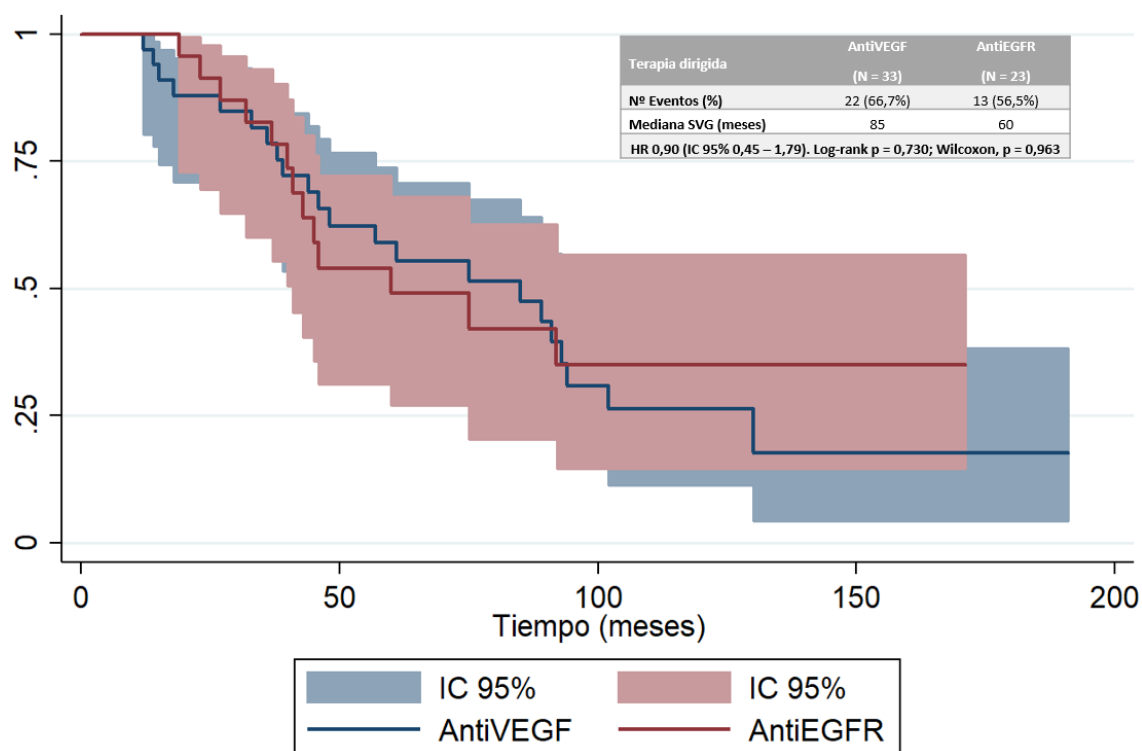


Gráfico R100 – Supervivencia global según el tipo de terapia dirigida utilizada.

5.2.1.1.3.2.B. Análisis de supervivencia global según lateralidad el uso de terapia dirigida y la lateralidad del tumor primario.

Si se excluyen los pacientes con colon derecho, en base al infrecuente uso de terapia *antiEGFR* en este supuesto, tampoco se observan diferencias entre el uso de *antiVEGF* y *antiEGFR* (HR 0,79; IC 95% 0,34 – 1,79. Log-Rank, $p = 0,566$) (Gráfico R101).

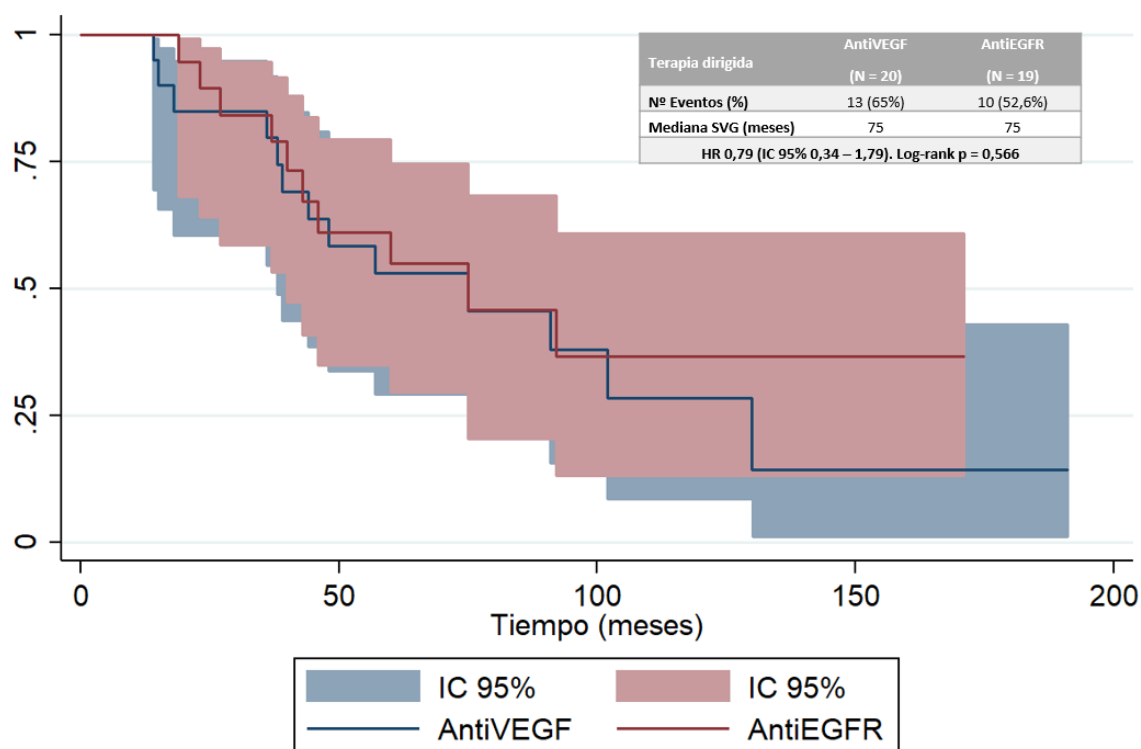


Gráfico R101 – Supervivencia global según el tipo de terapia utilizada (colon izquierdo).

5.2.1.1.3.2.C. Análisis de supervivencia global según el uso de oxaliplatino o irinotecan.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG al analizar el uso de oxaliplatino o irinotecan independientemente de la terapia utilizada o la lateralidad de tumor primario; diferencias que no se mantuvieron al analizar el test de *Wilcoxon* dado que no se cumplía el supuesto de proporcionalidad de las curvas de supervivencia (HR 0,46; IC 95% 0,26 – 0,81. Log-Rank, $p = 0,006$; Wilcoxon, $p = 0,060$) (Gráfico R102).

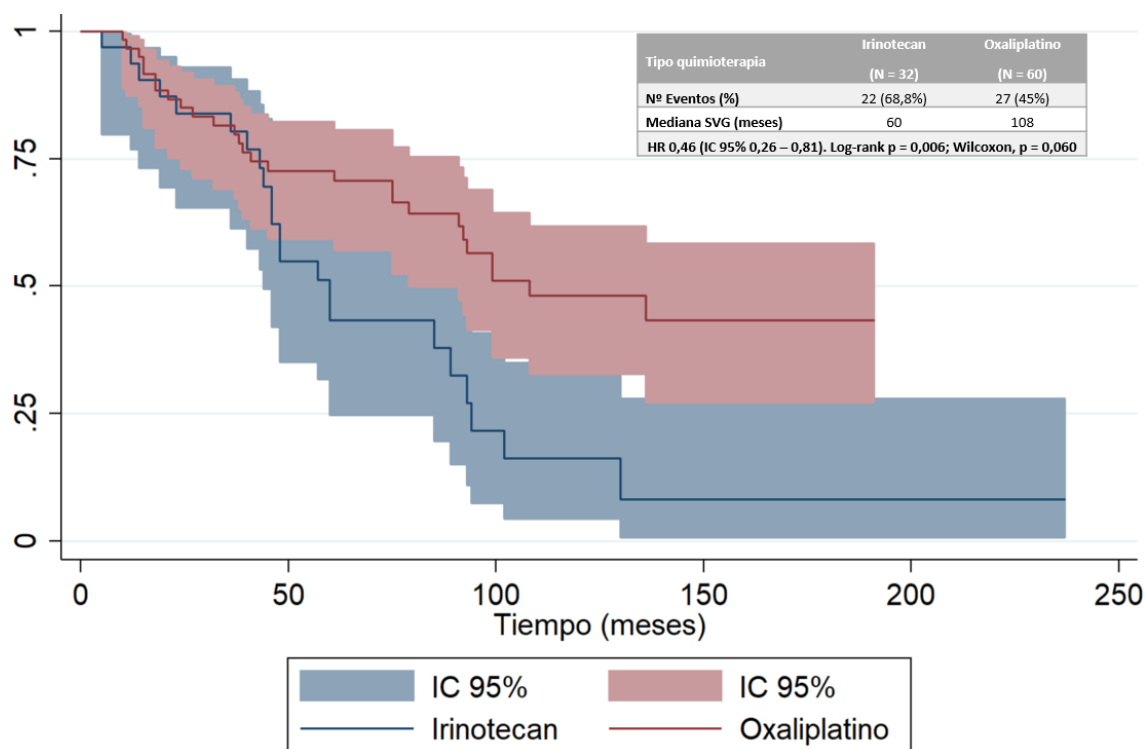


Gráfico R102 – Supervivencia global según el uso de oxaliplatino o irinotecan.

En los casos en los que el *antiVEGF* fue la terapia dirigida de elección, no se observaron diferencias si la quimioterapia de combinación empleada era oxaliplatino o irinotecan (HR 2,45; IC 95% 0,97 – 6,19. Log-Rank, $p = 0,050$; Wilcoxon, $p = 0,218$) (Gráfico R103). De la misma forma, el uso de oxaliplatino o irinotecan no mostró diferencias al analizar su combinación con terapia frente a *EGFR* (HR 2,11, IC 95% 0,56 – 7,97. Log-Rank, $p = 0,257$) (Gráfico R104).

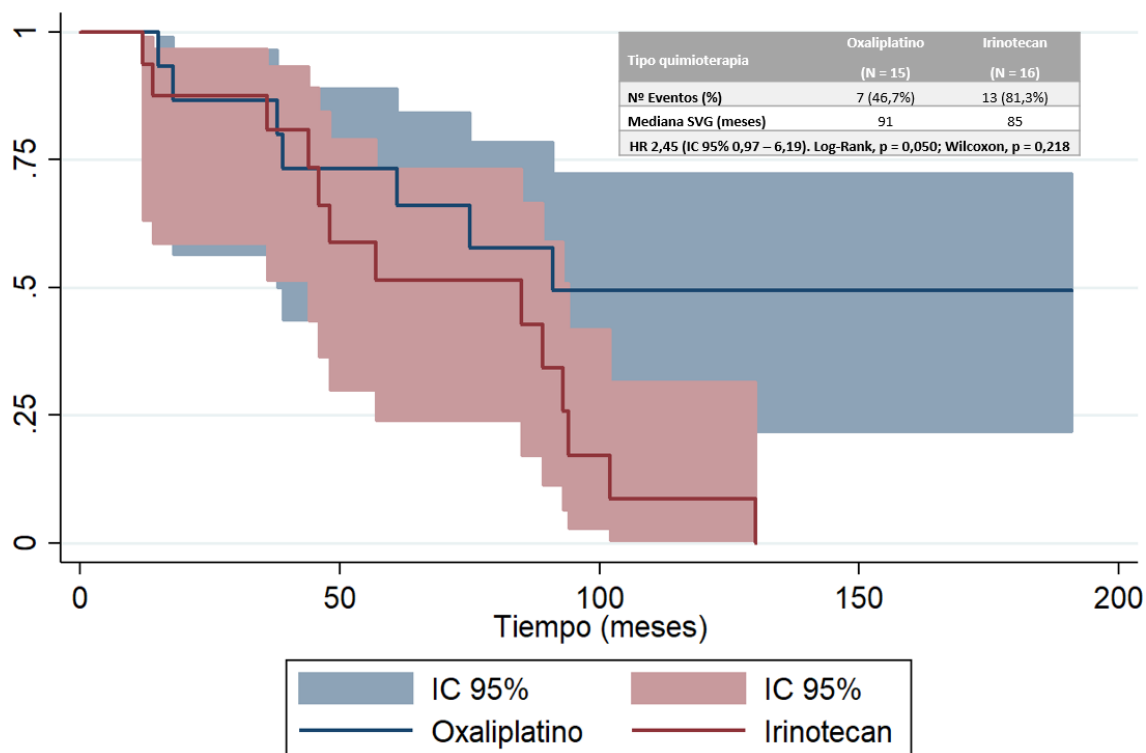


Gráfico R103 – Supervivencia global según el uso de oxaliplatino o irinotecan (si terapia *antiVEGF*).

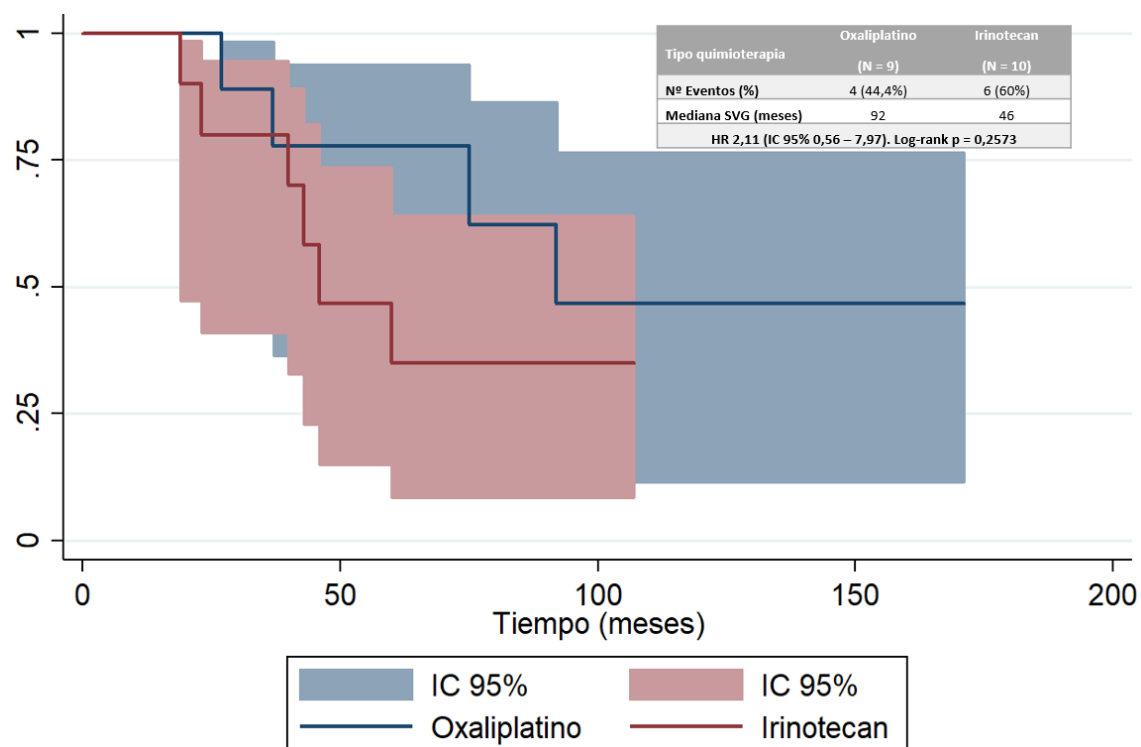


Gráfico R104 – Supervivencia global según el uso de oxaliplatino o irinotecan (si terapia *antiEGFR*).

5.2.2.1.3.3. Análisis de supervivencia global según el grado de respuesta por imagen.

No se observaron diferencias en SVG al comparar el grado de respuesta tumoral obtenida por RECIST 1.1., considerando respuesta completa, parcial o enfermedad estable (HR 1,37; IC 95% 0,78 – 2,40; p = 0,276. Log-Rank, p = 0,535) (Gráfico R105).

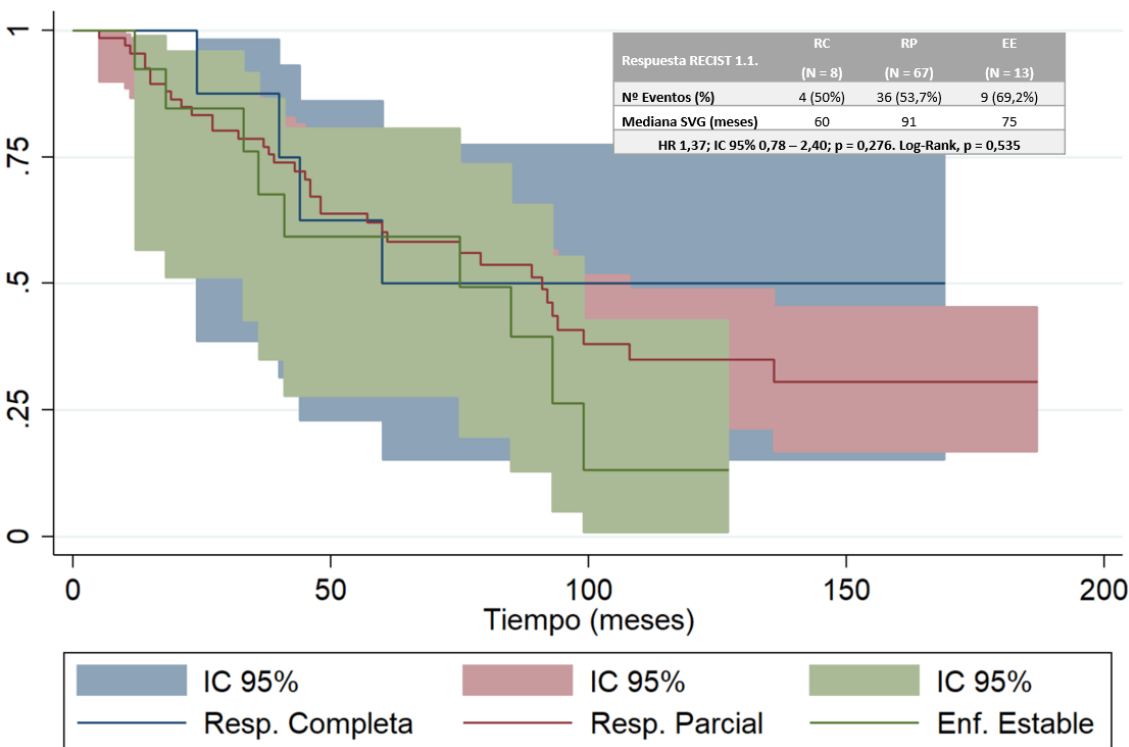


Gráfico R105 – Supervivencia global según respuesta por RECIST 1.1.

El análisis de SVG entre los pacientes en los que se observó una respuesta de enfermedad (completa o parcial) frente a aquellos que presentaron una estabilización de esta, no alcanzó la significación estadística (HR 0,69; IC 95% 0,33 – 1,42. Log-Rank, p = 0,310) (Gráfico R106). Tampoco se apreciaron diferencias al comparar los pacientes con respuesta completa frente a los que presentaron respuesta parcial o estabilización de enfermedad (HR 1,37; IC 95% 0,49 – 3,80. Log-Rank, p = 0,546) (Gráfico R107).

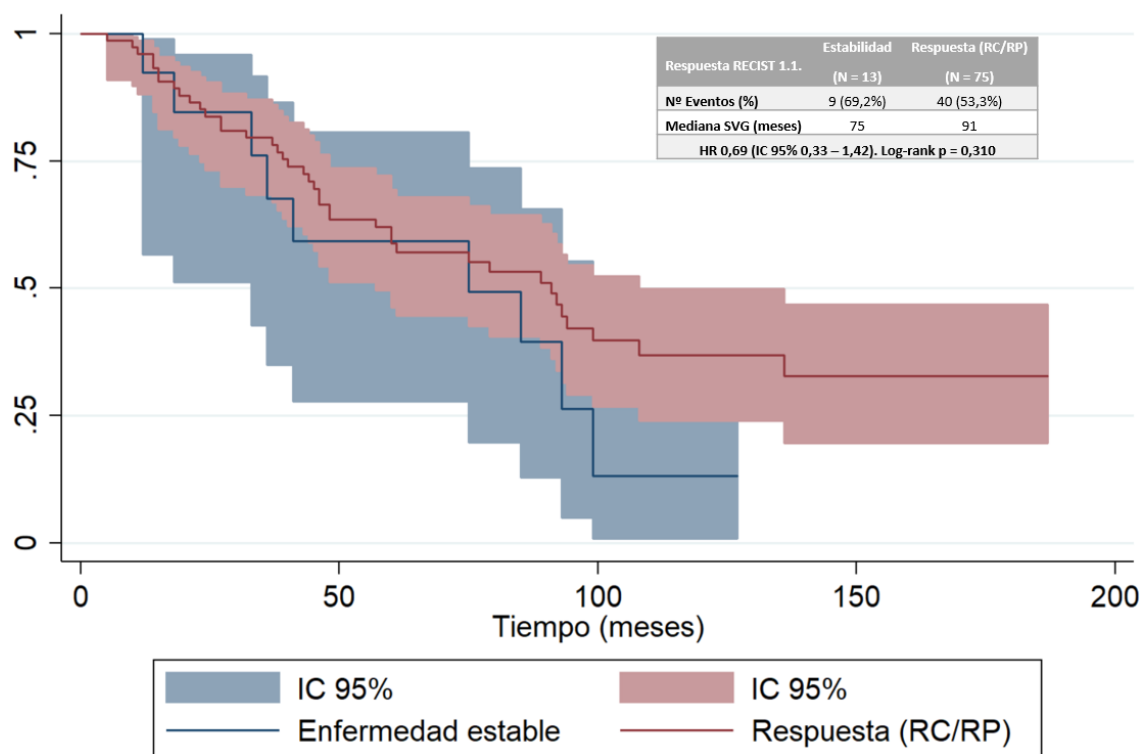


Gráfico R106 – Supervivencia global según tipo de respuesta por RECIST 1.1.
(enfermedad estable vs. respuesta parcial o completa).

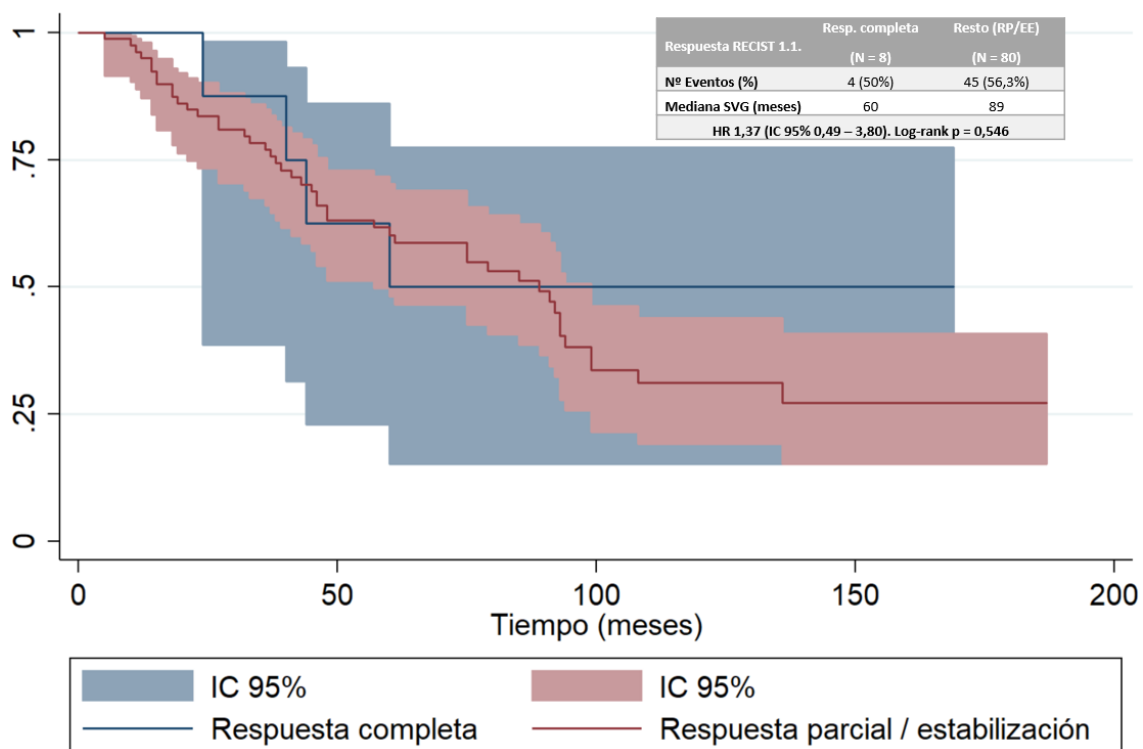


Gráfico R107 – Supervivencia global según tipo de respuesta por RECIST 1.1.
(respuesta completa vs. parcial/enfermedad estable).

5.2.2.1.3.4. Análisis de supervivencia global según el perfil de recaída.

La presencia de una recaída monotópica o politópica, entendidas como en un único órgano o varios órganos, respectivamente, impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SVG, de tal forma que aquellas recaídas monotópicas presentaron un pronóstico favorable con respecto a las politópicas (HR 0,48; IC 95% 0,25 – 0,91. Log-Rank, $p = 0,020$) (Gráfico R108).

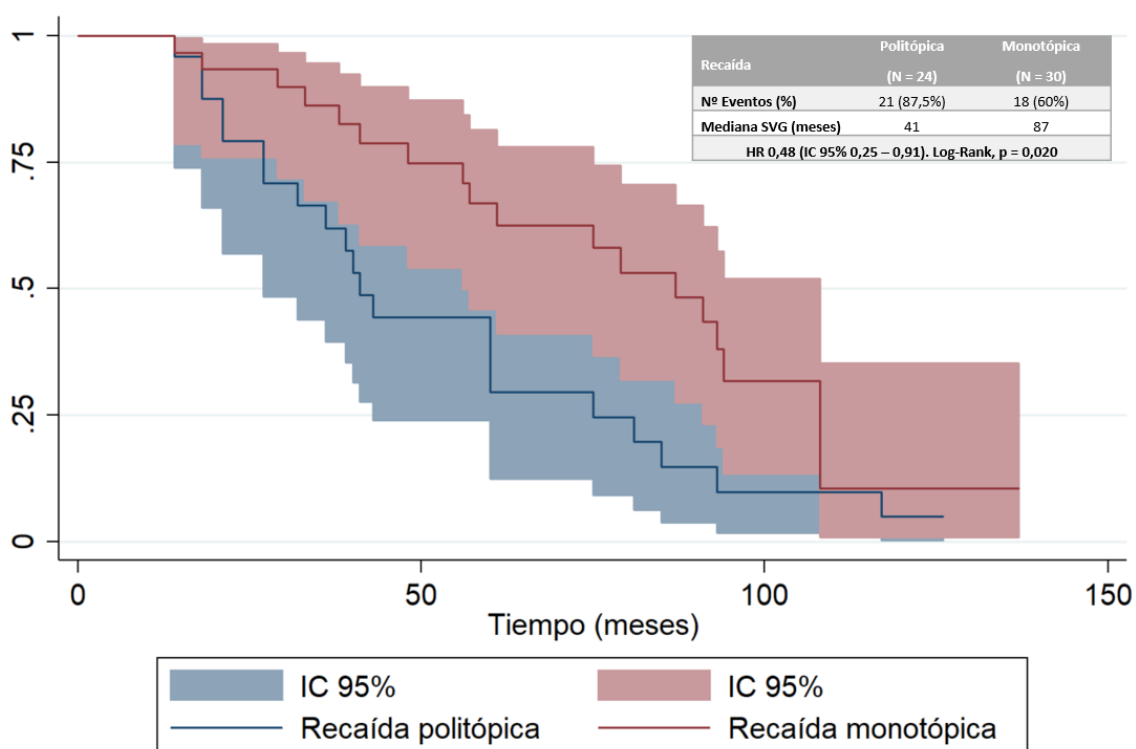


Gráfico R108 – Supervivencia global según la recaída (politópica vs. monotópica).

Al estudiar el posible efecto sobre la SVG de cada una de las localizaciones de recaída monotópica tras la cirugía hepática, excluyendo las recaídas politópicas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de ellas: hepática vs. extrahepática (HR 1,38; IC 95% 0,71 – 2,70. Log-Rank, $p = 0,335$) (Gráfico R109), pulmonar vs. extrapulmonar (HR 1,01; IC 95% 0,48 – 2,10. Log-Rank, $p = 0,985$) (Gráfico R110), peritoneal vs. extraperitoneal (HR 0,65; IC 95% 0,28 – 1,52. Log-Rank,

p = 0,316) (Gráfico R111). La presencia de recaída ganglionar frente a las recaídas monotópicas extraganglionares no pudo ser evaluada por el limitado número de casos.

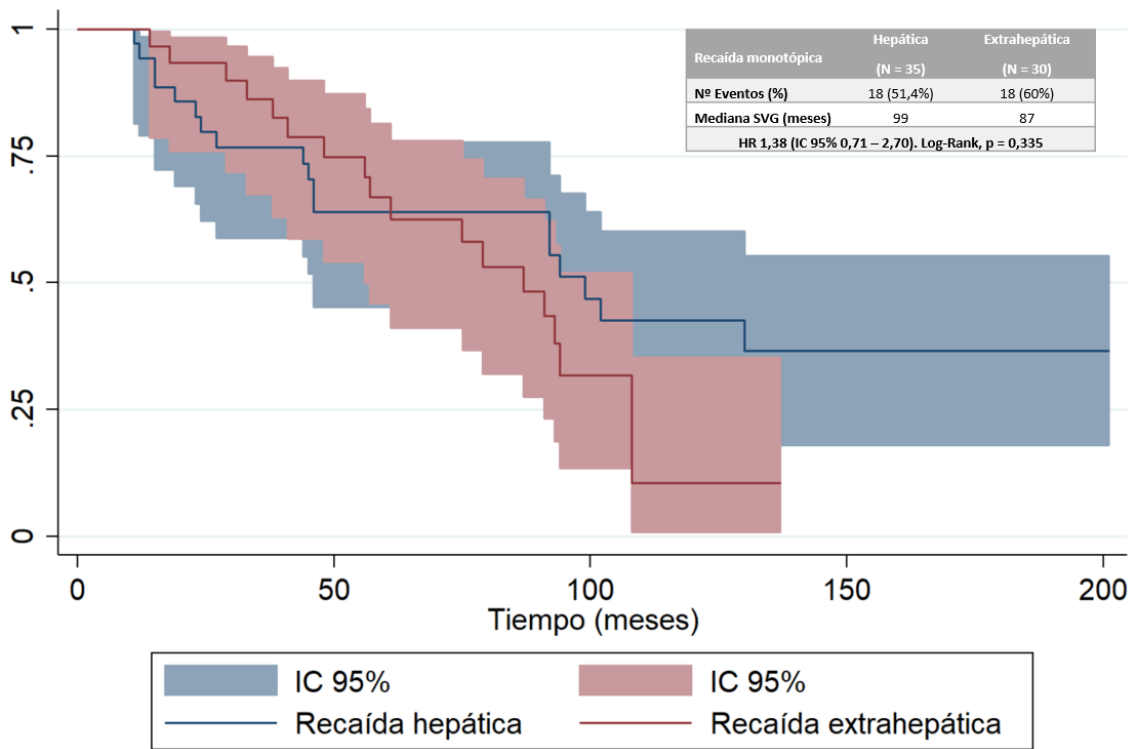


Gráfico R109 – Supervivencia global según la recaída monotópica (hepática vs. extrahepática).

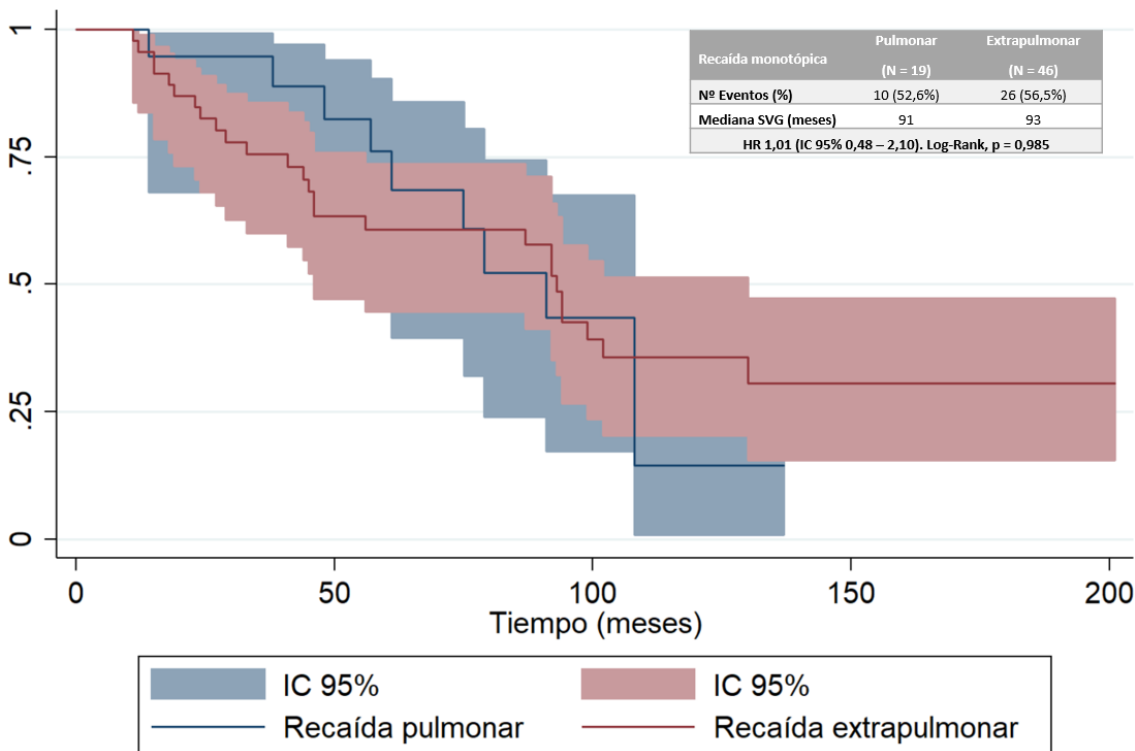


Gráfico R110 – Supervivencia global según la recaída monotópica (pulmonar vs. extrapulmonar).

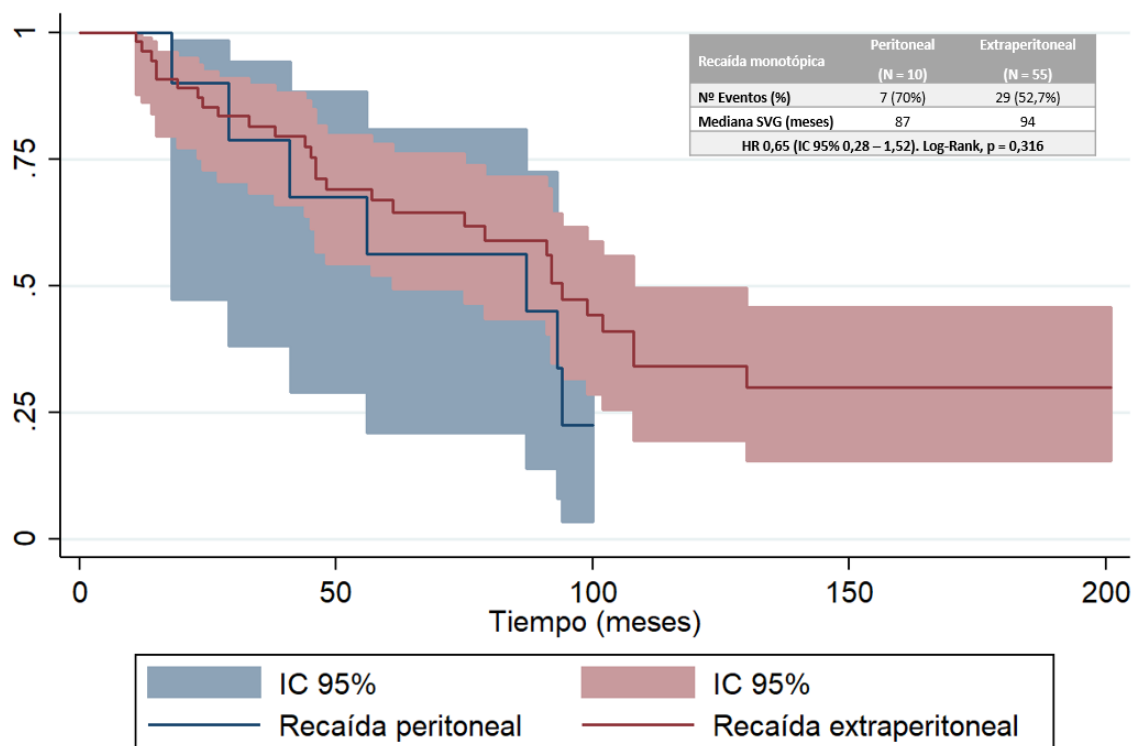


Gráfico R111 – Supervivencia global según la recaída monotópica (peritoneal vs. extraperitoneal).

5.2.1.1.3.4.A. Análisis de supervivencia global según el tratamiento a la recaída.

Tras el diagnóstico de la primera recaída, los pacientes que recibieron tratamiento presentaron una mediana de SVG numéricamente superior a aquellos que no recibieron tratamiento, aunque dichas diferencias no se demostraron como estadísticamente significativas (HR 0,47; IC 95% 0,21 – 1,04. Log-Rank, p = 0,054) (Gráfico R112).

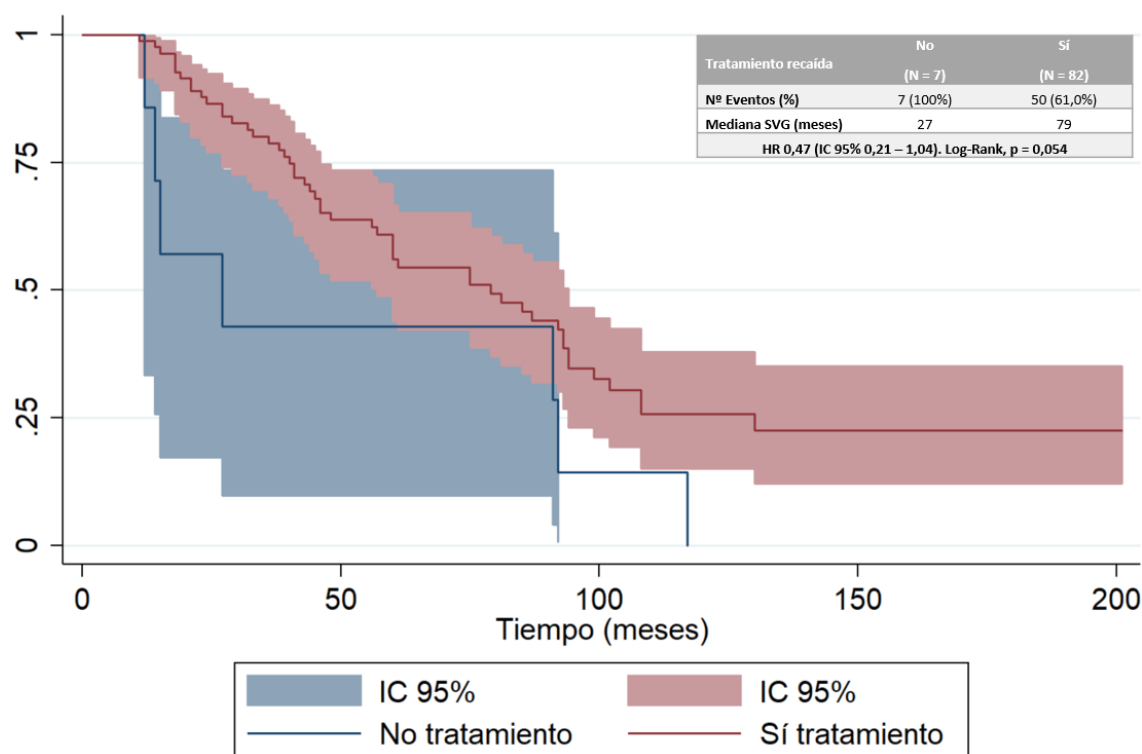


Gráfico R112 – Supervivencia global según tratamiento tras la recaída (sí vs. no).

Los pacientes que recibieron un tratamiento radical (cirugía, radioterapia estereotáxica, radiofrecuencia, o sus combinaciones con tratamiento sistémico), asociado o no a terapia sistémica, tras la recaída de enfermedad, presentaron una diferencia estadísticamente significativa superior en términos de SVG en contraposición a los pacientes que fueron atendido exclusivamente con tratamiento sistémico (HR 0,45; IC 95% 0,26 – 0,79. Log-Rank, p = 0,004) (Gráfico R113).

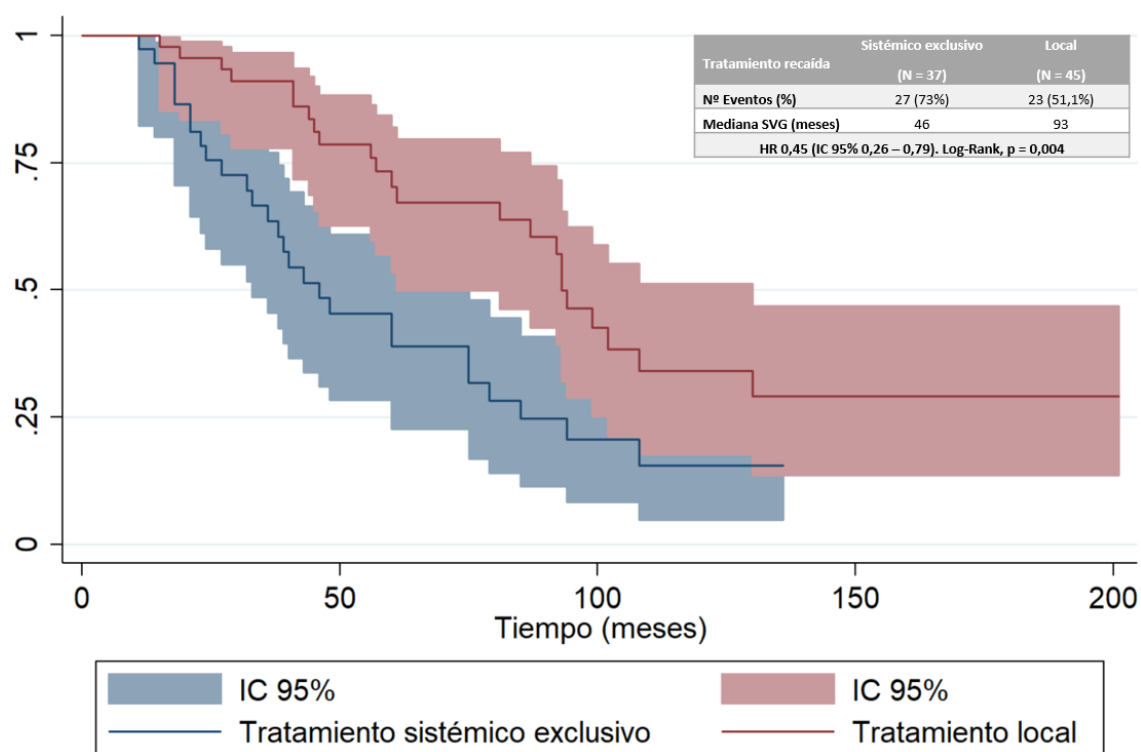


Gráfico R113 – Supervivencia global según el tipo de tratamiento tras la recaída.

5.2.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, detalladas en la “Tabla R19”, se analizaron conjuntamente en un modelo de regresión multivariante. Se excluyeron las variables: “Intención del tratamiento sistémico preoperatorio (paliativo/conversión vs. neoadyuvante)” y “Tipo de recaída (politópica vs. monotópica)”. La justificación a la supresión de estas variables fue el reducido tamaño muestral en la primera de ellas (n = 32 pacientes, 4 pacientes en el brazo de tratamiento paliativo/conversión y 28 pacientes en el brazo de tratamiento neoadyuvante) (Gráfico R97), y el impacto en la supervivencia global (SVG) que los tratamientos realizados con posterioridad a la recaída pueden tener en la variable “Tipo de recaída (politópica vs. monotópica)”. Del mismo modo, se excluyó la variable “Número de metástasis hepáticas

en la pieza quirúrgica (<4 vs. ≥ 4)” por un problema de colinealidad con la variable “Número de metástasis hepáticas en prueba de imagen (<5 vs. ≥ 5)”. La elección del número de metástasis diagnosticado iconográficamente se realizó dado que es una variable accesible en el escenario previo al tratamiento y que, por tanto, podría ayudar más a la toma de decisiones.

A dicho análisis, se añadieron aquellas variables que, aun no siendo estadísticamente significativas, se consideraron como clínicamente relevantes (“Localización del tumor primario (derecho vs. izquierdo)”, “Estado mutacional *RAS/BRAF*^{V600E} (no mutado vs. mutado)”, “Presentación temporal de la enfermedad (metacrónico vs. sincrónico)”).

En el análisis de regresión multivariante, la única variable que retuvo la significación estadística fue la elevación de CEA ≥ 15 ng/mL en el momento prequirúrgico, con una HR 5 (IC 95% 1,62 – 15,42; $p = 0,005$). Variables como la localización de la afectación metastásica hepática (unilobar vs. bilobar) o la presencia de un margen quirúrgico afecto no alcanzaron la significación estadística con p-valores de 0,055 y 0,090, respectivamente (Tabla R19).

		Análisis univariante		Análisis multivariante	
		HR	p	HR	p
Localización tumor primario	Derecho	1,00 (ref.)	0,419	1,00 (ref.)	0,577
	Izquierdo	0,80		0,72	
Presentación temporal de enfermedad	Metacrónica	1,00 (ref.)	0,885	1,00 (ref.)	0,497
	Sincrónica	0,97		0,68	
Número metástasis hepáticas (imagen)	<5	1,00 (ref.)	0,003	1,00 (ref.)	0,560
	≥5	2,78		1,55	
Localización metástasis hepáticas	Unilobar	1,00 (ref.)	0,000	1,00 (ref.)	0,055
	Bilobar	2,98		2,93	
CEA prequirúrgico	<15 ng/mL	1,00 (ref.)	0,017	1,00 (ref.)	0,005
	≥15 ng/mL	2,25		5,00	
Afectación ganglionar tumor primario	No	1,00 (ref.)	0,036	1,00 (ref.)	0,347
	Sí	1,83		1,94	
Estado RAS/BRAF V600E	No mutado	1,00 (ref.)	0,056	1,00 (ref.)	0,224
	Mutado	1,81		1,88	
Margen quirúrgico afecto	No	1,00 (ref.)	0,022	1,00 (ref.)	0,090
	Sí	2,06		2,75	
Número metástasis hepáticas (cirugía)	<4	1,00 (ref.)	0,011	-	-
	≥4	2,27		-	
Intención tratamiento preoperatorio	Paliativo/Conversión	1,00 (ref.)	0,026	-	-
	Neoadyuvante	0,24		-	
Tipo de recaída	Politópica	1,00 (ref.)	0,020	-	-
	Monotópica	0,48		-	

HR, hazard ratio; p, p-valor; ng, nanogramos; mL, mililitro; Ref., referencia; CEA, antígeno carcinoembrionario.

Tabla R19 – Análisis univariante y multivariante de supervivencia global.

6. DISCUSIÓN

6.1. ANÁLISIS DE VALORES PERDIDOS

La dificultad de acceso a la información completa de la población a estudio fue la principal limitación del proyecto. Hasta el 29,7% de las variables presentaron algún valor perdido.

Los parámetros de laboratorio, menos frecuentemente recogidos en el curso clínico, fueron los más afectados. A pesar de haber consultado directamente la fuente del registro del laboratorio, el período temporal de la población estudiada y la falta de acceso a los datos dificultó la recogida de la información. Las características anatomopatológicas y moleculares fueron estudiadas acudiendo tanto a la historia clínica de los pacientes como a los informes emitidos por el Servicio de Anatomía Patológica. No obstante, el conjunto básico de datos del informe anatomopatológico y el número de determinaciones moleculares han sufrido modificaciones a lo largo del período de estudio de la población evaluada. Todo ello ha conllevado a una frecuencia elevada de valores perdidos en relación con estas variables.

En lo referente al perfil molecular, a pesar del esfuerzo realizado retrospectivamente para poder optimizar dicha información, el uso de la historia clínica como única fuente de información permitió que se evaluaran solo las determinaciones moleculares que se habían realizado de rutina. Entre las causas de la menor accesibilidad al material de biopsia se debe citar tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el presente análisis, ya que en ocasiones se trataba de muestras sin suficiente material, o la procedencia de centros externos de determinados pacientes. Cabe destacar la ausencia de financiación de ningún tipo para la realización del estudio, lo que habría facilitado completar y ampliar el número de análisis moleculares en las biopsias de los pacientes recogidos.

Otro de los motivos que podrían explicar la frecuencia de valores perdidos es que el Hospital General Universitario de Elche actúa como centro de referencia para cirugía hepática por cáncer colorrectal. La derivación de pacientes desde centros externos donde, en ocasiones, habían sido diagnosticados y tratados perioperatoriamente ha dificultado el acceso a las variables consideradas en el presente trabajo. Esta situación no hace sino enfatizar la necesidad de protocolizar los procedimientos que se realizan en centros de referencia, de tal forma que se asegure la accesibilidad y calidad de la información clínica con el fin de poder auditar los resultados de la asistencia que se ofrece a los pacientes.

6.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

6.2.1. Características basales.

La edad media de diagnóstico de las metástasis hepáticas fue de 62,8 años (rango: 28,8 – 82,7), en concordancia con la edad publicada por varias series quirúrgicas, donde oscila entre los 60 y los 70 años (69,91). Sin embargo, tanto la edad media al diagnóstico de la enfermedad metastásica metacrónica (64,6 años) como sincrónica (60,6 años), fueron inferiores a las series publicadas (213).

La proporción de pacientes fue mayoritariamente masculina (64,7%), en línea con los principales estudios de tratamiento sistémico y resección de enfermedad hepática metastásica por cáncer colorrectal, donde el sexo masculino representó entre el 58% y el 71% del total de la población (101,102,177,178,181). Si atendemos a datos publicados por el registro ARCAD, los resultados de esta serie también se muestran similares ya que, en ésta, hasta el 61,4% de los pacientes intervenidos fueron hombres (214).

Si bien la situación funcional de los pacientes propuestos para resección radical de metástasis hepáticas fue similar a los pacientes incluidos en los principales ensayos clínicos de tratamiento sistémico perioperatorio (101,102,177,178,181) (Tabla D1), resulta llamativa en nuestra serie la presencia de hasta un 3,7% y un 0,7% de pacientes con ECOG 2 y 3, respectivamente. Estas diferencias podrían ser justificadas tanto por la tendencia, cada vez menos restrictiva, del abordaje de la enfermedad metastásica hepática, así como por la estricta selección de la población dentro de un ensayo clínico aleatorizado, frente al análisis retrospectivo que nos ocupa.

	Serie HGUE	EPOC (177)	NEW EPOC (101)	JCO G0603 (181)
ECOG 0	32,4%	79%	98,8%	97%
ECOG 1	63,2%	20%		3%
ECOG 2	3,7%	1%	1,2%	0%
ECOG 3	0,7%	0%	0%	0%

Tabla D1 – Situación funcional previa cirugía hepática.

La comorbilidad basal recogida en nuestra población fue poco prevalente, y principalmente a expensas de factores de riesgo cardiovascular (Figura R1). Menos prevalente fue la existencia de potenciales factores de riesgo de desarrollar toxicidad hepática secundaria a tratamiento perioperatorio, como son la historia de enolismo (10,6%) o la hepatopatía previa (0,7%). Hasta el 17,7% de los pacientes intervenidos presentaban obesidad, algo que podría haber influido en la evolución postoperatoria, incrementando el riesgo de complicaciones postquirúrgicas.

No se realizó una recogida de información pormenorizada de otras comorbilidades, puesto que el objetivo fue definir el perfil de paciente en cuanto a las comorbilidades más frecuentes y en lo referente a aquellas que pudieran asociar un

detrimento de la función hepática (hepatopatía, enolismo). No se han detallado las causas de hepatopatía, dado que, debido al tamaño muestral disponible, las conclusiones derivadas de su análisis habrían tenido escasa validez. No se recogió la existencia de comorbilidades respiratorias, algo que podría haber influido en el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas (215).

El interés en la definición del perfil de comorbilidades de nuestra población surge de la probable asociación reportada entre la presencia de factores de riesgo cardiovascular y las complicaciones presentadas tras la cirugía hepática. En un análisis retrospectivo del *National Surgical Quality Improvement Program* con 3.973 pacientes intervenidos mediante resección hepática por diversos motivos (46% diagnosticados con neoplasias secundarias/metastásicas), el síndrome metabólico se asoció a una frecuencia de complicaciones postquirúrgicas de hasta el 23%, con una mortalidad postoperatoria del 3% y un aumento de riesgo de muerte postoperatoria (*Odds ratio* (OR) 2,7; $p=0,001$) (215).

Resulta pertinente resaltar que ninguno de los ensayos clínicos fase III que investigan el papel del tratamiento perioperatorio informan del perfil de comorbilidades de los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (101,102,177,178,181). Tampoco se dispone de datos publicados en el registro ARCAD (214). Considerando el envejecimiento poblacional y la creciente tendencia a proponer resecciones quirúrgicas en población añosa, sería recomendable estudiar qué importancia tienen éstas y otras comorbilidades en el tratamiento radical de las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal.

La elevada prevalencia de valores perdidos en las características anatomopatológicas relativas al daño hepático no tumoral impide extraer conclusiones acerca del desarrollo de toxicidad hepática tras la quimioterapia citotóxica. Sólo un

paciente experimentó una complicación por insuficiencia hepática tras la intervención. En el registro ARCAD, hasta un 10,1% presentaron complicaciones hepáticas secundarias a la cirugía tras la resección de metástasis (214). Si atendemos exclusivamente a la insuficiencia hepática tras hepatectomía, su incidencia varía entre el 1,2% y el 32% en función de la serie consultada (216). Se ha de tener en cuenta, que dichos estudios aglutinan resecciones hepáticas por diferentes diagnósticos, algunos de ellos no oncológicos. Otra dificultad añadida ha sido la definición de insuficiencia hepática. *Rahbari et al* la definen como una incapacidad del remanente hepático para mantener sus funciones básicas manifestada como una ratio normalizada internacional (en inglés, *INR*) elevada e hiperbilirrubinemia a partir del quinto día postoperatorio (216).

Es posible explicar la prevalencia de valores perdidos teniendo en cuenta el periodo de inclusión de la población. A la ausencia de un protocolo estandarizado de descripción de las metástasis resecadas en los años iniciales, se ha de sumar la posibilidad de un sesgo de información dada la falta de acceso a algunas de las historias conservadas en soporte físico.

El progresivo avance en el conocimiento molecular, así como en las implicaciones pronósticas y terapéuticas de las variables anatomopatológicas y moleculares justificaron el ulterior desarrollo de protocolos específicos, tanto por parte del Servicio de Anatomía Patológica como por el Laboratorio de Biología Molecular, no solo para evaluar los resultados en el centro donde se realiza, sino para poder comparar con fiabilidad dichos resultados con las series publicadas en otros centros. Desde el año 2011, el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario de Elche cuenta con la protocolización del diagnóstico histológico de las metástasis resecadas, aunque inicialmente no fue aplicado de manera regular en todos los casos. Así como de protocolos

específicos en el estudio de biomarcadores pronósticos y predictivos en el cáncer colorrectal.

6.2.2. Características relativas al tumor primario.

La edad media al diagnóstico del tumor primario (63,3 años), cuando la enfermedad avanzada se presentó con carácter metacrónico, fue inferior a las series publicadas (213), donde más del 70% de los diagnósticos ocurren por encima de los 65 años, frente al 45,9% de nuestra serie.

La localización del tumor primario en nuestra serie (Figura R2) difiere en las poblaciones consultadas. Mientras en el estudio EPOC (177) las proporciones de colon (56%) y de recto (42%) fueron parecidas, en el estudio JCOG0603 (181) los pacientes presentaron una localización del tumor primario mayoritariamente en colon (75 – 79%). En ninguno de dichos estudios se especificó la lateralidad del tumor primario colónico, un factor pronóstico y predictivo documentado en cáncer de colon. En nuestra serie, hubo una mayor proporción de tumores de localización izquierda (77,2%) frente a la localización derecha (22,8%). Hasta 41 casos (39%) de los tumores de localización izquierda fueron de localización rectal.

Hasta el 80,9% de los pacientes presentaron un tumor primario localmente avanzado (pT3/T4) y el 63,2% presentaron afectación ganglionar locorregional (Tabla R1). Estos datos concuerdan con los pacientes comprendidos en la serie quirúrgica de *De Jong et al* (217). Por otra parte, la mayoría de los tumores primarios fueron bien diferenciados (41,2%), con hasta un 33,8% de tumores moderadamente diferenciados (Tabla R1). *Choti et al* (218), reportaron datos similares en su serie de 226 pacientes

intervenidos en el *Johns Hopkins Hospital* (pN+ 51,8%; G1/G2 60,2%). No se dispone de datos relativos a la invasión linfovascular ni perineural en la series quirúrgicas publicadas, a pesar de ser conocidos factores de mal pronóstico en enfermedad localizada (4). En nuestra serie, predominó la ausencia de afectación linfovascular (42,7%), mientras la proporción de afectación perineural fue similar (Pn0 en el 36,8% y Pn1 en el 36%). Es preciso comentar que en estas dos últimas variables histológicas la frecuencia de valores perdidos fue elevada (25% y 27,2%, respectivamente), principalmente debido al difícil acceso a las historias clínicas en soporte físico y a la no clasificación de éstas en el informe anatomopatológico. Circunstancia que complica cualquier análisis en relación dichos determinantes histológicos (Tabla R1).

La falta de datos relativa al estado molecular de *RAS*, *BRAF* y a la expresión de proteínas reparadoras en una proporción de pacientes que en ocasiones supera el 50% no permite extraer conclusiones fiables. La elevada presencia de valores perdidos en estos parámetros puede justificarse por el periodo de inicio de reclutamiento de la población. Si tenemos en cuenta que hasta el 44,9% de la población presentó enfermedad metacrónica, y que el estudio molecular de *RAS*, *BRAF* y *MMR* se realiza sobre tejido tumoral del tumor primario, el hecho de que gran parte de nuestra población fuese diagnosticada de cáncer colorrectal localizado previo al año 2010 podría explicar la elevada frecuencia de valores perdidos en dichos parámetros. No es hasta 2009 cuando se publican los estudios de aprobación de inhibidores de *EGFR* en combinación con quimioterapia en enfermedad metastásica (219), lo que podría explicar la no determinación del estatus de *RAS* en esta población. No sería hasta 2015 cuando se propondría la identificación de mutaciones en *BRAF*^{V600E} como potencial factor predictivo negativo de respuesta a terapia *antiEGFR* (220).

Aunque se ha intentado reducir la proporción de valores perdidos de dicho perfil molecular, las limitaciones relativas a la falta o escasez de muestra, así como el número de pacientes fallecidos han dificultado conseguirlo. De los pacientes incluidos, al menos el 44,1% presentaban un estatus no mutado en *RAS*; el 63,3% eran *BRAF*^{V600E} no mutado. El 1,5% de la población presentó pérdida de expresión de proteínas reparadoras.

Debido a la falta de precisión pronóstica de los determinantes clínicos e histológicos, se ha explorado el papel de los biomarcadores moleculares en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas. La mayor prevalencia de alteraciones en *RAS* hace que sea el biomarcador del que más evidencia se dispone. Su determinación en metástasis hepáticas es concordante con su determinación en el tumor primario (221,222). Se ha propuesto que las mutaciones en *KRAS* conferirían mayor agresividad a la metástasis en términos de progresión local, lo que explicaría su asociación con la afectación de márgenes quirúrgicos y una mayor tasa de recrecimiento tras ablación. Esto, a su vez, podría explicar el peor pronóstico en términos de supervivencia libre de recurrencia (SLR) y supervivencia global (SVG), con respecto a población *RAS* no mutada (223,224).

La enfermedad con mutaciones en *BRAF*^{V600E}, rara vez se presenta con afectación hepática exclusiva y se asocia con peores resultados en términos de supervivencia global (225). Entre las alteraciones más frecuentes en cáncer colorrectal, en las que no se ha desarrollado terapia dirigida, se encuentran *TP53*, *APC* y *PIK3CA*. La mutación aislada de alguno de estos genes no parece implicar peor pronóstico. Sin embargo, la coexistencia de mutaciones en *TP53/KRAS* o *APC/PIK3CA* si se ha asociado a peor SLR y SVG en pacientes intervenidos por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (223,224). Se dispone de menor evidencia con respecto a alteraciones menos frecuentes en población metastásica (pérdida de expresión de proteínas reparadoras o amplificación/sobreexpresión de *HER2*), lo que hace difícil extraer ninguna conclusión fiable en lo relativo a ellas.

Uno de los inconvenientes cuando se evalúa el pronóstico sobre un estudio en tejido sólido es la heterogeneidad tumoral, agravado por la posible selección clonal en el caso de que se haya realizado tratamiento preoperatorio. La biopsia líquida se erige como una herramienta de caracterización molecular, ofreciendo información pronóstica que puede complementar la decisión de resección quirúrgica. Aunque existen datos de una alta correlación con la biopsia en tejido sólido (226,227) y un detrimento en SVG en pacientes intervenidos con ADN tumoral circulante positivo (ctDNA+) (228,229), la biopsia líquida tiene importantes limitaciones que han de ser puestas en consideración. Los datos de los que se dispone en metástasis hepáticas por cáncer colorrectal proceden de estudios retrospectivos y, aunque existen diseños prospectivos en marcha, se debería ser cauteloso a la hora de adoptar decisiones clínicas en función a los resultados de una biopsia líquida. Por otro lado, a pesar de que el cáncer colorrectal es uno de los que más ctDNA liberan, su concentración en plasma es reducida, lo que disminuiría la fracción de ctDNA que, en último término, influencia la sensibilidad y especificidad del estudio (224).

De los 61 pacientes que presentaron enfermedad metastásica metacrónica, el 52,1% habían recibido tratamiento adyuvante tras la cirugía del tumor primario. De ellos, el 68,8% habían recibido adyuvancia con fluoropirimidinas y oxaliplatino.

En el estudio EPOC (177,178) de tratamiento perioperatorio en la enfermedad metastásica hepática, de los 364 pacientes incluidos, el 42,3% recibieron tratamiento adyuvante tras la resección del tumor primario, siempre sin oxaliplatino, al ser un criterio de exclusión del estudio.

En el estudio JCOG0603 (181), 65 pacientes (48,8% de los pacientes con presentación metacrónica) recibieron tratamiento quimioterápico adyuvante tras la resección del tumor primario. Aunque no se especifican los esquemas empleados, este

estudio sí permitió la inclusión de pacientes que hubieran recibido oxaliplatino previo si habían transcurrido más de tres meses desde la última administración.

Si bien en estos estudios el uso de oxaliplatino estuvo restringido, hasta el 68,8% de la población del presente análisis con presentación metacrónica que recibió adyuvancia (17% del total de la muestra) fue tratado con esquemas compuestos por dicho fármaco. No se dispone de datos procedentes del registro ARCAD relativos al porcentaje de pacientes tratados con quimioterapia adyuvante del tumor primario con presentación metacrónica (214). El hecho de que en nuestra serie se incluyeran pacientes con tratamiento adyuvante con regímenes de oxaliplatino tras la cirugía del tumor primario podría lastrar la su comparación con otras series en lo relativo al tipo de tratamiento seleccionado perioperatoriamente para enfermedad metastásica hepática, así como en líneas posteriores. Del mismo modo, este hecho ha podido afectar al beneficio de estos tratamientos, ya sea en términos de respuesta anatomopatológica, supervivencia libre de enfermedad (SLE) y SVG.

	Enfermedad metacrónica	Adyuvancia tumor primario*	Oxaliplatino*
Serie HGUE	61 (44,9%)	52,1%	17%
N (% del total)			
EPOC	236 (65%)	42,3%	0%
N (% del total)			
JCOG0603	133 (44,3%)	48,8%	NR
N (% del total)			

*Porcentajes calculados sobre aquellos con enfermedad metacrónica.

Tabla D2 – Tratamiento previo con oxaliplatino adyuvante en enfermedad metastásica hepática metacrónica.

6.2.3. Características relativas al diagnóstico de la enfermedad hepática.

La forma temporal de presentación fue comparable a las series publicadas, donde entre el 44% y el 65% la presentación de enfermedad fue metacrónica, y entre el 35% y el 56% fue sincrónica (177,178,181). En nuestra serie, el 55,2% de los casos se presentaron con enfermedad sincrónica, y un 44,9% lo hicieron con enfermedad metacrónica. En el registro ARCAD, hasta el 54,4% de casos se presentaron de forma sincrónica (214).

Las principales modalidades diagnósticas de la enfermedad hepática (50,7%) fueron la utilización de la TAC y la RM, algo que da robustez a la estadificación preoperatoria. Entre los motivos de la preferencia por la utilización de las dos modalidades podría estar la mayor capacidad de la RM para la detección de lesiones hepáticas inferiores a 10 mm, así como la mejor caracterización de la enfermedad metastásica en pacientes con esteatosis hepática (75,76). Todo ello permitiría una mejor planificación e indicación quirúrgica. Los ensayos clínicos publicados hasta la fecha establecen en sus criterios de inclusión la detección de enfermedad hepática por una u otra técnica indistintamente (177,178,181), mientras en el registro ARCAD no se han publicado datos relativos a la modalidad diagnóstica empleada (214). Si bien existe evidencia a favor del empleo de la RM en el diagnóstico de la enfermedad hepática metastásica (73,76), no existe una recomendación formal que sustente su uso combinado de forma rutinaria.

La incorporación de la PET-FDG-TAC se reservó para los casos en lo que existieran dudas sobre la posibilidad de afectación metastásica extrahepática, contexto en el cual la PET-FDG-TAC alcanza una sensibilidad y especificidad del 91% y 98%, respectivamente (77). Se ha descrito que en hasta un 25% de los casos, el uso de la PET-

FDG-TAC puede variar el plan de tratamiento propuesto por la detección de enfermedad a distancia anteriormente oculta (77). En nuestra serie, hasta el 22,1% de los pacientes contaron con un estudio mediante PET-FDG-TAC. Su indicación no pareció verse influido por una alta carga de enfermedad (mediana de metástasis hepáticas: 2 (IQR 1 – 2); afectación unilobar en el 86,7%) o un elevado valor de CEA (mediana: 3 (IQR 2 – 23,7)). Por el contrario, hasta en el 85% de los casos (17 pacientes) en los que se solicitó dicha técnica, la intención de tratamiento fue neoadyuvante, por lo que la exclusión de enfermedad extrahepática previa a la cirugía hepática con intención radical pudo ser el principal motivo de solicitud de esta técnica de imagen. La evidencia disponible con respecto al uso de la PET-FDG-TAC en pacientes con enfermedad metastásica exclusiva por cáncer colorrectal es escasa. En las series quirúrgicas publicadas y en los ensayos clínicos de tratamiento sistémico perioperatorio no se reporta su frecuencia de uso.

La localización y la carga de enfermedad hepática (Tabla D3) son consistentes con el perfil convencional de enfermedad metastásica hepática propuesto para intención quirúrgica radical (afectación unilobar, menos de 4 lesiones, diámetro máximo inferior a 5 cm) (114). En nuestra serie, hasta el 80,9% de los pacientes presentaron enfermedad unilobar, el número medio de metástasis hepáticas fue de 2,1 (DE 1,6) y el diámetro medio máximo fue de 3,6 cm (DE 3,8). En el registro ARCAD, hasta el 77,2% de los pacientes presentaban menos de 4 metástasis hepáticas en la primera resección hepática, lo que se tradujo en una SVG a 5 años del 47% vs. 31% y a 10 años del 29% vs. 17% ($p < 0,0001$) (214).

	Serie HGUE		Registro ARCAD (214)
Número de metástasis	Media 2,1 (DE 1,6)		77,2%: 1 – 3 lesiones*
Diámetro máximo	Media 3,6 cm (DE 3,8)		25%: 3 – 5 cm*
Localización metástasis hepáticas	Unilobar	110 (80,9%)	16.451 (62%)
	Bilobar	26 (19,1%)	10.066 (37%)

*El registro ARCAD ofrece datos absolutos para estas variables.

Tabla D3 – Localización y carga de la enfermedad hepática.

Los parámetros bioquímicos y hematológicos obtenidos al diagnóstico de la enfermedad hepática son coherentes con la situación de cáncer colorrectal avanzado (Tabla R5). La distribución de los niveles de CEA en el momento del diagnóstico de la enfermedad hepática fue diferente a la publicada en el estudio EPOC (177,178), donde se observaba una distribución uniforme entre tres niveles de CEA (≤ 5 ng/mL (37%), 5 – 30 ng/mL (32%), >30 ng/mL (31%)). En el estudio NEW EPOC (101,102), se estableció el punto de corte de CEA en ≥ 30 ng/mL. Hasta el 26% de la población incluida presentaba dichos valores. Por su parte, el estudio JCOG0603 (181) no informaron de los niveles de CEA de los pacientes incluidos. La forma de presentación en nuestra serie fue, respectivamente: 29,8%, 18,5% y 17,7%; con un porcentaje de valores perdidos del 34%.

En nuestra serie, los pacientes que presentaron enfermedad hepática metacrónica tenían una mediana de nivel de CEA al diagnóstico de 3,5 ng/mL (rango: 2 – 12,2), mientras en aquellos que cursaron con enfermedad sincrónica, la mediana fue de 14,2 ng/mL (rango: 3 – 60,7). Resulta conveniente destacar que en ninguno de los estudios anteriormente mencionados se desglosa el nivel de CEA según el carácter metacrónico o sincrónico de la enfermedad.

6.2.4. Tratamiento sistémico previo a cirugía hepática.

El 71,3% de los pacientes recibieron una primera línea de quimioterapia preoperatoria, en comparación con el 50,3% de los pacientes incluidos en el registro ARCAD (214). La indicación de dicho tratamiento sistémico fue neoadyuvante (77,3%), de conversión (9,3%) y paliativa (13,4%), según se muestra en la “Figura R3”. Si se consideran los estudios que evalúan el papel del tratamiento sistémico perioperatorio en la enfermedad metastásica hepática, la población incluida en ellos fueron pacientes con hasta cuatro lesiones metastásicas hepáticas, hasta en un 65% metacrónicas, un valor de CEA inferior a 30 ng/mL en el 69% de los casos y, en los casos de enfermedad metacrónica, un 25% tuvo un intervalo libre de recaída superior a 2 años (177,178).

Los criterios que inclinaban a realizar tratamiento neoadyuvante en nuestra serie, en línea con las recomendaciones actuales (37), fueron factores de pronóstico oncológico desfavorable, como el intervalo libre de recaída, la presencia de más de 3 lesiones metastásicas, el valor de CEA o la afectación bilobar y/o sincrónica, en pacientes en los que la técnica quirúrgica era posible. Por otro lado, los factores relacionados con las características basales del paciente (edad, comorbilidad, *performance estatus*) también eran ponderados en la decisión del manejo de cada uno de los pacientes. En los ensayos clínicos de tratamiento perioperatorio, se incluyeron pacientes con una media de edad de 61,6 años (DE 9,5) y ECOG 0-1 en el 99% de los casos (177,178), frente a los 62,8 años (rango: 28,8 – 82,7) y un 4,4% de pacientes en situación de ECOG 2-3. Como ya se ha expuesto previamente, no es posible establecer una comparación en función de las comorbilidades basales de los pacientes incluidos en los estudios de tratamiento sistémico perioperatorio por ausencia de datos reportados.

El porcentaje de pacientes tratados inicialmente con una intención paliativa (13,4%) está en concordancia con los estudios de enfermedad avanzada, donde de forma consistente, hasta el 10 – 15% de los pacientes inicialmente tratados con esta intención por enfermedad no resecable, son rescatados para cirugía hepática con intención radical (197).

Los esquemas de quimioterapia preoperatoria más utilizados fueron los dobletes de fluoropirimidina asociados a oxaliplatino e irinotecán (96%) (Tabla R6). Hasta el 62% recibieron oxaliplatino como componente asociado a fluoropirimidinas, en línea con las recomendaciones actuales (37). La evidencia sustenta el uso de anticuerpos *antiEGFR* y *antiVEGF* como terapia dirigida de elección en los casos de colon izquierdo *RAS* no mutado y colon derecho, respectivamente (37). En nuestra serie, la terapia dirigida más frecuentemente utilizada fueron los fármacos *antiVEGF* (34%), seguidos en menor frecuencia por terapia *antiEGFR* (19,7%). Solo 3 pacientes (3%) de los 97 que fueron tratados con una primera línea de tratamiento sistémico preoperatorio recibieron triplete con FOLFOXIRI, mientras un paciente (1%) recibió TOMOX por intolerancia cardiovascular a las fluoropirimidinas (Tabla R6).

La media de duración de los esquemas utilizados en primera línea fue de 3,3 meses (DE 2,3), en concordancia con las recomendaciones actuales (37).

Un paciente inicialmente tratado con intención neoadyuvante recibió una segunda línea de quimioterapia preoperatoria tras progresión hepática a la combinación de fluoropirimidina con irinotecán y bevacizumab. En segunda línea, recibió un doblete con oxaliplatino y cetuximab. El intervalo libre de enfermedad en su caso fue de 6 meses, inferior a la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de los pacientes con recaída hepática tras una sola línea de quimioterapia preoperatoria (15 meses). Ello puede justificarse, por la probable mayor agresividad de la enfermedad metastásica en este perfil

de pacientes. En este sentido, existen datos a favor de que el recibir una segunda línea de tratamiento sistémico preoperatorio es un factor predictivo negativo de supervivencia libre de enfermedad (SLE). En el registro ARCAD, los pacientes que recibieron dos líneas de tratamiento preoperatorio previo a la primera hepatectomía tenían una peor supervivencia global (SVG) que aquellos pacientes que solo habían recibido una línea, con una supervivencia a 10 años del 21% y 26% ($p < 0,0001$), respectivamente (214).

El perfil de toxicidad reportado (Tabla D4) fue congruente con los esquemas de tratamiento utilizados (101,102,177,178). Hasta el 10,3% de los pacientes que recibieron tratamiento presentaron toxicidad grado 3 o superior, con un total de un 7,2% de valores perdidos.

En comparación con los estudios EPOC (177,178) y NEW EPOC (101,102), la serie del HGUE presentó una menor frecuencia de aparición de toxicidad gastrointestinal, hematológica y neurológica, con una frecuencia de toxicidad cutánea similar a ambos estudios, con excepción de los brazos que contuvieron cetuximab dentro del estudio NEW EPOC (Tabla D4).

	Serie HGUE		EPOC (177)		New EPOC (101)			
	QT	QT – <i>antiEGFR</i>	QT		QT		QT – Cetuximab	
	(N = 74)	(N = 62)	PreOp.	PostOp.	PreOp.	PostOp.	PreOp.	PostOp.
Gastrointestinal	3 (4,05%)	1 (1,6%)	14,6%	12,2%	10,4%	6,7%	10,2%	2,9%
Hematológica	1 (1,3%)	1 (1,6%)	26,9%	58,3%	13%	6%	6%	9%
Neurológica	2 (2,7%)	0 (0%)	10%	26%	4%	2%	1%	4%
Cutánea	1 (1,3%)	1 (1,6%)	0%	1%	1%	16%	0%	8%

QT: quimioterapia; PreOp.: preoperatorio; PostOp.: postoperatorio.

Tabla D4 – Toxicidad grado 3 o superior.

La respuesta obtenida evaluada por criterios RECIST 1.1. (Tabla D5) se tradujo en un 8,3% de respuestas completas y un 70% de respuestas parciales, algo superior a la publicada en la literatura (230,231). Solo un 13,4% de los pacientes presentaron estabilización de la enfermedad hepática, y solo un 1% cursó con progresión de la enfermedad tras tratamiento sistémico preoperatorio. En 8 pacientes (8,3%) no se pudo documentar la respuesta obtenida por imagen por la falta de acceso a su historia clínica dado que se trataba de pacientes atendidos en otro centro.

	Serie HGUE	Van Vleeder (232)	EPOC (177)	New EPOC (101)	
				QT	QT – cetuximab
Respuesta completa	8,3%	6,5%	3%	5%	6%
Respuesta parcial	70%	52,4%	40%	57%	64%
Enfermedad estable	13,4%	40,5%*	38%	21%	18%
Progresión de enfermedad	1%		7%	8%	8%

QT: quimioterapia.

*Enfermedad estable y progresión de enfermedad.

Tabla D5 – RECIST 1.1. tras tratamiento sistémico preoperatorio.

En nuestra serie, hubo una reducción del 42,9% en relación con CEA tras tratamiento sistémico previo a la cirugía hepática. Datos procedentes del registro ARCAD, con 2.643 pacientes con cáncer colorrectal metastásico por afectación no exclusiva hepática han relacionado la respuesta serológica por CEA con la tasa de control de enfermedad en la reevaluación inicial de pacientes tratados con quimioterapia asociada o no a tratamiento dirigido (*antiVEGF* o *antiEGFR*) (214). Los pacientes con enfermedad estable en la primera reevaluación, que habían presentado una respuesta por CEA, presentaron un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia

libre de progresión y supervivencia global (233). Debido al periodo de inclusión de los pacientes estudiados, reconocidos factores determinantes de respuesta y supervivencia como la lateralidad, subtipo molecular o tratamientos hasta entonces no aprobados, no han podido ser evaluados en relación con el cambio en CEA. Aunque algunos modelos de riesgo de supervivencia para resección de metástasis hepáticas incluyen CEA (97), toman como referencia exclusivamente el valor preoperatorio de éste. Resulta pertinente explorar la posible relación de la respuesta serológica por CEA en una población contemporánea con afectación hepática exclusiva por cáncer colorrectal.

En nuestra serie hasta el 72,3% de los pacientes con enfermedad sincrónica intervenidos secuencialmente recibieron tratamiento de intervalo sistémico. La utilización de dichos tratamientos no es habitualmente estudiada en las series quirúrgicas que incluyen población sincrónica. *Welsh et al* incluyen hasta un 49,7% de pacientes con enfermedad sincrónica hepática. De ellos, el 97% son intervenidos en dos tiempos, con una mediana de tiempo hasta la cirugía secuencial de 9 meses (rango: 7 – 11 meses) y, sin embargo, no se hace referencia a la utilización de tratamientos de intervalo en ellos (68).

6.2.5. Cirugía hepática.

Se disponen de datos relativos a la cirugía hepática del 77,9% de los pacientes. El hecho de que hasta un 22,7% de los pacientes fueran intervenidos en otro centro ha impedido que se dispusiera de toda la información relativa a la cirugía realizada.

La edad media de los pacientes en el momento de la primera cirugía hepática fue de 62,8 años (rango: 29,1 – 83,1), similar a las series consultadas (101,102,177,178,181,214).

	Serie HGUE	ARCAD (214)	EPOC (177)	New EPOC (101)	JCO G0603 (181)
Edad media	62,8 (29,1 – 83,1)	Rango 60 – 70 años (35%)*	61,6 (DE 9,5)	63 (59 – 69)	63 (53 – 69)

*No disponibles datos de mediana ni media de edad a la primera cirugía hepática.

Tabla D6 – Edad a la primera cirugía hepática.

Las técnicas quirúrgicas (Tabla R9) se ajustaron al modo de presentación de la enfermedad y características de los pacientes intervenidos, existiendo una tendencia hacia resecciones más limitadas (segmentectomías y metastasectomías, únicas o múltiples) con el objetivo de la máxima preservación de parénquima posible. Estos datos contrastan con los publicados en la serie quirúrgica de *Gómez et al* (201), donde hasta el 62,7% de los 705 pacientes intervenidos lo fueron mediante resecciones hepáticas mayores (hemihepatectomía ± ampliada). Por su parte, en el registro ARCAD, hasta el 54,5% de los pacientes (14.185) se les realizó una hepatectomía mayor (considerada como la resección de al menos 3 segmentos) (214).

	Serie HGUE	ARCAD (214)	<i>Gómez et al</i> (201)
Segmentectomías únicas	94 (76,5%)	45,5%	37,3%
Hemihepatectomía ± segmentectomía/metastasectomía	32 (23,5%)	54,5%	62,7%
Perdido	11 (8,2%)	0%	0%

Tabla D7 – Tipos de resecciones menores hepáticas

Los similares resultados en márgenes positivos, recurrencia o supervivencia entre la resección anatómica y no anatómica (234,235) (Tablas R9 y D7), han podido influir en la tendencia del tipo de técnica quirúrgica empleada en los últimos años. En nuestra serie, el abordaje anatómico fue utilizado con mayor frecuencia (55,1%) que el no anatómico, pero se observó un porcentaje no desdeñable de la utilización resecciones no anatómicas (36,7%).

El bajo porcentaje de embolizaciones portales (4,4%) contrasta con el uso de esta técnica en las diferentes series publicadas, donde puede llegar hasta el 9,64% (214). Es posible proponer varias explicaciones a este hecho. La primera a tener en cuenta es la dificultad de acceso a la embolización portal del Hospital General Universitario de Elche, puesto que no se dispone de un Servicio de Radiología Intervencionista en el centro, y se ha de recurrir a centros externos cuando se precisa. De este hecho, cabe preguntarse si podrían verse limitadas las opciones quirúrgicas de aquellos pacientes a los que la embolización portal previa podría permitir o facilitar una resección hepática. Otra posible justificación sería la mayor prevalencia de resecciones limitadas a segmentos o metastasectomías. La baja frecuencia de las complicaciones derivadas de un insuficiente remanente funcional hepático podría hablar favorablemente de la selección de pacientes propuestos para cirugía hepática, tendiendo a ser conservadores en el perfil de pacientes propuestos para resección hepática. A esta baja frecuencia de complicaciones por insuficiencia hepática postquirúrgica también podrían contribuir el estado basal del hígado sano, así como la quimioterapia perioperatoria recibida y la duración de esta. Por último, el aprendizaje del equipo médico a la hora de establecer la indicación de embolización, sin duda también ha podido influir.

Tanto la estancia media (9,9 días; rango: 3 – 44) como el número medio de concentrados de hematíes transfundidos (1,1 unidades) fueron inferiores a los publicados en la literatura, 2,2 (rango: 1 – 4,4) y 12,5 (rango: 8,8 - 21) (236).

La frecuencia de complicaciones postquirúrgicas (13,9%) (Tabla R10) fue inferior a la literatura publicada, donde se han reportado complicaciones cercanas al 20% (214,215,237). El estudio de la morbilidad tras la cirugía hepática por metástasis de cáncer colorrectal es limitado en la bibliografía publicada. En su lugar, sí se dispone de datos sobre la morbilidad de resecciones hepáticas realizadas por diversos diagnósticos, que incluyen patología no necesariamente maligna. El presente estudio, por tanto, aportaría información relevante acerca de la frecuencia y tipo de complicaciones que se podrían presentar tras la resección hepática por metástasis de cáncer colorrectal.

La menor morbilidad de nuestra serie podría estar en relación con la baja prevalencia de hepatopatía previa (0,7%), puesto que la estimación de las complicaciones presentadas en población cirrótica supera el 40% (238). Del mismo modo, la tendencia a resecciones hepáticas más limitadas (68,4%) también podría haber colaborado a una menor aparición de complicaciones (237). *Fahy et al* reportó una frecuencia de complicaciones en pacientes intervenidos sincrónicamente del 5 – 48% en hepatectomías menores y del 33 – 55% en hepatectomías mayores. La frecuencia de complicaciones en cirugías secuenciales fue del 16 – 67% (239).

Las principales complicaciones fueron la formación de colecciones (11% del total de la población) (Tabla R10), probablemente secundarias a la aparición de fugas biliares, algo frecuentemente descrito en la literatura, pero con una frecuencia de aparición del 4% (236). Ello podría justificarse por el desarrollo de la curva de aprendizaje de la cirugía hepática en nuestro centro, en comparación con la evidencia publicada de centros con una mayor trayectoria en el campo de la cirugía hepática por cáncer colorrectal. Sin embargo,

complicaciones habitualmente reportadas en las diversas series quirúrgicas estuvieron menos representadas (Tabla D10).

	Serie HGUE	<i>Simmonds et al</i> (236)
Colección*	11%	4%
Infección de herida quirúrgica	0,7%	5,4%
Sangrado	0,7%	2,7%
Íleo paralítico	0,7%	-
Insuficiencia hepática	0,7%	2,8%
Shock séptico	-	4,6%
Arritmia	-	2,8%
Derrame pleural	-	4,3%
Fallo cardíaco	-	2,4%

* Independientemente de la necesidad de drenaje.

** Datos con respecto al total de la población intervenida quirúrgicamente.

Tabla D8 – Complicaciones postquirúrgicas.**

Sólo un paciente tratado mediante hepatectomía derecha sin embolización portal previa, cursó con insuficiencia hepática no letal. En su evolución, presentó una recaída hepática 9 meses tras la cirugía, por la que comenzó tratamiento sistémico sin poder precisar su seguimiento por su traslado a otro centro.

La tasa de reingresos por complicaciones en los 28 días posteriores a la cirugía fue del 5,9%, no comparable dado la ausencia de dichos datos en las series quirúrgicas publicadas.

Conviene destacar que las variables relativas a la comorbilidad basal no fueron exhaustivas y se recogieron de acuerdo con la práctica asistencial documentada en la historia clínica. Su objetivo fue dar una aproximación al perfil de salud general de los pacientes incluidos, y no detallar pormenorizadamente el espectro de patologías de cada uno de ellos. Esta limitación en el diseño retrospectivo del estudio ha de conllevar una interpretación cautelosa de la ausencia de evidencia de asociación de las comorbilidades basales y las complicaciones postquirúrgicas en nuestra serie.

Una de las complicaciones postoperatorias no contempladas en el estudio, es la aparición de trombosis venosa o arterial. La incidencia de aparición de dicha complicación en el postoperatorio de cirugía hepática por cáncer colorrectal se ha descrito en el 1,8% de los casos (236). Globalmente, en el cáncer colorrectal avanzado, la incidencia de trombosis venosa profunda oscila entre el 17,8% y el 32,3%, en función del estatus de *KRAS*, pudiendo ser mayor el riesgo de trombosis para los pacientes con mutaciones en *KRAS* (OR 2,21; IC 95% 1,08 – 4,53) (240). Las diferencias en incidencia de trombosis en función del perfil molecular en otros cánceres (240), hace pertinente el análisis de dichas complicaciones en función de cada uno de los subgrupos moleculares de la enfermedad avanzada.

El tipo de resección realizada (anatómica o no anatómica) no demostró una asociación estadísticamente significativa con la frecuencia de complicaciones postquirúrgicas (OR 1,35; $p = 0,54$), al contrario de lo descrito por *Deng et al* (RR 1,39; IC 95% 1,16 – 1,66) (241).

El 0,7% de los pacientes fueron reintervenidos. En los estudios publicados, la frecuencia de reintervenciones hepáticas se sitúa en el 9% (236). La tasa de reintervenciones quirúrgicas no se asoció con el tipo de resección realizada (“no anatómica” o “anatómica”) (OR 1,63; $P = 0,692$). Estos datos sugerirían una mayor

selección de los pacientes propuestos para cirugía hepática en nuestra serie, en los que se realizarían resecciones más limitadas y un menor número de embolizaciones portales.

6.2.6. Anatomía patológica.

El informe anatomopatológico de la enfermedad reseçada permite obtener información no solo sobre la respuesta al tratamiento sistémico realizado previamente o la naturaleza biológica de la metástasis, sino también acerca del estado del parénquima no neoplásico. Todas estas variables podrían condicionar el plan terapéutico y el pronóstico de los pacientes que son sometidos a una cirugía hepática. Por ello resulta pertinente la completa descripción de la pieza quirúrgica obtenida.

En lo referente a la evaluación del hígado afecto, el número de metástasis hepáticas, su tamaño y correlación con los hallazgos radiológicos prequirúrgicos son importantes factores pronósticos. A diferencia de lo descrito en la literatura, donde se ha descrito una correlación positiva entre la existencia de más de tres lesiones metastásicas y la existencia de un margen quirúrgico afecto, lo que a su vez implica un peor pronóstico (91), en nuestra serie no se corroboró esta asociación, independientemente de que la referencia utilizada para considerar el margen quirúrgico como afecto fuera 1 mm o 10 mm (χ^2 0,016, $p = 0,89$ y χ^2 0,144, $p = 0,71$, respectivamente).

En el estudio de *Rees et al* (91), hasta el 85,4% de los pacientes tenían entre una y tres metástasis; el 66,2% tenía un diámetro máximo de metástasis inferior a 50 mm, y el 17,1% de los pacientes presentaron una afectación del margen quirúrgico (8% R1 y 9,1% R2). Según datos del registro ARCAD (214), el 77,2% de los pacientes (19.364) cursaron con entre una y tres lesiones metastásicas hepáticas, siendo el diámetro máximo

reportado entre 0,1 y 30 mm (12.312 pacientes, 53,2%). No se dispone de datos relativos a la proporción de afectación del margen quirúrgico en la población recogida en el registro ARCAD (214).

Una variable a destacar es la distancia mínima al margen de resección. *Hamady et al* (242), propusieron que una distancia de 1 mm debía ser la considerada estándar, en contra de la tendencia previa a considerar los 10 mm como límite. En nuestra serie, la media de distancia al margen quirúrgico fue de 10 mm (IQR 1, 5 – 15). A pesar de la relevancia de este dato, no es frecuente que sea detallado en las series quirúrgicas publicadas hasta la fecha. En la población de *Sadot et al* (243), hasta el 33% de los pacientes (765) presentaron un margen de resección no afecto, considerando el punto de corte de 10 mm. Si la referencia considerada se fijaba en 1 mm, esta cifra ascendía al 73% de los pacientes. En dicho estudio, ambos puntos de referencia se correlacionaron con un mejor pronóstico en términos de supervivencia global (HR 0,5; IC 95% 0,4 – 0,6 <0,001, para ambos).

Atendiendo a la afectación microscópica del margen quirúrgico y teniendo en cuenta el valor de más de 1 mm como el límite de referencia a partir del cual calificar una resección como microscópicamente acertada (242), el 60,3% de nuestra serie presentó una resección microscópicamente incompleta. En los resultados publicados en otras series quirúrgicas (243), considerando como punto de corte los 10 mm, el 33% de los 2.368 pacientes estudiados obtuvieron una cirugía R0, mientras el 67% obtuvieron márgenes quirúrgicos que oscilaron entre los 1 – 9 mm (50%), 0,1 – 0,9 mm (7%) y 0 mm (10%).

Es necesario destacar la elevada frecuencia de valores perdidos relativos al grado de diferenciación de las metástasis resecadas (67,6%) en los informes de anatomía patológica, si bien es cierto que esta variable no tiene una recomendación formal para

tener que ser reportada ni por el *College of American Pathologists* ni por la *Sociedad Española de Anatomía Patológica* (244–246).

La respuesta al tratamiento sistémico previo puede establecerse mediante la respuesta en tamaño tumoral de la metástasis o microscópicamente determinando el porcentaje de células tumorales viables. La clasificación propuesta por *Rubbia – Brandt et al* (212) es la más adoptada actualmente. Establece cinco categorías de respuesta, que comprenden desde la respuesta completa patológica hasta la ausencia de respuesta con extensa presencia de células tumorales viables, respectivamente. En nuestra serie, hasta el 23,7% de los casos experimentaron respuestas TRG 1, seguido de TRG 3 en el 16,5% (Tabla R11). La existencia de este elevado número de categorías puede llevar a confusión en la valoración de la respuesta tumoral, siendo necesario simplificar dicha valoración ajustándola a determinantes que mejoren la discriminación del pronóstico de cada lesión. En esta dirección, la *Sociedad Española de Anatomía Patológica* recomienda la implementación de la escala modificada de *Rubbia – Brandt*, simplificada hasta cuatro categorías en función a los resultados de correlación estadísticamente significativa con supervivencia específica de enfermedad demostrada en diversas series (247–249). Ni las series quirúrgicas consultadas, incluyendo datos del registro ARCAD, ni los diferentes estudios de tratamiento sistémico pre o perioperatorio informan de las respuestas patológicas alcanzadas, por lo que no ha sido posible establecer una comparación con nuestros resultados.

La importancia de la descripción del parénquima no afecto reside en la posibilidad de detección tanto de patologías no oncológicas asociadas, uso de tratamientos sistémicos futuros, así como de toxicidad inducida por quimioterapia y la trascendencia que esto pudiera tener en la función hepática futura o en la previsión de ulteriores necesidades de resección hepática. Con respecto a la toxicidad inducida por quimioterapia, mientras

fármacos como irinotecán se han asociado a una mayor prevalencia de esteatohepatitis (250), por el contrario, la toxicidad favorecida por oxaliplatino sería la hiperplasia nodular regenerativa o el síndrome de obstrucción sinusoidal (250).

Una completa descripción patológica se asegura y simplifica utilizando un informe protocolizado que recoja todos los aspectos a destacar de la pieza quirúrgica. La no estandarización de un protocolo anatomopatológico que comprendiera la evaluación del parénquima no neoplásico hasta 2011 y la publicación de las recomendaciones de la *Sociedad Española de Anatomía Patológica* al respecto en 2014, ha podido afectar a la disponibilidad de los datos relativos a las variables relevantes en este apartado (Tabla R13) y por ello cualquier análisis o conclusión de estos datos estaría lejos de la realidad. Cabe destacar que dicha información tampoco es facilitada por las diferentes series quirúrgicas y ensayos clínicos disponibles en la literatura. No se deberían pasar por alto las implicaciones terapéuticas que tendría una toxicidad hepática severa inducida por quimioterapia y, su estudio, podría aportar luz a la mejor estrategia de tratamiento sistémico asociada a la resección hepática.

Resulta relevante mencionar que en nuestra población no se recogieron estudios moleculares sobre las metástasis hepáticas. La *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomienda el estudio de mutaciones en *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, además de la determinación de inestabilidad de microsatélites en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en al menos una localización (tumor primario o metástasis) (251). El estudio molecular sobre las lesiones metastásicas hepáticas tendría especial relevancia en el contexto de enfermedad metacrónica, ante la posible evolución clonal de la enfermedad. La existencia de mutaciones en *RAS/BRAF* determina la biología individual de la enfermedad que presenta el paciente, condicionando su pronóstico, además de ser conocidos factores predictivos de respuesta. Es por ello por lo que deben ser tenidos en

cuenta a la hora de plantear un tratamiento local de la enfermedad metastásica hepática (113).

6.2.7. Evaluación de enfermedad postquirúrgica.

Si se excluyen los casos de neoplasias sincrónicas, donde la enfermedad residual corresponde a la persistencia del tumor primario, el 5,9% de los pacientes presentaron enfermedad tras la cirugía. Este hecho reflejaría la adecuada selección y realización de la cirugía hepática. De ellos, 6 pacientes (75%) lo hicieron por progresión hepática, 1 (12,5%) paciente lo hizo por progresión extrahepática y 1 (12,5%) paciente cursó con progresión tanto hepática como extrahepática.

Como reflejo de la adecuada caracterización de la enfermedad metastásica, sin olvidar el papel de la quimioterapia preoperatoria empleada, solo dos pacientes presentaron enfermedad residual por progresión extrahepática. Uno de ellos, la presentó tras recibir FOLFOXIRI-B con intención neoadyuvante y un nivel de CEA previo a la cirugía hepática de 3 ng/mL, pero una cirugía hepática con margen afecto. Mientras el segundo paciente presentó progresión extrahepática asociada a progresión hepática con un nivel de CEA prequirúrgico de 43 ng/mL, sin tratamiento sistémico previo y con un estudio mediante TAC y RM hepática como evaluación prequirúrgica. Aunque el hecho de que la progresión extrahepática se presentara asociada a progresión a nivel hepático iría a favor de una enfermedad metastásica hepática más agresiva, y no a la preexistencia de enfermedad extrahepática previa a la cirugía, el estudio preoperatorio con PET-FDG-TAC podría haber contribuido a la detección de enfermedad metastásica oculta.

6.2.8. Tratamiento sistémico tras la cirugía hepática.

El 40,4% de los pacientes recibieron tratamiento sistémico posterior a la cirugía de metástasis hepáticas, dato consistentemente no reportado en las series quirúrgicas publicadas. En la fecha de redacción de este estudio no se dispone de datos relativos al tratamiento sistémico postoperatorio de los pacientes intervenidos en el registro ARCAD (214). Los esquemas utilizados fueron fundamentalmente combinaciones de fluoropirimidina y oxaliplatino o irinotecán, con una mayor frecuencia de uso de oxaliplatino. La terapia dirigida fue empleada con menor frecuencia en el contexto postquirúrgico. El tratamiento con *antiVEGF* fue utilizado en el 8,8% de los casos, mientras el tratamiento con *antiEGFR* lo fue en el 16,5% (Tabla R14).

La evidencia publicada no permite establecer de forma concluyente la duración óptima de tratamiento. No obstante, la recomendación actual se sitúa en los 6 meses de tratamiento sistémico postoperatorio en aquellos pacientes con criterios de mal pronóstico (mutaciones en *RAS* o *BRAF*, tamaño y número de lesiones, momento de diagnóstico de la enfermedad metastásica), y en los 3 meses en aquellos que hubieran recibido tratamiento preoperatorio (37). No existen datos relativos a la duración del tratamiento sistémico postoperatorio en el registro ARCAD (214), lo que habría ayudado a contextualizar los resultados de esta población en la práctica clínica habitual.

Centrando el análisis en la población metacrónica, por ser más fácil extrapolar a ella las recomendaciones actuales, la duración media se situó en los 4,3 meses (DE 4,2) si habían recibido tratamiento prequirúrgico y 4,9 meses (DE 1,9) si no lo habían recibido, cifras superiores al consenso actual de tratamiento (Tabla R15). Es de relevancia considerar que dentro de los pacientes con enfermedad metacrónica que recibieron tratamiento sistémico postoperatorio, un 75% de ellos (24 pacientes) había recibido

tratamiento sistémico previo a la cirugía hepática. La duración de dicho tratamiento fue de una media de 3,2 meses (DE 2,1), lo que haría un total de media de duración de tratamiento de 7,5 meses. Duración superior al consenso actual de realizar un total de 6 meses de tratamiento sistémico perioperatorio.

Una posible explicación a este dato son los retrasos de tratamiento por toxicidad. Teniendo en cuenta que solo se documentaron toxicidades grado 3 o superior, un 10% de los pacientes con enfermedad metacrónica que recibieron tratamiento sistémico prequirúrgico tuvieron que retrasar la programación de tratamiento por dicha toxicidad. Con ello, la duración del tratamiento sistémico previo en estos pacientes fue de 4,7 meses (DE 2,6), mientras la duración del tratamiento postquirúrgico fue de 2,8 meses, lo que podría explicar la duración de tratamiento perioperatorio anteriormente expuesta. Del mismo modo, un paciente presentó toxicidad grado 3 o superior tras el tratamiento sistémico postquirúrgico, lo que también habría contribuido a una mayor duración total del tratamiento.

Con todo, la amplitud de las desviaciones estándar hace que las conclusiones extraídas y su comparación con las recomendaciones actuales de tratamiento postoperatorio hayan de ser consideradas con prudencia.

Aunque no se recogieron datos relativos a los retrasos o ajustes de dosis del tratamiento postoperatorio, algo que ha sido una limitación en la administración del tratamiento sistémico en determinados estudios (181), el perfil de toxicidad fue el esperado (7,7% presentaron toxicidad grado 3 o superior) y no obligó a la discontinuación definitiva del tratamiento sistémico (181). En el estudio fase III JCOG0603 (181), el 65% de la población completó 9 ciclos de FOLFOX6m tras la resección de metástasis hepáticas, el 55% finalizó los 12 ciclos inicialmente previstos. Un 77% de los pacientes precisaron reducciones de dosis, mientras en el 95% de los casos se tuvo que realizar un

retraso de dosis. Atendiendo al escenario de tratamiento sistémico perioperatorio, y según los datos del estudio EPOC (177,178), el 84% de los pacientes que recibieron quimioterapia preoperatoria completaron los 6 ciclos previstos de FOLFOX6m. De los pacientes que recibieron quimioterapia postoperatoria, el 70% completó los 6 ciclos previstos tras la cirugía. El 34% y 60% precisaron alguna reducción de dosis y, el 44% y 64% cursaron con retrasos de dosis, respectivamente.

Enfermedad sincrónica y cirugía secuencial.

Actualmente no existe evidencia suficiente para establecer un enfoque quirúrgico correcto de la enfermedad sincrónica (196,252,253). En nuestra serie, la cirugía en dos tiempos (secuencial, 61,3%; y secuencial inversa, 21,3%) fue la más utilizada, mientras la cirugía simultánea se realizó en el 17,3 % de los casos. En la serie quirúrgica de *Welsh et al* (68), la proporción entre los abordajes de la enfermedad metastásica fue similar, aunque hubo una mayor frecuencia de pacientes intervenidos en primer lugar del tumor primario (80,2%). La cirugía secuencial inversa representó el 16,8% de los casos. Mientras la cirugía simultánea fue el procedimiento de elección en el 2,9%.

	Serie HGUE	<i>Welsh et al</i> (68)
Cirugía secuencial	61,3%	80,2%
Cirugía secuencial inversa	21,3%	16,8%
Cirugía sincrónica	17,3%	2,9%

Tabla D9 – Cirugía en enfermedad sincrónica.

En el estudio METASYNC, *Boudjema et al* compararon los resultados de la cirugía simultánea o secuencial (clásica) en 85 pacientes con cáncer colorrectal estadio IVA por enfermedad hepática inicialmente resecable. Sus resultados apoyan una tasa de complicaciones similar entre ambos grupos, junto a un beneficio en supervivencia global a dos años y supervivencia libre de enfermedad para el brazo de cirugía simultánea (87,2% vs. 69,6% y 35,9% vs. 17,4%, respectivamente) (252). Las críticas al estudio a causa de la limitada población y el posible desequilibrio entre ambos grupos, junto a los resultados de un mayor riesgo de morbilidad y de comprometer la administración de tratamiento sistémico postoperatorio en pacientes que requieren cirugías mayores de colon e hígado (253), siguen justificando que la decisión se haya de individualizar en cada paciente.

La falta de evidencia, el desconocimiento del carácter de una enfermedad que se presenta avanzada desde su inicio, y la posibilidad de estudiar su comportamiento bajo la presión de un tratamiento sistémico podrían contribuir a la decisión de una cirugía secuencial. Por otro lado, factores como la carga de enfermedad tanto hepática como colorrectal o el uso de radioterapia en los casos de localización rectal, sin duda son aspectos que también pueden influir en la selección entre las diferentes estrategias posibles.

Exceptuando los casos de cáncer de recto, que recibieron tratamiento con radioterapia de ciclo corto (3%) o de ciclo largo combinada con capecitabina (4,6%), en los casos de enfermedad sincrónica y cirugía secuencial, el 72,4% de los pacientes recibieron tratamiento sistémico exclusivo. Los esquemas empleados fueron similares a los utilizados en otros contextos de enfermedad (88,9% recibieron tratamiento de intervalo con el mismo esquema), si bien aquí las terapias dirigidas frente a *VEGF* y *EGFR* se prescribieron con mayor frecuencia (Tabla R8). Es destacable la ausencia de

literatura con respecto a los esquemas de quimioterapia de intervalo utilizados en la enfermedad sincrónica reseada de forma secuencial. Algunas series analizan dicho tratamiento junto con los realizados perioperatoriamente, lo que dificulta extraer conclusiones, siendo los esquemas basados en fluoropirimidinas y oxaliplatino los más empleados (71%) (254). Otras, aún evaluando aquellos pacientes que sí reciben quimioterapia de intervalo (37 de 52 pacientes, 71,2%), no especifican el tipo de esquema empleado (255). En la serie quirúrgica de *Wu et al* (256), que estudia la resección simultánea frente a la resección en dos tiempos de cáncer colorrectal y metástasis hepáticas, el 74,7% de los pacientes intervenidos en dos tiempos recibieron quimioterapia de intervalo, de nuevo sin especificar los esquemas empleados.

6.2.9. Seguimiento.

El seguimiento medio de los pacientes tras la resección hepática fue de 55,1 meses (IQR 28,7 – 94,9). En los pacientes es los que no se objetivó evidencia de enfermedad tras la cirugía, dicho seguimiento se realizó mediante valoración clínica, determinación de CEA y de CA 19.9 trimestralmente durante el primer año, semestralmente durante los dos siguientes años y anualmente hasta los 10 años. Las modalidades de imagen utilizadas en el seguimiento fueron la TAC TAP, en combinación con la RM hepática y/o la PET-FDG-TAC para los casos en los que el resultado de la TAC no fuera concluyente. La periodicidad de la prueba de imagen fue semestral el primer año y anual desde entonces. El seguimiento por colonoscopia se realizó de acuerdo con el seguimiento de los pacientes tratados con enfermedad localizada: al año de la cirugía del tumor primario y cada 3 – 5 años en función de los resultados del último procedimiento.

Las recomendaciones actuales sobre el seguimiento en los pacientes con cáncer colorrectal estadio IVA tras tratamiento radical varían en función de la guía clínica de cada una de las sociedades (Tabla D10). Resulta pertinente destacar que no existe evidencia que guíe las recomendaciones de seguimiento para los pacientes con enfermedad avanzada reseada, siendo habitual que se extrapolen las recomendaciones del contexto de enfermedad localizada reseada. El seguimiento de los pacientes evaluados en el presente estudio fue acorde a las recomendaciones de la *European Society of Medical Oncology* (4).

		Anamnesis y exploración física	CEA	TAC TAP	Colonoscopia
ESMO*	≤ 3 años	3 – 6 meses	3 – 6 meses	6 – 12 meses	1er año y cada 3 –
	4º - 5º años	6 – 12 meses	6 – 12 meses	12 meses	5 años si normal

*Seguimiento más estrecho sin especificar periodicidad en función del riesgo de recurrencia (IV, B) (ESMO Guidelines 2014).

Tabla D10 – Recomendaciones seguimiento tras resección hepática.

Los patrones de recaída (Tabla R12) fueron similares tanto en la primera como en la segunda recaída, siendo la localización hepática, la pulmonar y la progresión politópica las más comunes. En la bibliografía disponible, en hasta el 35 – 40% de los casos, el hígado es el único sitio de recurrencia tras la cirugía hepática (200,201,257), algo que también ocurre en nuestra serie, con hasta el 38% de recaídas a nivel de hígado. La segunda localización en frecuencia en la primera recaída fue pulmonar en hasta el 21,7% de los casos, comparable a las series reportadas donde dicha localización se presenta en el 19,8% (201).

La cirugía hepática no parece comprometer la posibilidad y opciones de tratamiento a la progresión, como puede verse reflejado en que hasta el 90,2% (83) de los

pacientes que presentaron una primera recaída recibieron tratamiento activo. Si precisamos el tipo de tratamiento realizado, ni una segunda cirugía (45,8%), ni el tratamiento sistémico exclusivo (44,6%) son modalidades que se utilizaran con menor frecuencia a la recaída. En las series quirúrgicas publicadas, si se consideran recaídas a un año, el 37% de las recaídas hepáticas son tratadas mediante cirugía exclusiva, mientras el 18% de los pacientes que presentan una recaída en el primer año reciben tratamiento sistémico exclusivo (201). Otras terapias con intención de tratamiento local (radioterapia estereotáxica, 4,7%; quimioterapia y radioterapia estereotáxica, 5,8%) fueron utilizadas en relación con su uso en situaciones de oligorecaída confinada a pulmón o hígado y sin criterios de resecabilidad u operabilidad.

6.3. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

6.3.1. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

6.3.1.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

La mediana de supervivencia libre de enfermedad en nuestra muestra fue de 18 meses (IC 95% 0 – 116) (Gráfico R1). El dato de nuestra serie está en concordancia con los resultados publicados, que oscilarían entre los 13 y los 23,4 meses (91,118,217,258,259), aunque cabe destacar que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) no está universalmente recogida en las series quirúrgicas publicadas (Tabla D11).

	Número pacientes	Mediana de SLE, meses
Fernández et al, Ann Surg 2004 (258)	100	22
Abdalla et al, Ann Surg 2004 (118)	190	13
Rees et al, Ann Surg 2008 (91)	929	23,4
De Jong et al, Ann Surg 2009 (217)	1.669	16,3
Iwatsuki et al, J Am Coll Surg 2010 (259)	305	23,4
Serie HGUE	136	18

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

Tabla D11 – Resultados de supervivencia libre de enfermedad en las series publicadas.

6.3.1.1.1. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según factores clínicos.

El análisis de los factores clínicos evaluados no reveló diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) al considerar el sexo o la edad (60 años) (Gráficos R2 y R3), resultado en consonancia

con los datos publicados en los modelos de riesgo propuestos (97,105). El punto de corte de 60 años para la categorización de la edad como variable pronóstica se seleccionó en base a la valoración de dicha variable en los diferentes scores de riesgo publicados (97,105).

La superior mediana de SLE para los pacientes con tumores de localización izquierda (20 meses vs. 13 meses; HR 0,53; IC 95% 0,32 – 0,88. Log-Rank, $p = 0,0107$) (Gráfico R4) es un resultado previamente comunicado en la literatura publicada (223) que, además, atendería al mejor pronóstico de este contexto de enfermedad ya descrito en la población metastásica (260). Cabe destacar que la mayoría de las series quirúrgicas que estudian la enfermedad metastásica hepática por cáncer colorrectal analizan la localización del tumor primario como una variable dicotómica colon frente a recto, lo que no permitiría discriminar realmente el papel de la localización del tumor primario (69,91,97,217).

Existe discordancia en la literatura publicada con respecto al papel pronóstico del momento de presentación de la enfermedad metastásica (sincrónico vs metacrónico). Si bien, algunas series quirúrgicas observan que la presentación sincrónica comportaría un peor pronóstico en términos de SLE (217), existen otros datos que no corroboran esta observación (91,105,223). En los datos analizados en la serie del HGUE, la presentación sincrónica o metacrónica de la enfermedad hepática metastásica no se tradujo en diferencias estadísticamente significativas en términos SLE.

Al contrario que la evidencia publicada, la cirugía secuencial frente a la simultánea en la enfermedad sincrónica, no demostró diferencias en términos de SLE (Gráfico R6). Un estudio reciente desarrollado en población asiática (256) demostró un beneficio en supervivencia cáncer – específica a tres años para los pacientes intervenidos de forma simultánea frente a la resección en dos tiempos de la enfermedad metastásica

hepática por cáncer colorrectal, con una diferencia del 10,9% a tres años (HR 1,45; IC 95% 1,14-1,98; $p = 0,004$). El limitado número de casos (52 pacientes con enfermedad sincrónica, 7 pacientes intervenidos de forma simultánea), además de otros aspectos pronósticos como la carga de enfermedad (número de metástasis, tamaño de éstas, afectación bilobar), el nivel de CEA, el perfil molecular o la localización del tumor primario podrían haber influido en la capacidad de nuestro análisis de observar diferencias.

La evidencia disponible relativa al papel pronóstico del tipo de abordaje secuencial realizado en la enfermedad sincrónica (clásico vs. secuencial inverso) no respalda la existencia de diferencias en términos de SLE (254). Resultado que también se observa en nuestra serie (Gráfico R7). En la serie quirúrgica unicéntrica de *Welsh et al* (68), las diferencias inicialmente observadas a favor de la resección clásica no se mantuvieron tras ajustar por el pronóstico de la enfermedad evaluado a través del *Basingstoke Predictive Index (BPI)*, que valora siete variables pronósticas (más de 3 metástasis hepáticas, afectación ganglionar locorregional del tumor primario, grado tumoral del tumor primario pobremente diferenciado, enfermedad extrahepática, diámetro tumoral igual o superior a 5 cm, CEA superior a 60 ng/mL, margen de resección afecto) permitiendo hacer una estimación de la supervivencia cáncer – específica esperada. Por ello, las diferencias inicialmente observadas en la serie de *Welsh et al* podrían deberse a una enfermedad de comportamiento y pronóstico más sombrío que a un beneficio directamente atribuible al orden del acto quirúrgico.

Las series quirúrgicas publicadas no han explorado la influencia que podrían tener las complicaciones postquirúrgicas tras la cirugía hepática en la SLE. En nuestra serie, no se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar esta comparación (Gráfico R8). Tampoco cuando se consideró el número de concentrados de hematíes

transfundidos (Gráfico R9). *Konopke et al* sí evaluaron la transfusión de concentrados de hematíes, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recaída (SLR), pero no evaluaron el resto de las potenciales complicaciones postquirúrgicas que podrían haber sucedido en la población evaluada (105).

El intervalo libre de enfermedad (ILE) entre la cirugía del tumor primario y la recaída no comportó diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE para los puntos de corte habitualmente analizados de 12 meses y 24 meses (Gráficos R10 y R11). Las series clásicas publicadas en la década de los años 90 (95,259,261) sí observaron diferencias significativas en aquellos pacientes que recaían más allá de los 12 meses (*Fong et al*) o 30 meses (*Iwatsuki et al*). No obstante, estudios con poblaciones más recientes no han demostrado diferencias estadísticamente significativas al respecto, poniendo como punto de corte los 12 meses (97,243,262).

La carga de enfermedad hepática, valorada según el número de metástasis hepáticas, se ha reportado de forma inconsistente en los estudios que evalúan los factores pronósticos en este contexto de enfermedad (236). Dada dicha inconsistencia, en el presente estudio se analizó el número de metástasis hepáticas para distintos puntos de corte, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE para los puntos de corte de 2 a 6 lesiones metastásicas (Gráficos R12 – R16). No obstante, es cierto que determinados estudios han informado de diversos puntos de corte a partir de los cuales se podría apreciar un impacto pronóstico (95,259,262–264).

La afectación unilobar o bilobar hepática tampoco se tradujo en diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (Gráfico R17), resultado en consonancia con lo publicado (91).

El *Tumor Burden Score* (TBS), propuesto por *Margonis et al* como método de cuantificación de la carga de enfermedad hepática, permite precisar el impacto que el tamaño y número de lesiones metastásicas podría tener en el pronóstico del paciente. Se calcula asignando a cada paciente unas coordenadas dentro de un plano cartesiano, de acuerdo con el máximo tamaño tumoral (eje x) y máximo número de lesiones (eje y). Dicha categorización establecería tres zonas pronósticas que irían desde mejor pronóstico (TBS <3, zona 1) a peor pronóstico (TBS ≥9, zona 3) (97). El análisis de TBS en nuestra cohorte no permitió discriminar zonas pronósticas que confirieran diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (Gráfico R18).

Al contrario de lo observado en los análisis previos (95,105), el nivel prequirúrgico de CEA no impactó de forma significativa en la SLE atendiendo a los puntos de corte habitualmente explorados (15 ng/mL y 200 ng/mL) (Gráfico R19).

6.3.1.1.2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según factores anatomopatológicos.

Los estudios que han analizado el impacto del tumor primario se han centrado fundamentalmente en el estadio definido a través de la clasificación TNM. En términos de SLE, las series quirúrgicas más relevantes no establecen ninguna comparación en función del estadio del tumor primario (determinante T), centrándose en evaluar el papel de la afectación ganglionar del tumor primario (91,217,243). Por su parte, el registro ARCAD (214) tampoco realiza un análisis que compare el comportamiento de la población en función del determinante T en términos de SLE. En nuestra serie, dada la baja frecuencia de distribución del determinante T en estadios precoces (T1 – T3) (Tabla R1), se decidió analizar a la población estableciendo el punto de corte en T4, con el

objetivo de generar grupos con suficiente representación como para poder extraer conclusiones de su comparación. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar aquellos pacientes que presentaron un tumor primario con estadio inferior a T4 frente a los que fueron T4 (Gráfico R20).

El determinante N del tumor primario sí ha sido evaluado en gran parte de las series quirúrgicas publicadas (91,243). Sin embargo, su análisis se ha realizado en términos de supervivencia global (SVG), siendo difícil encontrar resultados relativos a la supervivencia libre de enfermedad o cáncer – específica. *Sadot et al* (243) observaron un detrimento en supervivencia libre de progresión extrahepática en presencia de afectación ganglionar del tumor primario. Diferencias que no se mantuvieron al realizar el análisis multivariante de su serie. En el presente estudio, la existencia de afectación ganglionar locorregional del tumor primario sí demostró un impacto en términos de SLE. Se observó un beneficio de tres meses a favor de aquellos pacientes que no tuvieron afectación ganglionar (mediana 20 vs 17 meses), que alcanzó la significación estadística (Gráfico R21).

La pérdida de información relativa al perfil molecular de la enfermedad (*RAS* y *BRAF*^{V600E}), que en nuestra serie alcanzó el 25,7% y el 36%, respectivamente (Tabla R1) limitó la capacidad del análisis para encontrar diferencias estadísticamente significativas. El análisis de la población en función del estado de *RAS* no reveló diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (Gráfico R22), si bien se apreció una diferencia no estadísticamente significativa ($p = 0,0556$) a favor de la población no mutada (19 vs 17 meses). Por otro lado, la existencia de un único caso de enfermedad *BRAF*^{V600E} impidió extraer cualquier tipo de conclusiones del posible papel de las mutaciones en *BRAF*^{V600E} en nuestra población (Gráfico R23). Dado que la implicación terapéutica no presentaría grandes diferencias, se agrupó a los pacientes que presentaron

alguna mutación de resistencia frente a *antiEGFR* tanto a nivel de *RAS* como de *BRAF* y se los comparó con la población sin ninguna de estas alteraciones. Si bien es cierto que tampoco se alcanzó la significación estadística en términos de SLE, si es posible intuir diferencias a favor de la población *wild type* (mediana 19 vs 16 meses) (Gráfico R24) que probablemente se podrían apreciar con un tamaño muestral superior.

Las publicaciones que evalúan el papel del perfil molecular del tumor en este contexto de enfermedad son escasas. *Margonis et al* (97) observaron que la población con tumor *RAS* mutado presentaba una SVG inferior, en contraste con los pacientes sin dicha alteración. Sin embargo, no se hace referencia a la SLE que habría tenido estos pacientes ni a la presencia de mutaciones *BRAF*^{V600E} en ellos.

Recientemente, *Martin et al* en su modelo pronóstico (HICAM score) analizaron el impacto de la presencia de mutaciones en *KRAS*, *NRAS* y/o *BRAF* en términos de SVG, sin comunicar resultados en supervivencia libre de progresión (98).

No es habitual el estudio del grado de diferenciación de la metástasis hepática reseca como posible factor pronóstico. Entre la escasa literatura que lo evalúa, el estudio publicado por *Ohlsson et al*, que comprende el análisis de 128 pacientes intervenidos quirúrgicamente a lo largo de 25 años, observó que la desdiferenciación tumoral (G3 vs. G1/G2) impactaba de forma estadísticamente significativa en la SVG de los pacientes, pero no informó de su análisis en SLE (265). Nuestro análisis se vio limitado por los tamaños muestrales de cada uno de los grupos que definían a la variable de grado de diferenciación de la metástasis, lo que probablemente impidió la observación de diferencias (Gráfico R25 y R26). Al estudiar la variable comparando aquellas lesiones de previsible mejor pronóstico (G1) frente a aquellas que presentaban mayor desdiferenciación de forma agrupada (G2 y G3), el análisis sí reveló de forma incoherente una mayor SLE a favor del segundo grupo de pacientes (G1: 13 meses vs. G2/G3: 22

meses) (Gráfico R27). Una posible explicación a dicho resultado podría ser la reducida potencia estadística del análisis (G1: 16 pacientes, G2/G3: 14 pacientes). La mayor SLE del grupo de pacientes con metástasis moderada y pobremente diferenciadas (22 meses) podría estar influenciando el conjunto del análisis al compararlo con las otras categorías donde la SLE es notablemente inferior (13 meses).

La diferenciación histológica del tumor primario, medido a través del grado de diferenciación (bien, moderada y pobremente diferenciado) no se ha identificado como un factor pronóstico relevante en los modelos de predicción de supervivencia propuestos (95,97,103–105). *Rees et al*, en su estudio de 929 pacientes intervenidos quirúrgicamente por metástasis de adenocarcinoma colorrectal, apreciaron una inferior supervivencia cáncer – específica en aquellos pacientes con un tumor primario pobremente diferenciado frente a los que tenían un grado de diferenciación inferior (HR 1,59; IC 95% 1,08 – 2,34, $p = 0,018$) (91). La diferenciación histológica del tumor primario no reveló diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en nuestro análisis, tanto si se consideraba la variable en sus tres categorías independientes (Gráfico R28), como si se categorizaba en pobremente diferenciado frente a bien y moderadamente diferenciado (Gráfico R30). Resulta necesario destacar que la diferenciación del tumor primario no es una variable evaluada de forma constante en la literatura publicada.

Para la valoración del grado de respuesta anatomopatológica en los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico preoperatorio se utilizó la clasificación de *Mandard* (266), modificada posteriormente por *Rubia – Brandt* (212). Su análisis no observó diferencias estadísticamente significativas en la SLE tras la cirugía. Tampoco lo hizo cuando se estableció la comparación de aquellas lesiones que había experimentado una respuesta completa patológica frente a las restantes (Gráficos R30 y R31). Si bien existe evidencia de la correlación entre el grado de respuesta tumoral y la supervivencia en

tumores esófago – gástricos y rectales (267), el comportamiento de la SLE en función del grado de respuesta tumoral de la metástasis hepática, cuantificada mediante *Rubia – Brandt*, no ha sido valorado en las series quirúrgicas publicadas.

La obtención de un margen quirúrgico adecuado ha demostrado tener un impacto en los resultados a largo plazo de la cirugía de metástasis hepáticas (268). *Andreou et al*, en su análisis de 557 pacientes intervenidos quirúrgicamente observaron una menor supervivencia libre de progresión en aquellos pacientes con un margen quirúrgico considerado positivo (inferior a 1 mm) (268). Nuestro análisis no pudo replicar dichos resultados (Gráfico R32).

El número de lesiones metastásicas que se ha considerado relevante varía en función de la literatura que se consulte. En términos de SLE, en la serie quirúrgica de *De Jong et al* se observó que la presencia de más de cuatro metástasis comportaba una peor supervivencia cáncer – específica, fundamentalmente a costa de un mayor número de recaídas extrahepáticas (217). Para explorar la pregunta de qué número de metástasis podría discriminar mejor la supervivencia de los pacientes, en nuestro análisis se utilizaron los puntos de corte comprendidos entre una y cinco lesiones, no observando diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (Gráficos R33 – R36).

El diámetro máximo de las metástasis hepáticas resecaadas se ha evaluado como factor de riesgo en varias series, si bien los puntos de corte establecidos y su análisis estadístico no son homogéneos entre ellas. Por una parte, *Konopke et al* no observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recaída al evaluar cuatro puntos de corte (<20 mm, 20 – 49,9 mm, 50 – 79,9 mm o ≥ 80 mm) (105). *De Jong et al*, estableciendo el punto de corte en los 5 cm, tampoco observaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia libre de recurrencia (217). Sin embargo, el análisis postoperatorio de esta variable en el estudio de *Rees et al* sí demostró un

impacto estadísticamente significativo para aquellas lesiones superiores a los 10 cm (HR 2,01; IC 95% 1,43 – 2,83, $p < 0,001$) (91). En nuestra serie, de forma incoherente con lo publicado, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de una mayor SLE para aquellas lesiones con más de 5 cm y 3 cm (Gráficos R37 y R38). Sin embargo, el reducido número de casos hace necesario interpretar estos resultados con cautela (5 y 7 pacientes, respectivamente). Cabe destacar que en la serie de *Rees et al*, el punto de corte de 5 – 10 cm no alcanzó la significación estadística ($p = 0,080$). En el registro ARCAD (214) no se dispone de datos sobre el análisis de esta variable en términos de supervivencia libre de enfermedad o recaída.

La relevancia de la existencia de enfermedad residual tras la cirugía se evaluó separando el análisis de aquellos casos en los que dicha enfermedad postquirúrgica se debía a la presencia del tumor primario (cirugía secuencial inversa), del análisis de aquellos casos en los que realmente existía enfermedad residual postquirúrgica por progresión precoz o resección R2. La SLE, a pesar del reducido tamaño muestral y como era lógico pensar, se vio influenciada por esta enfermedad residual en los casos en los que no se tuvo en cuenta la persistencia del tumor primario (Gráficos R39 y R40). Este análisis es de difícil comparación con la literatura publicada, puesto que los estudios que contemplan la variable de enfermedad extrahepática son estudios que permitían la inclusión de enfermedad extrahepática no por tumor primario antes de la cirugía de metástasis hepáticas.

6.3.1.1.3. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según factores terapéuticos.

6.3.1.1.3.1. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según los pacientes que reciben tratamiento preoperatorio.

La evidencia que respalda el beneficio del tratamiento sistémico preoperatorio exclusivo frente a la cirugía inicial es limitada y procedente de estudios observacionales. En nuestra serie, la SLE no se vio influenciada según si se había recibido tratamiento sistémico preoperatorio o no (Gráfico R41). Cabe destacar que el 46,9% (30) de los pacientes que habían recibido tratamiento prequirúrgico, también recibieron tratamiento postquirúrgico (Tabla R15). Hasta el 53,34% de los pacientes (32 pacientes) con enfermedad metacrónica reseçada, recibieron tratamiento adyuvante. De ellos, el 53,56% (15 pacientes) no habían recibido tratamiento sistémico preoperatorio. El registro ARCAD (214) no realiza el análisis del papel del tratamiento sistémico preoperatorio en términos de SLE.

Para contextualizar nuestro análisis debemos focalizarnos en estudios que han explorado el tratamiento antineoplásico sistémico preoperatorio. En el estudio EPOC, el empleo de quimioterapia perioperatoria en la resección de metástasis hepáticas demostró un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia libre de progresión frente al brazo de cirugía exclusiva (42,4% vs. 33,2% a 3 años de seguimiento. HR 0,73; IC 95% 0,55 – 0,97, $p = 0,025$) (178).

Las razones que podrían justificar la discordancia de resultados entre la evidencia disponible y nuestra serie son varias. Por una parte, los resultados obtenidos en el estudio EPOC se alcanzan en un contexto de ensayo clínico aleatorizado donde el tratamiento ya estaba predefinido por protocolo (lo recibieron el 63,2% de los pacientes asignados a ello), mientras los pacientes de la serie del HGUE que recibieron quimioterapia adyuvante

lo hicieron a la luz de los resultados patológicos tras la cirugía, lo que podría favorecer un sesgo de selección. Las poblaciones de ambos estudios no son comparables, entre otros motivos porque la población recogida en la serie del HGUE es una población no seleccionada procedente de práctica clínica real. Además, hasta el 57,8% de los pacientes incluidos en la serie del HGUE recibieron terapia dirigida en combinación con la quimioterapia. Por último, si bien el 71,3% recibieron tratamiento sistémico previo a la cirugía, las indicaciones de dicho tratamiento fueron: paliativa en 13 pacientes (13,4%), de conversión en 9 pacientes (9,3%) y neoadyuvante en 75 pacientes (77,3%); lo que supondría un elevado número de pacientes considerados inicialmente como “potencialmente o no resecables” (Figura R3).

La comparación según la indicación inicial del tratamiento sistémico preoperatorio implica necesariamente un sesgo de selección al estar comparando poblaciones que, por definición, tienen pronósticos dispares. No obstante, en nuestra serie no se aprecian diferencias estadísticamente significativas al analizar la SLE (Gráficos R42 y R43). A la luz de los resultados, la cirugía hepática podría ser una estrategia razonable pese a no ser contemplada inicialmente en el plan terapéutico, cuando es sobrevenida en el contexto paliativo y, en términos de SLE, independientemente de la carga de ésta cuando es inicialmente considerada en el plan terapéutico (conversión, neoadyuvante).

6.3.1.1.3.2. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según la composición del tratamiento preoperatorio.

- Resultados según el empleo de terapia sistémica dirigida.

En nuestra serie, la comparación entre aquellos pacientes que recibieron terapia dirigida (*antiVEGF*, *antiEGFR*) asociada a un esquema de quimioterapia frente a los que recibieron exclusivamente quimioterapia citotóxica no evidenció diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (Gráfico R44). Cabe destacar que en este análisis se incluyó una población seleccionada compuesta por tumores primarios de localización izquierda y derecha, lo que podría haber tenido un impacto con respecto a la terapia dirigida empleada.

El estudio NEW EPOC aleatorizó a 257 pacientes con cáncer colorrectal estadio IVA por afectación hepática resecable o “resecable de forma subóptima” a tratamiento perioperatorio según el esquema FOLFOX con o sin cetuximab (hasta el 17,2% de los pacientes en el contexto preoperatorio y el 10,9% de los pacientes en el postoperatorio recibieron capecitabina. El 9,7% de los pacientes preoperatoriamente y el 7,2% de los pacientes postoperatoriamente recibieron irinotecán dentro del estudio). Previamente se había comprobado que los pacientes incluidos eran *KRAS* exón 2 *wild type*. Con una mediana de seguimiento de 66,7 meses, la supervivencia libre de progresión fue numéricamente inferior en el brazo expuesto al *antiEGFR* (15,5 vs. 22,2 meses; HR 1,17; IC 95% 0,87 – 1,56, $p = 0,304$). Con todas las limitaciones expuestas en nuestra población y, teniendo en cuenta la población no seleccionada incluida, la SLE en nuestra serie fue comparable a la del estudio NEW EPOC, 18 y 17 meses según si habían recibido o no terapia dirigida (HR 1,10; IC 95% 0,64 – 1,87. Log-Rank, $p = 0,728$) (Gráfico R44).

El papel de la terapia con *antiVEGF* ha sido explorada en el estudio BECOME, en el que 241 pacientes con enfermedad hepática no resecable inicialmente y estado RAS mutado, se aleatorizaron a recibir FOLFOX6m con o sin bevacizumab. Con una mediana de seguimiento de 37 meses, el objetivo primario del estudio (tasa de conversión a cirugía R0), fue favorable al brazo experimental con bevacizumab (22,3% vs. 5,8%; $p < 0,01$). Además, los pacientes expuestos al *antiVEGF* obtuvieron un beneficio estadísticamente significativo en términos de tasas de respuesta objetivas (54,5% vs. 36,7%; $p < 0,01$), supervivencia libre de progresión (9,5 vs. 5,6 meses; $p < 0,01$) y supervivencia global (25,7 vs 20,5 meses; $p < 0,03$) en comparación con la población tratada exclusivamente con quimioterapia citotóxica (193).

· Resultados según el uso de *antiEGFR* frente a *antiVEGF*.

El análisis de la influencia del tipo de agente dirigido en la SLE en el contexto de enfermedad metastásica hepática resecable por cáncer colorrectal no ha sido evaluado en la literatura publicada. En el contexto de enfermedad no resecable, el estudio PARADIGM aleatorizó 802 pacientes sin mutación en *KRAS* ni *NRAS* (exon 2, codones 12 y 13; exon 3, codones 59 y 61; exon 4, codones 117 y 146) a recibir FOLFOX6m en combinación con panitumumab o bevacizumab. Hubo un 75,3% de los pacientes con tumor primario de localización izquierda. En términos de supervivencia libre de progresión, con una mediana de seguimiento de 61 meses, la mediana para los pacientes que recibieron panitumumab fue de 13,1 meses frente a los 11,9 meses de los pacientes tratados con bevacizumab, diferencias no estadísticamente significativas (HR 1,00; IC 95% 0,83 – 1,20) (192).

En la serie del HGUE, considerando las diferencias relativas al contexto de enfermedad con respecto al estudio PARADIGM, no se apreciaron diferencias en SLE al comparar los pacientes tratados con *antiEGFR* frente a los tratados con *antiVEGF* (mediana de 18 meses para las dos poblaciones) (Gráfico R45).

La comparación entre *antiEGFR* y *antiVEGF* en combinación con quimioterapia citotóxica también ha sido evaluado previamente por los estudios FIRE-3 y CALGB/SWOG 80405 en la primera línea de la enfermedad metastásica.

El estudio FIRE-3 (269) estudió la pregunta de la aportación de las dos terapias dirigidas disponibles (cetuximab vs. bevacizumab), al combinarlas con quimioterapia según el esquema FOLFIRI hasta progresión o toxicidad inaceptable. El brazo de tratamiento asignado a *antiEGFR* recibió cetuximab con una periodicidad semanal. Tras seleccionar aquellos pacientes *RAS wild type* y que hubieran recibido al menos 3 ciclos de tratamiento con al menos una reevaluación por TAC, se incluyeron 352 pacientes en el análisis por protocolo. El brazo tratado con FOLFIRI y cetuximab obtuvo un beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia global (33 vs. 26 meses; HR 0,75, $p = 0,011$) y tasa de respuestas objetivas (77% vs 65%, $p = 0,014$), con cifras de supervivencia libre de progresión comparables. El beneficio observado se limitó a la población con tumores primarios de localización distal.

El estudio CALGB/SWOG 80405 (270) aleatorizó a 1.137 pacientes con enfermedad metastásica y *KRAS wild type*, a recibir tratamiento con quimioterapia citotóxica (FOLFOX o FOLFIRI) en combinación con cetuximab o bevacizumab. Al contrario de lo observado en el estudio FIRE-3, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (30 vs. 29 meses; HR 0,88, $p = 0,08$) ni tasa de respuestas objetivas (59,6% vs. 55,2%, $p = 0,13$). No hubo

diferencias en la supervivencia libre de progresión entre ambos brazos de tratamiento (10,5 vs. 10,6 meses; HR 0,95, $p = 0,45$).

- Resultados según el empleo de oxaliplatino o irinotecan.

Como ya se ha descrito previamente (271), el empleo de oxaliplatino o irinotecan asociado a 5-fluorouracilo no demostró impactar en SLE (Gráfico R47). Algo coherente con las recomendaciones actuales en la enfermedad avanzada, ya que la elección de un esquema basado en oxaliplatino o irinotecan se debería tomar en función del perfil de toxicidad esperado, así como de los tratamientos previos que haya hecho el paciente (37).

En la serie del HGUE, hasta el 63% de los pacientes recibieron esquemas en combinación con oxaliplatino, frente al 34% de los que recibieron irinotecan (Tabla R6). Este patrón de tratamiento estaría en consonancia con la tendencia de prescripción de oxaliplatino sobre irinotecan que históricamente se ha observado en cáncer colorrectal. *Neugut et al*, en un análisis con población con cáncer colorrectal metastásico no previamente tratado, procedente de la base de datos del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) – *Medicare*, observaron que en el periodo comprendido entre 2005 y 2013, hasta el 79,3% de los pacientes atendidos recibieron FOLFOX como primera línea de tratamiento. A su vez, observaron que el empleo de oxaliplatino tuvo una tendencia temporal creciente y se prescribía con una mayor frecuencia al sexo femenino (*Odds ratio* (OR) 0,82; IC 95% 0,69 – 0,98), mientras los esquemas basados en irinotecan eran la opción escogida en aquellos pacientes que tenían un índice de comorbilidad superior (OR 1,33; IC 95% 1,07 – 1,67) (272).

Desde su aprobación en la década de los años 2.000, la utilización de oxaliplatino o irinotecan se ha prescrito indistintamente en combinación con fluoropirimidinas dada

la ausencia de diferencias en términos de supervivencia o tasas de respuesta entre ambos fármacos (271). Este equilibrio, como ya se ha mencionado, sufrió un desequilibrio a favor del aumento de prescripciones de oxaliplatino hacia finales de la década de los años 2.000, especialmente en el contexto norteamericano. Si bien se desconocen las razones últimas de este hecho, la publicación del beneficio de oxaliplatino en el contexto adyuvante (estudio MOSAIC (41,273)) en contraposición a la ausencia de beneficio de irinotecan, podría proponerse como una de las causas que ha llevado al mayor desarrollo de oxaliplatino en la enfermedad avanzada y, por tanto, en el tratamiento sistémico perioperatorio de la afectación metastásica hepática por cáncer colorrectal.

- Resultados según el empleo de *antiEGFR* o *antiVEGF* en combinación con oxaliplatino o irinotecan.

Con respecto al posible papel del tipo de quimioterapia asociada a 5-fluorouracilo y terapia dirigida, se dispone de datos procedentes del estudio CELIM en el que tanto oxaliplatino como irinotecan combinados con cetuximab demostraban ser dos opciones válidas en términos de supervivencia libre de progresión (11,2 vs 10,5 meses, respectivamente) y tolerabilidad en pacientes con adenocarcinoma colorrectal estadio IV con enfermedad hepática inicialmente no resecable (274,275). En nuestra serie, el empleo de oxaliplatino asociado a *antiEGFR* demostró un beneficio en términos de SLE frente a irinotecan (HR 4,12; IC 95% 1,08 – 15,6). Log-Rank, $p = 0,022$) (Gráfico R49). No se dispone de datos relativos al papel de la combinación de *antiVEGF* con esquemas basados en oxaliplatino frente a aquellos basados en irinotecan.

6.3.1.1.3.3. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el grado de respuesta por imagen.

En aquellos pacientes que habían recibido terapia sistémica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en función de la respuesta obtenida según criterios RECIST 1.1. (Gráficos R50 y R51). La comparación de aquellos pacientes que presentaron respuesta parcial o enfermedad estable frente a los que presentaron respuesta completa comportó un beneficio en términos de SLE a favor del primer grupo (HR 0,42; IC 95% 0,18 – 1,02. Log-Rank, $p = 0,040$) (Gráfico R52). Sin embargo, la interpretación de este análisis ha de ser cautelosa dado que el grupo de pacientes con respuesta completa fue de seis, lo que pudo limitar el análisis. Todos los pacientes que obtuvieron respuesta completa fueron intervenidos quirúrgicamente, por lo que la no resección de las metástasis que habían tenido una respuesta clínica completa no sería una explicación a este resultado. No se dispone de una comparación en términos de SLE según la respuesta obtenida por imagen en el registro ARCAD (214). Tampoco se encuentra un análisis similar al propuesto por nosotros en la literatura publicada.

6.3.1.1.3.4. Análisis de supervivencia libre de enfermedad según el perfil de recaída.

Las posibles implicaciones de las recaídas tras la cirugía hepática se evaluaron según el carácter monotópico o politópico de las mismas, según su localización, comparando cada una de las localizaciones (hepática, pulmonar, ganglionar o peritoneal) con el resto, y según el tratamiento realizado tras la recaída, tanto si se había realizado con carácter sistémico o local.

En nuestra serie, la SLE no se vio influenciada en función de si aconteció una recaída monotópica o politópica (Gráfico R53). De igual forma, la comparación entre la localización de la recaída (hepática, pulmonar o peritoneal) y el resto de las localizaciones no comportó diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE (Gráficos R54 – R56). Resultados similares se pueden observar en la serie quirúrgica de *De Jong et al.* En ella, no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de recaída con independencia del lugar de esta (hepática 16,9 meses, extrahepática 16,6 meses, intrahepática-extrahepática 16,2 meses; $p = 0,05$) (217).

Con respecto al tratamiento de las recaídas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE en aquellos pacientes que fueron sometidos a tratamiento (independientemente del tipo éste) respecto a aquellos que no lo fueron (Gráfico R57; HR 2,79; IC 95% 1,07 – 7,30. Log-Rank, $p = 0,030$; Wilcoxon, $p = 0,611$). No obstante, el limitado tamaño muestral del grupo no tratado tras la recaída (7 pacientes) hace que no podamos extraer una conclusión definitiva de este análisis.

La serie quirúrgica de *De Jong et al* no detalla pormenorizadamente los tratamientos recibidos por los pacientes tras la recaída de enfermedad. Sí describe que el 20,8% de los pacientes que recayeron, se les rescató quirúrgicamente, en contraposición al 45,8% de los pacientes que recayeron en la serie del HGUE que fueron rescatados quirúrgicamente (31,3% de ellos tras tratamiento sistémico previo).

Del total de pacientes que recayeron tras la cirugía en nuestra población, la indicación de tratamiento sistémico exclusivo o tratamiento local no impactó en términos de SLE (Gráfico R58). Si bien la información procedente de estudios aleatorizados que comparen las dos opciones terapéuticas es escasa, la tendencia actual es a rescatar quirúrgicamente las recaídas hepáticas dada la reducida morbilidad (103) y el beneficio esperado que, según algunas series, se cifra entre el 30 – 43% de supervivencia

a 5 años (276). En este sentido y, en línea con nuestros resultados, el ensayo fase III ORCHESTRA (277), que aleatorizaba a pacientes con cáncer colorrectal metastásico por afectación multiorgánica, susceptible de ser resecada en al menos el 80% del volumen de la enfermedad, a recibir tratamiento sistémico exclusivo frente a terapia local de citorreducción (cirugía, radioterapia, ablación térmica) tras alcanzar beneficio clínico con una primera línea de tratamiento sistémico, no demostró beneficio en términos de supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad entre los brazos estudiados.

6.3.1.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD

De los modelos pronósticos publicados, solo los modelos de *Nordlinger et al* (103) y *Konopke et al* (105) reportaron su análisis en términos de supervivencia libre de enfermedad o recaída.

Los estudios de *Nordlinger et al* y *Konopke et al* estratificaron a los pacientes en tres grupos de riesgo según las variables pronósticas que presentaron significación estadística en el análisis de regresión multivariante, pudiendo discriminar en términos de supervivencia libre de enfermedad entre cada uno de esos grupos de riesgo. Con ello la mediana de supervivencia libre de enfermedad osciló entre 8 – 11 meses y los 20 – 30 meses para los grupos de alto riesgo y bajo riesgo, respectivamente. Los pacientes con criterios de riesgo intermedio presentaron cifras de supervivencia libre de enfermedad entre los 13 y 23 meses.

El modelo propuesto por *Nordlinger et al* (103) consideró los factores pronósticos tanto para recaída como para supervivencia global. Entre las variables reportadas como condicionantes de pronóstico en este modelo se encontraron las siguientes:

- La extensión a la serosa del tumor primario.
- La afectación ganglionar del tumor primario.
- El intervalo libre de enfermedad metastásica superior a dos años.
- El número de metástasis hepáticas diagnosticadas y el tamaño de la mayor de ellas.
- El nivel de CEA preoperatorio ≥ 30 mg/mL.

Con respecto al modelo propuesto por *Konopke et al* (105), fueron la forma de presentación sincrónica, el diagnóstico de ≥ 4 lesiones metastásicas hepáticas y el nivel preoperatorio de CEA ≥ 200 ng/mL, los factores que impactaron de forma estadísticamente significativa en el pronóstico determinado mediante supervivencia libre de recurrencia de los pacientes estudiados.

De todas ellas, en el análisis de regresión univariante de la serie del HGUE, la afectación ganglionar de tumor primario fue la única que mostró resultados similares (pN+ vs. pN-, HR 1,80; IC 95% 1,04 – 3,11. Log-Rank, $p = 0,029$). No obstante, no alcanzó la significación estadística al evaluarla en el análisis multivariante.

La comparación con el modelo de *Nordlinger et al* (103) es difícil dado el lapso transcurrido entre su análisis y el del HGUE, con el consecuente cambio relativo al tratamiento de la enfermedad metastásica que han ocurrido en ese tiempo. Aunque retrospectivo, al igual que la serie del HGUE, el tamaño muestral del estudio de *Nordlinger et al* (1.568 pacientes) es notablemente superior lo que pudo haber influido en la capacidad de observación de diferencias estadísticamente significativas entre las variables estudiadas. Además, aunque no se hace una descripción pormenorizada de los valores perdidos presentados en la muestra, si se cita que el 97% de los formularios enviados a los centros contaban con la información solicitada. Ello nos hace suponer que

el porcentaje de valores perdidos debió ser reducido algo que, por el contrario, ha lastrado considerablemente los resultados obtenidos en el presente trabajo.

En cuanto a los resultados obtenidos por *Konopke et al* (105), ninguna de las variables observadas como estadísticamente significativas en términos de supervivencia libre de enfermedad lo son en el análisis del HGUE. El modelo propuesto por *Konopke et al*, aunque con menos pacientes (201 pacientes), se realizó con un carácter prospectivo lo que podría haber permitido obtener una información clínica de mayor calidad que la obtenida retrospectivamente.

6.3.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Los datos relativos al seguimiento de la población de estudio reflejan que éste fue adecuado, ya que a pesar de la naturaleza retrospectiva del estudio y las dificultades de acceso a la información que ya se han citado, solo 6 pacientes, un 4,4% del total de la población, presentaron valores perdidos en el seguimiento. De ellos, 3 pacientes correspondían a pacientes inicialmente atendidos en el Hospital General Universitario de Elche e intervenidos en julio de 2000, mayo de 2008 y diciembre de 2012. El limitado acceso a las historias clínicas en formato físico de aquellos años puede haber contribuido a la falta de información relativa al seguimiento de estos pacientes. Los 3 pacientes perdidos restantes habían sido remitidos desde un centro externo y, consecuentemente fueron atendidos allí tras la cirugía hepática.

Otro aspecto a tener en cuenta son las medias de seguimiento. En comparación con los tiempos incompletos (retirados vivos al finalizar el estudio), la esperable menor media de seguimiento de los tiempos completos (fallecidos por enfermedad, 53,1 meses,

u otras causas, 62,2 meses), orienta a un adecuado periodo de seguimiento de la población incluida.

La representación de los tiempos de seguimiento según el estado de la última observación permite concluir que los pacientes son retirados del estudio de forma homogénea según su situación al final del seguimiento, no existiendo sujetos con tiempos de retirada muy inferiores al resto de la población, lo que excluye que haya sujetos incorporados pocos meses antes de la finalización del periodo de estudio.

6.3.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

La mediana de supervivencia global de la población fue de 93 meses (IC 95% 81 – 108) (Gráfico R59), superior a las principales series quirúrgicas publicadas, que han informado de medianas de supervivencia que se extienden entre los 33 y los 42,5 meses. La tabla D12 expone los resultados a cinco años de seguimiento de las series publicadas y nuestra población.

	Número pacientes	SVG a 5 años, porcentaje	Mediana de SVG, meses
Hughes KS, 1986 (257)	607	33	NR
Scheele J, 1995 (278)	434	33	40
Nordlinger B, 1996 (103)	1.568	28	NR
Jamison RL, 1997 (279)	280	27	33
Fong Y, 1999 (95)	1.001	37	42
Iwatsuki S, 1999 (259)	305	32	NR
Choti M, 2002 (280)	133	58	NR
Abdalla E, 2004 (118)	190	58	NR
Fernández FG, 2004 (258)	100	58	NR
Wei AC, 2006 (281)	423	47	NR
Rees M, 2008 (91)	929	36	42,5
De Jong M, 2009 (217)	1.669	47	36
Morris EJ, 2010 (69)	3.116	44	NR
Serie HGUE	136	45,9	93

SVG: Supervivencia global. NR: No reportado.

Tabla D12 – Resultados de supervivencia global en las series quirúrgicas publicadas.

Existen varios factores que podrían justificar las diferencias de resultados con las series históricas. Uno de ellos sería el mayor conocimiento de la terapia sistémica y su coordinación con el acto quirúrgico. Por otra parte, se dispone de evidencia de que, en la enfermedad metastásica confinada al hígado, el empleo de terapias locales aportaría supervivencia global (SVG) frente al tratamiento sistémico exclusivo (111). Esto, sumado a un probable incremento de las resecciones hepáticas a lo largo del tiempo, como indica

Morris et al en su serie quirúrgica (69), también podría justificar las diferencias en SVG en series recientes como la presente.

6.3.2.1.1. Análisis de supervivencia global según factores clínicos.

Las variables sexo o edad (igual o superior a 60 años) no se demostraron estadísticamente significativas en términos de SVG (Gráficos R60 y R61), algo en consonancia con las series y modelos pronósticos publicados (214). Puesto que no existe consenso en la literatura publicada en qué punto de corte relativo a la edad es el óptimo (69,91,201) y a que la media de edad de nuestra muestra fue de 62,8 años (rango: 28,8 – 82,7), se seleccionó el punto de corte de 60 años para realizar el análisis de la edad como factor de riesgo.

Si bien existe un beneficio numérico en términos de SVG a favor de los tumores de localización izquierda (87 vs. 99 meses) (Gráfico R62), este no se traduce en una significación estadística, algo que tampoco se observa en la literatura publicada (Mediana (Md) 35 meses) (223). Los buenos resultados obtenidos en pacientes con tumores de localización derecha sumado a un tamaño muestral limitado podrían haber impedido apreciar diferencias en este análisis.

La forma temporal de presentación de la enfermedad metastásica ya fuera metacrónica o sincrónica, no tuvo implicaciones pronósticas en términos de SVG (Gráfico R63). Como ya se ha comentado previamente, no existe evidencia clara referente a la significación del momento de enfermedad avanzada (metacrónica o sincrónica) (91,105,217,223).

En la enfermedad con presentación sincrónica, el tipo de abordaje realizado (clásico vs. secuencial inverso) no comportó diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (Gráfico R65). Dentro de la enfermedad con presentación sincrónica, el abordaje quirúrgico clásico no demostró influir en los resultados de SVG con respecto al abordaje sincrónico inverso (Gráfico R65), algo ya publicado en estudios previos (68).

En nuestra serie, la presencia de complicaciones postquirúrgicas, definidas en los 28 días siguientes a la cirugía, no impactó de forma significativa en la SVG de los pacientes. Tampoco el hecho de haber precisado la transfusión de hemoderivados (Gráfico R66). El registro ARCAD (214) sí realiza una recogida pormenorizada de las complicaciones sobrevenidas tras la cirugía, pero no se dispone del análisis de su impacto en la supervivencia de la población estudiada. Este factor, en nuestra opinión, no ha sido valorado apropiadamente en la literatura publicada y merecería ser evaluado de forma prospectiva en futuros estudios.

Al contrario de lo que se podría presuponer, el intervalo libre de enfermedad en la enfermedad metacrónica no comportó diferencias estadísticamente significativas en SVG para los puntos de corte de 12 y 24 meses (Gráficos R68 y R69). De forma similar a lo expuesto en el análisis relativo a supervivencia libre de enfermedad, los estudios publicados difieren en la consideración del intervalo libre de enfermedad. Si bien estudios publicados antes de la década de los 2.000 situaron el punto de corte de 12 o 24 meses como factor de riesgo de peor SVG (95,259,261), literatura posterior no ha demostrado de forma consistente estos resultados (97,243,262).

El número de metástasis hepáticas considerado como punto de corte óptimo con implicaciones en SVG comprende desde las dos hasta las cuatro lesiones metastásicas según el modelo pronóstico clásico que se consulte (95,103–105). Resultados procedentes del registro ARCAD (214) establecen una mayor SVG que alcanza la significación

estadística en aquellos pacientes con menos de 3 metástasis (supervivencia a 5 años: 47% vs. 31%, $p < 0,0001$). En nuestra serie, la presencia de 3 o más lesiones metastásicas también se asoció a una menor SVG (HR 2,63; IC 95% 1,56 – 4,43. Log-Rank, $p = 0,0001$; Wilcoxon, $p = 0007$) (Gráfico R70). Diferencias que se mantuvieron al considerar los puntos de corte de ≥ 4 (Gráfico R71) y ≥ 5 metástasis hepáticas (Gráfico R72).

La afectación hepática unilobar comportó un beneficio en SVG frente a la afectación bilobar, con una mediana de 102 vs. 41 meses (Gráfico R73), hecho coincidente con lo descrito en algunas de las series publicadas (214,259), pero no observado en otros estudios (91,95,97,105,261,263,264).

La carga de enfermedad medida por el *Tumor Burden Score* (TBS) no demostró impacto en SVG al no poder discriminar entre las tres categorías propuestas (Gráfico R74), al contrario de lo reportado en la publicación original de *Margonis et al* (97).

Por último, los pacientes con niveles de CEA prequirúrgico inferiores a 15 ng/mL alcanzaron una mayor SVG con respecto a los que lo presentaron igual o elevado por encima de ese umbral (mediana de 93 meses frente a 75 meses) (Gráfico R75). Estas diferencias no se observaron cuando se analizó el punto de corte de 200 ng/mL. Si bien es cierto que, de forma consistente, los estudios que han evaluado el nivel de CEA prequirúrgico han observado que su elevación basal podría orientar sobre el pronóstico en términos de SVG, los puntos de corte explorados han sido variados y no existe un consenso único en la bibliografía publicada (91,95,105,201,217,243,280).

6.3.2.1.2. Análisis de supervivencia global según factores anatomopatológicos.

El papel del tumor primario como determinante de la SVG se ha evaluado de forma constante a través del estadio TNM. Sin embargo, los modelos pronósticos de *Nagashima et al* y *Nordlinger et al* demostraron en su score que la existencia de un determinante superior a T3 impactaba en SVG (103,104); algo que no se ha replicado en modelos propuestos con posterioridad y tampoco en nuestro análisis (Gráfico R76).

A diferencia de lo ocurrido con el tumor primario (T), algunos estudios sí han analizado el papel de la afectación ganglionar del tumor primario en términos de SVG. *Rees et al* (91) reportaron una peor tasa de SVG para aquellos que presentaban afectación ganglionar del tumor primario. De igual forma, *Margonis et al* (97) demostraron un incremento del riesgo de muerte al considerar la afectación ganglionar del tumor primario, lo que llevó a considerarlo como factor pronóstico en el score GAME. En la línea de las diferencias obtenidas en supervivencia libre de enfermedad y de lo anteriormente mencionado, nuestra serie confirma un beneficio en SVG en los pacientes sin afectación ganglionar locorregional (mediana 130 vs. 97 meses) (Gráfico R77).

Margonis et al demostraron el impacto pronóstico de las mutaciones en *KRAS* en la SVG de los pacientes con afectación metastásica hepática por cáncer colorrectal (97). *Martín et al* incorporan las alteraciones no solo en *KRAS*, sino también en *NRAS* y *BRAF^{V600E}*, en su modelo pronóstico, observando un beneficio de SVG en la población con tumor no mutado (98). Nuestro análisis se ve limitado por el tamaño muestral y por la frecuencia de valores perdidos. No obstante, y aún sin alcanzar la significación estadística, se aprecia una diferencia cuantitativa en términos de SVG para los pacientes que no presentaron mutaciones de *KRAS* (92 vs. 60 meses) (Gráfico R78). De igual forma, el análisis agregado de mutaciones en *KRAS* y *BRAF^{V600E}* tampoco demostró diferencias

estadísticamente significativas, aunque resulta llamativa la diferencia de supervivencia entre las dos poblaciones (130 vs. 60 meses) (Gráfico R80). El análisis exclusivo de la población *BRAF*^{V600E} no es interpretable, dado el reducido número de casos (Gráfico R79).

Como se ha mencionado previamente, el grado de diferenciación histológica de la pieza de resección hepática no ha sido, a nuestro parecer, suficientemente evaluado en la literatura publicada. Cabe destacar que *Ohlsson et al*, sí apreciaron que las lesiones pobremente diferenciadas podrían impactar en la SVG de los pacientes intervenidos (265). El análisis de nuestros datos no corrobora este hallazgo en nuestra población (Gráfico R81 y R82), aunque el análisis pudo verse limitado por el reducido tamaño muestral de los pacientes con lesiones pobremente diferenciadas (G3) (2 pacientes).

Al igual que ocurre en lo relativo a la supervivencia libre de enfermedad, el grado de diferenciación del tumor primario no ha sido incluido en ninguno de los modelos pronósticos propuestos, no llegando a considerarse como potencial factor de riesgo (97,105). Aunque se ha estudiado en algunas series quirúrgicas, las que lo han considerado evaluaban su impacto en supervivencia cáncer-específica, no pudiendo extraer conclusiones en términos de SVG (91). En los gráficos R83 y R84 se detalla el resultado del análisis en nuestra población, no observando diferencias relativas al grado de diferenciación del tumor primario, si bien el número de casos pobremente diferenciados es reducido (8 pacientes).

El posible papel como factor pronóstico de la respuesta anatomopatológica de las lesiones previamente tratadas, en nuestra opinión, tampoco ha sido correctamente valorado en la literatura publicada. En contra de lo que se podría suponer, nuestros datos no sugieren una diferencia relevante a favor de aquellas lesiones con una mayor respuesta (TRG <3) (Gráfico R85). Tampoco se aprecian diferencias estableciendo el punto de corte

en aquellas lesiones que presentaron una respuesta patológica completa (Gráfico R86). Nuestro análisis pudo no tener la potencia estadística suficiente para observar estas diferencias, ya que las medianas de SVG entre los dos grupos podrían sugerir una diferencia subyacente (75 meses vs. 130 meses) que sería interesante comprobar de manera prospectiva con un mayor tamaño muestral.

La obtención de un margen quirúrgico superior a 1 mm tras la resección de la metástasis hepática impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SVG (Gráfico R87). Este resultado está en consonancia con la literatura publicada al respecto (268) e iría a favor de que la obtención de un margen estrecho (superior a 1 mm) sería suficiente para alcanzar un resultado a largo plazo favorable (97,282,283).

Al contrario de lo observado en la supervivencia libre de enfermedad, el análisis relativo al número de lesiones hepáticas metastásicas sí demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (Gráficos R88 – R90). Como es esperable, los modelos pronósticos propuestos consideran el número de metástasis hepáticas diagnosticadas por imagen y previo a la cirugía para estimar el riesgo de recurrencia y/o muerte del paciente. Del mismo modo, el registro ARCAD (214) analiza la SVG en función de las lesiones metastásicas objetivadas al diagnóstico y no tras la cirugía hepática. Si bien el análisis de la pieza quirúrgica no permite cuantificar el riesgo antes de la obtención de esta, consideramos interesante estudiar el pronóstico del paciente en función de las lesiones metastásicas confirmadas histológicamente, en base a su potencial utilidad para establecer el plan de seguimiento de los pacientes con mayor riesgo de fracaso tras la cirugía.

Al contrario de lo observado en nuestra serie (Gráficos R91 y R92), existe evidencia publicada que sí establece el diámetro máximo de la mayor metástasis hepática como factor pronóstico de SVG. *Sadot et al* observaron que la presencia de lesiones con

un diámetro máximo igual o inferior a los 5 cm se asociaban a una SVG más prolongada (supervivencia a 5 años: 47% vs. 33% a favor de las lesiones ≤ 5 cm, $p < 0,001$); diferencias que se mantuvieron tanto al realizar el análisis univariante como el multivariante (243).

El registro ARCAD (214) no dispone de una comparación exclusiva por diámetro de la lesión metastásica, sino que se analiza el comportamiento de la enfermedad combinando el número de lesiones metastásicas con su diámetro máximo. De esta forma, se observa un beneficio estadísticamente significativo en términos de SVG cuando se presentan más de 3 lesiones metastásicas con un diámetro mayor de 5 cm al diagnóstico, con una supervivencia a 5 años del 27% y 29% ($p = 0,043$), a favor del grupo con menor número de metástasis y tamaño de estas. Para el punto de corte de más de 5 lesiones metastásicas con un diámetro mayor de 5 cm estas diferencias son más pronunciadas, de hasta el 17% y el 26% tras un seguimiento de 5 años ($p = 0,0006$), a favor del grupo con menor carga de enfermedad. En la serie del HGUE el diámetro máximo de la mayor lesión metastásica no impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SVG para los puntos de corte de 3 o 5 cm. El reducido tamaño muestral del grupo de pacientes con diámetro máximo de menor tamaño pudo limitar nuestro análisis (11 y 13 pacientes) (Gráficos R91 y R92).

No conocemos antecedentes en publicaciones en este ámbito que nos permitan hacer una comparación coherente con la variable de enfermedad residual tras la cirugía recogida en nuestra serie. La existencia de dicha enfermedad no impactó de forma estadísticamente significativa en términos de SVG, independientemente de que fuera enfermedad por persistencia del tumor primario o de otra índole (Gráficos R93 y R94), aunque cabe destacar que, en este último grupo, el número de casos fue reducido (8 pacientes).

6.3.2.1.3. Análisis de supervivencia global según factores relacionados con el tratamiento.

6.3.2.1.3.1. Análisis de supervivencia global según los pacientes que reciben tratamiento preoperatorio.

La evaluación en exclusividad del papel del tratamiento sistémico preoperatorio en la enfermedad metastásica hepática exclusiva es compleja ya que los estudios que combinan el tratamiento sistémico con la cirugía hepática también incorporan el tratamiento postoperatorio como factor que podría influir en el resultado global de la población (101,102,177,178).

Aunque no se trata de una comparación idéntica a nuestro análisis, quizá la mayor aproximación a éste en la literatura sea la publicada por *Hao et al* (284). En su estudio, se analizaron 3.308 pacientes diagnosticados de cáncer de colon y enfermedad sincrónica oligometastásica (afectación de hígado o pulmón), que habían sido sometidos a cirugía radical. Se estudiaron pacientes atendidos entre 2010 y 2015 procedentes de la *National Cancer Database* de EE. UU. y se realizó una comparación entre aquellos que habían recibido quimioterapia neoadyuvante frente a los que la habían recibido en el contexto adyuvante. Se observó una supervivencia global de 47,2 meses vs. 38,1 meses para los brazos neoadyuvante y adyuvante, respectivamente (HR 0,66; IC 95% 0,53 – 0,88. Log-Rank, $p = 0,0001$).

El análisis de la población incluida en el registro ARCAD (214) establece que aquellos pacientes estudiados que fueron tratados con tratamiento sistémico preoperatorio presentaron un beneficio en términos de SVG a 5 años del 47% vs. el 40% de aquellos que fueron operados de inicio ($p < 0,0001$). En la serie del HGUE no se pudieron replicar estos resultados, no observando diferencias entre aquellos que había recibido

quimioterapia preoperatoria frente a los que no (Gráfico R95). Una posible justificación a este resultado sería la mayor tendencia a tratar preoperatoriamente a pacientes con una situación de enfermedad de pronóstico más sombrío (intervalo libre de enfermedad más corto, CEA elevado, enfermedad bilobar, mayor diámetro o número de metástasis, *RAS* o *BRAF*^{V600E} mutado, etc.).

- Resultados según la indicación de tratamiento preoperatorio.

En el total de la población de la serie del HGUE (enfermedad metacrónica y sincrónica), aquellos pacientes tratados preoperatoriamente con una indicación neoadyuvante presentaron una mediana SVG de 93 meses frente a los tratados con indicación de conversión o paliativa, diferencias estadísticamente no significativas (HR 0,76; IC 95% 0,40 – 1,42. Log-Rank, $p = 0,384$) (Gráfico R96). Un análisis similar al realizado en nuestro estudio lo encontramos en datos del registro ARCAD (214), donde la comparación del resultado del tratamiento en función de la indicación de este, conversión vs. neoadyuvancia, demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (supervivencia a 5 años del 46% y 32%, respectivamente, $p < 0,0001$). Si se analizan los datos de la serie del HGUE en función al momento de presentación de la enfermedad metastásica, se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG para la enfermedad metacrónica tratada sistémica con una intención neoadyuvante frente a un tratamiento paliativo o de conversión (HR 0,24; IC 95% 0,06 – 0,84. Log-Rank, $p = 0,026$) (Gráfico R97). No obstante, el reducido número de casos de este análisis hace imposible extraer conclusiones del mismo. En el supuesto de la enfermedad de presentación sincrónica, no se observaron diferencias en términos de SVG según la indicación de tratamiento sistémico preoperatorio (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) (Gráfico R98).

6.3.2.1.3.2. Análisis de supervivencia global según la composición del tratamiento preoperatorio.

- Resultados según el empleo de terapia sistémica dirigida.

Con una mediana de seguimiento de 66,7 meses, el estudio NEW EPOC demostró un detrimento en SVG para el brazo expuesto a *antiEGFR* frente al que utilizaba quimioterapia exclusivamente (81 meses vs. 55,4 meses, HR 1,45; IC 95% 1,02 – 2,05, $p = 0,036$) (102). En la serie del HGUE, la no exposición a terapia dirigida en conjunción con quimioterapia citotóxica si bien no obtuvo significación estadística, sí presentó un beneficio numérico en términos de SVG (HR 1,79; IC 95% 0,99 – 3,24. Log-Rank, $p = 0,052$; Wilcoxon, $p = 0,143$) (Gráfico R99), en línea con los resultados observados en el estudio NEW EPOC. Una posible explicación a este hecho la podríamos encontrar en las indicaciones de tratamiento preoperatorio. Hasta un 9,3% y un 13,4% de los pacientes tratados preoperatoriamente lo hicieron con una indicación de terapia de conversión o paliativa, respectivamente. Dado que al igual que en el estudio NEW EPOC, la mayoría de los pacientes de la serie del HGUE que recibieron tratamiento preoperatorio, lo hicieron en una situación de enfermedad resecable, lo que podría justificar la similitud de resultados entre los dos estudios. Además, el 34% de los pacientes que recibieron terapia prequirúrgica lo hicieron en combinación con bevacizumab, frente a un 23,8% que recibieron *antiEGFR* (Tabla R6). Ello podría traducir una mayor población de tumor primario derecho y/o *KRAS* mutado, lo que tendría implicaciones pronósticas. Con todo, la comparación de los resultados de la serie del HGUE con la evidencia procedente del estudio NEW EPOC es imperfecta, dado que en la primera población se incluyeron pacientes tratados con *antiVEGF* o con *antiEGFR*, mientras en la segunda población lo que se evaluó fue el papel de la terapia *antiEGFR*, no contemplándose el tratamiento con fármacos antiangiogénicos.

El registro ARCAD (214) no establece una comparación en función de la indicación de tratamiento prequirúrgico con o sin terapia dirigida.

- Resultados según el uso de *antiEGFR* frente a *antiVEGF*.

Hasta la fecha actual, no tenemos constancia de la existencia de evidencia aleatorizada que compare el empleo de terapia dirigida con *antiEGFR* vs. *antiVEGF* en el contexto de quimioterapia preoperatoria de metástasis hepáticas.

La comparación realizada en el estudio PARADIGM entre la terapia *antiEGFR* y *antiVEGF* en enfermedad avanzada no resecable ultraseleccionada molecularmente demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG tanto para los pacientes con tumor primario de localización izquierda (37,9 vs. 34,3 meses, HR 0,82; IC 95% 0,68 – 0,99; $p = 0,03$) como para el total de la población (36,2 vs. 31,3 meses, HR 0,84; IC 95% 0,72 – 0,98; $p = 0,03$) (192). Datos que previamente se habían observado en el estudio FIRE-3 (33 vs. 36 meses, HR 0,75, $p = 0,011$) a favor de *antiEGFR* (269), pero que no se alcanzaron en el estudio CALGB/SWOG 80405 (30 vs. 29 meses, HR 0,88, $p = 0,08$) (270).

En el contexto de enfermedad hepática exclusiva de nuestra serie, tratada preoperatoriamente mediante tratamiento sistémico, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG independientemente de que se utilizara *antiEGFR* o *antiVEGF* (HR 0,90; IC 95% 0,45 – 1,79. Log-Rank $p = 0,730$; Wilcoxon, $p = 0,963$) (Gráfico R100).

- Resultados según el empleo de oxaliplatino o irinotecán.

La elección entre el agente acompañante del esquema basado en 5-fluorouracilo (oxaliplatino o irinotecan) en la enfermedad metastásica hepática se debería realizar en función del perfil de toxicidad del fármaco, así como los tratamientos previos recibidos por el paciente (37). En nuestra serie el empleo de oxaliplatino, aunque comportó diferencias numéricas, tras su análisis mediante Wilcoxon, no demostró un beneficio estadísticamente significativo en términos de SVG (108 meses) frente a irinotecan (60 meses) (HR 0,46; IC 95% 0,26 – 0,81. Log-Rank, $p = 0,006$; Wilcoxon, $p = 0,060$), independientemente de la terapia dirigida utilizada o la lateralidad de tumor primario (Gráfico R102). Una posible justificación a este resultado se podría encontrar en la tendencia a realizar tratamiento con irinotecan en aquellos pacientes que hubieran recibido oxaliplatino en el escenario adyuvante en los últimos 12 meses, lo que implicaría un peor pronóstico de la enfermedad. La mayor prescripción de oxaliplatino de forma preoperatoria se justifica por la mayor evidencia del empleo de este fármaco en este contexto.

- Resultados según el empleo de *antiEGFR* o *antiVEGF* en combinación con oxaliplatino o irinotecan.

El empleo de oxaliplatino o irinotecan en combinación con terapia dirigida no demostró diferencias estadísticamente significativas en SVG independientemente de si dicha terapia dirigida era *antiEGFR* o *antiVEGF* (Gráficos R103 y R104). El estudio CELIM tampoco comportó diferencias en SVG en su población de pacientes inicialmente no resecables, independientemente de que el esquema asociado a cetuximab hubiera sido FOLFOX o FOLFIRI (35,8 meses vs. 29 meses, HR 1,03; IC 95% 0,66 – 1,61, $p = 0,9$) (274). Si bien es cierto que dentro del estudio NEW EPOC (101,102) hubo pacientes tratados con irinotecan (9,7% preoperatoriamente y 7,2% postoperatoriamente recibieron

irinotecán), esta población fue reducida y no se estableció una potencia estadística suficiente como para extraer conclusiones de su comparación con oxaliplatino. No se dispone de datos relativos a dicha comparación (oxaliplatino vs. irinotecan) en combinación con *antiVEGF*, habiéndose realizado la mayoría de los estudios con bevacizumab en el contexto de metástasis hepáticas utilizando regímenes basados en oxaliplatino (193,285). Además, cuando se ha utilizado irinotecan se ha hecho también mayoritariamente asociado a oxaliplatino (187).

6.3.2.1.3.3. Análisis de supervivencia global según el grado de respuesta por imagen.

En el análisis de la respuesta obtenida según criterios RECIST 1.1. y su implicación en términos de SVG, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, independientemente de cómo se categorizara la respuesta (Gráficos R105 – R107). En datos procedentes del registro ARCAD (214), la respuesta obtenida por imagen RECIST 1.1. discriminó en tres grupos (respuesta completa, respuesta parcial/enfermedad estable, progresión de enfermedad) con diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG. Los pacientes con una respuesta completa por imagen tuvieron una tasa de supervivencia a 5 años del 61%, frente a los pacientes que presentaron progresión de enfermedad (5 años, 25%). Cabe mencionar que en este mismo estudio no se observaron diferencias entre los pacientes que presentaron una respuesta parcial o enfermedad estable tras quimioterapia preoperatoria (5 años: 41% y 39%, respectivamente), y sí en su comparación con aquellos que habían obtenido una respuesta completa o una progresión de la enfermedad.

6.3.2.1.3.4. Análisis de supervivencia global según el perfil de recaída.

Con respecto al análisis en función de las recaídas, en la serie del HGUE se observó un beneficio en términos de SVG en el grupo de pacientes que presentaron una recaída monotópica frente a los que la recaída fue en varios órganos (87 vs. 41 meses, respectivamente) (Gráfico R108). En las series quirúrgicas publicadas no se establece la comparación entre el pronóstico de la recaída monotópica o politópica. En términos de SVG, consideramos que tampoco está correctamente evaluado el papel de la localización de la recaída, puesto que en las series quirúrgicas publicadas no se establece un análisis sobre el impacto que dicha localización podría tener en la supervivencia (69,91,152,217,243). En la serie del HGUE, ninguna de las localizaciones de recaída descritas frente al resto de localizaciones demostró un impacto estadísticamente significativo en SVG (Gráficos R109 – R111).

Como se podría esperar, el empleo de tratamiento de rescate tras la primera recaída demostró un beneficio numérico en términos de SVG frente a aquellos que no fueron tratados (HR 0,47; IC 95% 0,21 – 1,04. Log-Rank, $p = 0,054$). Sin embargo, no se alcanzó la significación estadística en términos de SVG, probablemente debido al reducido tamaño muestral (7 pacientes no recibieron tratamiento tras la primera recaída) (Gráfico R112). No hemos encontrado ningún análisis publicado que pueda ser comparado con la serie del HGUE.

De igual forma, el uso de tratamiento radical tras la primera recaída (cirugía, radioterapia estereotáxica, radiofrecuencia, o sus combinaciones con tratamiento sistémico), demostró un beneficio en términos de SVG frente al uso de terapia sistémica exclusivamente (Gráfico R113). Si bien no hemos encontrado un análisis similar en población con metástasis hepáticas exclusivas, este resultado podría ser esperable a la luz

de la publicación de los estudios CAIRO5, donde el uso de tratamientos locales comportó un beneficio en SVG en población metastásica hepática no resecable (39,3 meses vs. 15,6 meses; HR 0,27, $p < 0,001$) (286), o CLOCC (159), donde la combinación de tratamiento sistémico seguido de radiofrecuencia asociada o no a la cirugía de metástasis hepáticas demostró un beneficio en términos de SVG frente al tratamiento sistémico exclusivo (HR 0,58; IC 95% 0,38 – 0,88; $p = 0,01$).

6.3.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL

Los modelos pronósticos de supervivencia global (SVG) tras cirugía por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal desarrollados y publicados hasta ahora han evaluado la enfermedad según criterios relacionados con la carga de enfermedad, el carácter temporal de ésta, la edad del paciente y los niveles de CEA . Excepto el modelo propuesto por *Margonis et al* (97), los modelos pronósticos publicados previamente fueron desarrollados en poblaciones que no habían recibido tratamiento sistémico previo a la cirugía de las metástasis hepáticas.

En el modelo univariante analizado en la serie del HGUE, las variables que alcanzaron la significación estadística fueron el número de metástasis hepáticas diagnosticado por imagen (<5 vs. ≥ 5), la localización de éstas al diagnóstico por imagen realizada previa al tratamiento quirúrgico (unilobar vs. bilobar), el nivel de CEA prequirúrgico (<15 ng/mL vs. ≥ 15 ng/mL), la afectación ganglionar locorregional del tumor primario, el margen quirúrgico afecto, el número de metástasis hepáticas objetivadas en la pieza quirúrgica (<4 vs. ≥ 4), la intención del tratamiento sistémico preoperatorio (paliativo/conversión vs. neoadyuvante) y el tipo de recaída presentada (monotópica vs. politópica) (Tabla R19). No obstante, solamente el nivel de CEA

prequirúrgico (<15 vs. ≥ 15 ng/mL) mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante.

Con respecto a las variables relativas a la carga de enfermedad, el número de metástasis hepáticas previo a la cirugía ha sido consistentemente reportado como un factor de impacto pronóstico en la SVG de estos pacientes. Sin embargo, la disparidad de los resultados publicados hasta la actualidad no ha permitido alcanzar el consenso en lo relativo al punto de corte óptimo (1 – 5 metástasis) (95,97,103–105). En nuestro análisis, los pacientes que presentaban hasta un máximo de 4 lesiones metastásicas presentaban cifras de SVG superiores, con una mediana de 60 meses frente a 40 meses (HR 2,29; IC 95% 1,27 – 4,13. Log-Rank, $p = 0,004$; Wilcoxon, $p = 0,018$) (Gráfico R71). Parece, por tanto, que el número de lesiones metastásicas sí influiría en el pronóstico de los pacientes en los que se plantee una estrategia de tratamiento que contemple la resección quirúrgica y que el punto de corte óptimo podría estar entre las tres (103) y las cuatro (105) lesiones metastásicas, con la salvedad del score propuesto por *Fong et al* (≥ 1 metástasis) (95). No obstante, la complejidad del contexto de enfermedad hace esperable que se hayan de tener en cuenta otros factores más allá del mero contaje de lesiones metastásicas.

El diámetro máximo mayor de 5 cm de la mayor metástasis hepática diagnosticada también ha sido publicado como factor pronóstico en los modelos de *Nordlinger* (103), *Fong* (95) y *Nagashima* (104). Sin embargo, esta variable no alcanzó la significación estadística en nuestro análisis, para los puntos de corte de 3 cm y 5 cm (Gráficos R91 y R92). Por el contrario, la afectación unilobar o bilobar hepática no se ha propuesto como variable pronóstica en los modelos publicados (95,97,103–105), mientras en la serie del HGUE, la existencia de afectación bilobar comportó una SVG inferior en comparación con aquellos pacientes con diagnóstico de enfermedad limitada a un único lóbulo (HR 2,98; IC 95% 1,74 – 5,07. Log-Rank, $p = 0,000$) (Gráfico R73). En el análisis

multivariante, esta variable no alcanzó la significación estadística con un p-valor de 0,055, lo que puede hacer hipotetizar que una mayor calidad de los datos o una mayor potencia estadística podría haber sido útil a la hora de detectar diferencias estadísticamente significativas con respecto a esta variable. Una extensión hepática bilobar de la enfermedad metastásica implicaría una mayor diseminación vascular, por lo que es razonable que el riesgo de diseminación de la enfermedad sea mayor y pueda influir en la SVG de estos pacientes.

Una forma distinta de evaluar la carga de enfermedad fue la propuesta por *Margonis et al* (97) a través del *Tumor Burden Score* (TBS), que considera tanto el diámetro máximo de la mayor metástasis como el número de metástasis hepáticas. Si bien su validación en el estudio de *Martín et al* (98) demostró ser una variable con impacto en SVG, su análisis en nuestra población no permitió discriminar grupos de pacientes con distinto pronóstico en términos de SVG (HR 1,25; IC 95% 0,85 – 1,85. Log-Rank, $p = 0,503$) (Gráfico R74). Con todo, el TBS podría precisar mejor el peso pronóstico correspondiente a la carga de enfermedad medida a través de número y diámetro, aunque resulta evidente que se necesitan otras variables que permitan captar la historia natural de la enfermedad que se intenta abordar.

El papel de la sincronidad de la enfermedad metastásica hepática ha sido incluido como variable pronóstica en el modelo de *Konopke et al* (105), no siendo considerada como tal en el resto de los modelos publicados. En el análisis de la población del HGUE, la sincronidad de la enfermedad metastásica hepática no demostró diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (HR 0,97; IC 95% 0,60 – 1,56. Log-Rank $p = 0,885$) (Gráfico R63). Aún con ello, por ser considerada como una variable clínicamente relevante y con dudas razonables sobre su papel pronóstico, se

incluyó en el análisis multivariante, no alcanzando la significación estadística (Tabla R19).

La elevación del nivel de CEA prequirúrgico por encima de diversos puntos de corte también ha sido una variable pronóstica frecuentemente considerada en los modelos publicados (95,97,105). En nuestra serie el punto de corte de 15 ng/mL fue con el que se obtuvo la significación estadística en términos de SVG (HR 2,25; IC 95% 1,13 – 4,49. Log-Rank, $p = 0,017$) (Gráfico R75), algo en concordancia con los resultados del modelo GAME (≥ 20 ng/mL) (97), pero que difiere con los puntos de corte publicados previamente (≥ 200 ng/mL) (95,105). Parece probable que la elevación de CEA pueda informar sobre el comportamiento de la enfermedad, aunque será necesario interpretar su resultado en conjunto con el resto de las variables pronósticas y con cautela dada la diferencia de elevación de CEA según la enfermedad o la existencia de elevaciones espurias de este marcador en determinadas condiciones (287).

Si bien la estadificación del determinante T ha sido propuesta como variable relevante por *Nordlinger* (103) y *Nagashima* (104), en concreto la invasión de la serosa ($>pT3$), dicho análisis en la serie del HGUE no comportó diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG (HR 1,65; IC 95% 0,71 – 3,81. Log-Rank, $p = 0,237$) (Gráfico R76). Por el contrario, la afectación ganglionar locorregional del tumor primario sí demostró impactar de forma estadísticamente significativas en términos de SVG (HR 1,83; IC 95% 1,03 – 3,25. Log-Rank $p = 0,036$) (Gráfico R77), algo en concordancia con todos los modelos propuestos (95,97,103,104), salvo el modelo de *Konopke* (105). Una posible explicación a este hecho sería el mayor riesgo de recaída locorregional que podría estar asociado al determinante T (excluyendo los tumores T4b) frente al riesgo que comportaría la afectación locorregional ganglionar del tumor primario, que sería principalmente a distancia.

Exceptuando el estudio HICAM (98), ninguno de los modelos pronósticos propuestos realiza un análisis del posible papel de la localización del primario (proximal vs. distal). Aquellos modelos que sí describen la localización de la lesión colónica primaria establecen su categorización en “colon” vs. “recto”, aglutinando los pacientes con colon de lateralidad derecha e izquierda en el mismo grupo. Dado que la lateralidad del tumor primario es un conocido factor pronóstico y predictivo en la enfermedad avanzada en base a un distinto perfil molecular subyacente, resulta pertinente analizar dicha variable en la enfermedad metastásica hepática por cáncer colorrectal. En el análisis de la serie del HGUE, la localización no tuvo impacto en términos de SVG (HR 0,80; IC 95% 0,46 – 1,38. Log-Rank $p = 0,419$) (Gráfico R62), algo en consonancia con los resultados publicados en el estudio HICAM (izquierdo vs. derecho: HR 0,94; IC 95% 0,62 – 1,45; $p = 0,794$) (98). Tampoco lo hizo cuando se analizó juntamente con el resto de las variables en el análisis multivariante (Tabla R19).

El perfil molecular (*RAS*, *BRAF*^{V600E}) de la enfermedad únicamente ha sido evaluado en los modelos pronósticos *GAME* (97) y *HICAM* (98), demostrándose una peor SVG para los pacientes que presentaban tumores con mutaciones en los genes estudiados. Cabe destacar que el modelo *GAME* solo evaluó la presencia de mutaciones en *KRAS*, mientras el modelo *HICAM* incluía las mutaciones tanto en *RAS* (*KRAS*, *NRAS*) como en *BRAF*. Dicho análisis en nuestra población contó con la limitación de una disponibilidad restringida, puesto que por el periodo temporal de diagnóstico no se contaba con un análisis molecular completo en el total de la población (26,7% y 36% de valores perdidos en *RAS* y *BRAF*^{V600E}, respectivamente) (Tabla R1), lo que probablemente impida la extracción de conclusiones. Sin embargo, y considerando todas las limitaciones inherentes a nuestro estudio, el análisis de la población *RAS/BRAF*^{V600E} mutada presentó una marcada peor SVG en términos absolutos, sin alcanzar la significación estadística, en

comparación con la población *RAS/BRAF*^{V600E} no mutada, con una mediana de 60 meses y 130 meses, respectivamente (HR 1,81; IC 95% 0,97 – 3,36. Log-Rank, $p = 0,056$) (Gráfico R80). Por la relevancia de la variable y la evidencia en estudios previos de su carácter pronóstico en términos de SVG (97,98), se incluyó en el análisis multivariante, no alcanzando la significación estadística (Tabla R19). Con el continuo aprendizaje de la complejidad molecular del cáncer colorrectal, se han identificado otros subgrupos con una frecuencia reducida sobre los que no se dispone de datos en el contexto de enfermedad que nos ocupa (*HER2*, *NTRK*, etc.). En la serie del HGUE no se llevó a cabo ningún estudio molecular que permitiera identificarlos y no es posible comentar nada al respecto.

Cabe destacar que solo los modelos GAME y HICAM incluían pacientes que habían recibido tratamiento sistémico preoperatorio, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en términos de SVG en comparación con aquellos que no la habían recibido (97,98). En nuestro análisis, la realización de tratamiento sistémico preoperatorio frente a cirugía inicial no demostró impacto estadísticamente significativo en SVG (HR 1,19; IC 95% 0,68 – 2,09. Log-Rank, $p = 0,538$) (Gráfico R95). Cabe mencionar, que aunque en el modelo de regresión univariante restringido a aquellos pacientes que recibieron quimioterapia perioperatoria, el empleo de oxaliplatino se asoció a un beneficio en SVG frente a aquellos pacientes que fueron tratados con esquemas basados en irinotecan, la violación del supuesto de proporcionalidad de *hazards* de dicho análisis y su comprobación mediante el test de *Wilcoxon* no confirmó las diferencias inicialmente observadas (HR 0,46; IC 95% 0,26 – 0,81. Log-Rank, $p = 0,006$; *Wilcoxon*, $p = 0,060$) (Gráfico R102). Como se ha mencionado previamente, las características iniciales tanto del paciente como de su enfermedad (empleo de irinotecan en pacientes que recayeron antes de los 12 meses tras tratamiento con oxaliplatino) podrían haber influido en este resultado.

En algunos de los modelos publicados el intervalo libre de enfermedad ha sido propuesto, con distintos puntos de corte (12 y 24 meses), como determinante pronóstico (95,103), algo que no se ha observado en el análisis de la población del HGUE para ninguno de los dos puntos de corte explorados (12 meses: HR 0,75; IC 95% 0,28 – 1,99. Log-Rank, $p = 0,560$ y 24 meses: HR 0,70; IC 95% 0,32 – 1,56. Log-Rank, $p = 0,382$) (Gráficos R68 y R69). Los intervalos libres de enfermedad no fueron incluidos en el análisis multivariante de la serie de HGUE. Ello fue debido a la no significación estadística de forma univariante de estas variables y a la complejidad de análisis e interpretación de los resultados que la introducción de estas variables inducía en el modelo conjunto.

Con respecto a la edad, el único modelo pronóstico que obtuvo resultados estadísticamente significativos en términos de SVG fue el modelo de *Nordlinger et al.* Lo hizo para el punto de corte de 60 años, cuya selección se justificó por las medianas de edad de los pacientes que fallecieron postoperatoriamente (68 años, 2,3% de los pacientes) y la de los pacientes vivos tras la cirugía (60 años, $p < 0,001$) (103), no habiéndose observado resultados similares en los modelos subsiguientes ni tampoco en nuestro análisis (≥ 60 años; HR 0,96; IC 95% 0,58 – 1,58. Log – Rank $p = 0,860$) (Gráfico R61). Por todo ello, tampoco se seleccionó como variable relevante para su inclusión en el análisis multivariante.

En la “*Tabla D13 – Modelos pronósticos*” se expone una relación de las variables propuestas por cada uno de los modelos pronósticos publicados en enfermedad hepática metastásica por cáncer colorrectal.

	Nordlinger (103)	Fong (95)	Nagashima (104)	Konopke (105)	GAME (97)	HICAM (98)	HGUE
Edad >60 años	✓	X	X	X	X	X	X
>pT3	✓	X	✓	X	X	X	X
pN+ locorregional	✓	✓	✓	X	✓	X	X
Nº. metástasis hepáticas	✓ (>3)	✓ (>1)	✓ (≥2)	X	✓*	✓ [£]	X
Diámetro máx. metástasis (cm)	✓ (>5)	✓ (>5)	✓ (>5)	X	✓*	✓ [£]	X
TBS	NE	NE	NE	NE	✓	✓	X
Afectación unilobar o bilobar	X	X	X	X	X	NE	X
CEA prequirúrgico (ng/mL)	X	✓ (>200)	X	✓ (>200)	✓ (≥20)	✓ (≥20)	✓ (≥15)
KRAS/NRAS mutado	NE	NE	NE	NE	✓	✓	X
BRAF V600E mutado	NE	NE	NE	NE	NE	✓	X
Intervalo libre de enfermedad (meses)	✓ (<24)	✓ (<12)	X	X	X	NE	X
Metástasis hepáticas sincrónicas	X	X	X	✓	NE	✓	X
Enfermedad metastásica extrahepática	NE	NE	✓	NE	✓	X	NE

*Evaluado dentro de *TBS*. [£]Evaluado dentro de modelo *GAME* (*TBS*).

Tabla D13 – Modelos pronósticos.

7. CONCLUSIONES

1. Las medianas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de pacientes con cáncer colorrectal con afectación metastásica hepática exclusiva intervenida quirúrgicamente atendidos en el Hospital General Universitario de Elche son, para el periodo comprendido entre los años 2.000 y 2.019, de 18 y 93 meses, respectivamente.
2. Las características basales de la población incluida en nuestra serie fueron coherentes con la bibliografía publicada salvo por una menor edad media al diagnóstico y una mayor utilización de tratamiento sistémico.
3. En el análisis univariante relativo a los factores clínicos del paciente, de la enfermedad y de las terapias realizadas, la localización izquierda del tumor primario, la ausencia de enfermedad residual tras la cirugía hepática, así como el empleo de oxaliplatino en combinación con terapia *antiEGFR* y la respuesta completa por imagen según criterios RECIST 1.1., se asociaron de forma estadísticamente significativa a una mayor supervivencia libre de enfermedad. Ninguna de las variables anteriormente descritas alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante
4. En el análisis univariante, atendiendo a los factores anatomopatológicos y moleculares de la enfermedad, la ausencia de afectación ganglionar del tumor primario, el grado de diferenciación moderado o pobre de la metástasis hepática y el diámetro máximo de la mayor lesión metastásica (igual o superior a 3 y 5 cm), se asociaron de forma estadísticamente significativa a una mayor

supervivencia libre de enfermedad. Ninguna de las variables anteriormente descritas alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante.

5. En el estudio de los factores clínicos del paciente, de la enfermedad y de los factores terapéuticos de nuestra serie, la presencia de 5 o más lesiones metastásicas hepáticas, la afectación bilobar, el nivel prequirúrgico de CEA igual o superior a 15 ng/mL, la intención del tratamiento preoperatorio sistémico, así como el tipo de recaída (politópica) y su tratamiento con intención radical, se asociaron de forma estadísticamente significativa a una mayor supervivencia global. Sólo el nivel de CEA mantuvo la significación estadística en el análisis multivariante.
6. En el análisis univariante, atendiendo a los factores anatomopatológicos y moleculares de la enfermedad, la afectación ganglionar locorregional del tumor primario, el margen quirúrgico hepático afecto (superior a 1 mm) y la presencia de 4 o más metástasis en la pieza quirúrgica, se asociaron de forma estadísticamente significativa a una menor supervivencia global. Ninguna de las variables anteriormente descritas alcanzó la significación estadística en el análisis multivariante.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024 May;74(3):229–63.
2. Santucci C, Mignozzi S, Malvezzi M, Boffetta P, Collatuzzo G, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2024 with focus on colorectal cancer. *Annals of Oncology*. 2024 Mar 1;35(3):308–16.
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2020. Sociedad Española de Oncología Médica. 2020;36.
4. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2020 Oct 1;31(10):1291–305.
5. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). Impacto del cáncer en la Comunitat Valenciana. 2020.
6. Instituto de Salud Carlos III. Servidor Interactivo de Información Epidemiológica (Ariadna) [Internet]. 2022 [cited 2024 Aug 8]. Available from: <http://ariadna.cne.isciii.es/>
7. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *JAMA* [Internet]. 2005 Jan 12;293(2):172–82. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.172>
8. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, Fish, and Colorectal Cancer Risk: The European Prospective Investigation into Cancer

- and Nutrition. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2005 Jun 15;97(12):906–16. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dji164>
9. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A Large Prospective Study of Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: An Investigation of Potential Mechanisms Underlying this Association. *Cancer Res* [Internet]. 2010 Mar 14;70(6):2406–14. Available from: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-3929>
 10. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and Processed Meat and Colorectal Cancer Incidence: Meta-Analysis of Prospective Studies. *PLoS One* [Internet]. 2011 Jun 6;6(6):e20456-. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456>
 11. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary Fiber and Colorectal Cancer Risk: A Nested Case–Control Study Using Food Diaries. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 May 5;102(9):614–26. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq092>
 12. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang WY, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial¹². *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2015;102(4):881–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523137130>
 13. Asano TK, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2002;(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003430>

14. Arthur S, Elaine L, Donald C, Peter L, Frank I, Bette C, et al. Lack of Effect of a Low-Fat, High-Fiber Diet on the Recurrence of Colorectal Adenomas. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Aug 8;342(16):1149–55. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM200004203421601>
15. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2015 Jun 1;181(11):832–45. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu357>
16. Béatrice LS, Chiara S, Dana L, Yann G, Franca B, Kurt S. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Aug 8;375(8):794–8. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>
17. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Br J Cancer* [Internet]. 2010;103(1):120–6. Available from: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605721>
18. De Bruijn KMJ, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, van Eijck CHJ. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2013 Oct 1;100(11):1421–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.9229>
19. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer* [Internet]. 1990 Feb 15;45(2):372–5. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910450227>

20. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2008 Dec 17;300(23):2765–78. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2008.839>
21. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ, et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *Int J Cancer* [Internet]. 2020 Feb 1;146(3):861–73. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.32377>
22. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 Dec 1;102(23):1760–70. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djq419>
23. Dubé C, Rostom A, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. The Use of Aspirin for Primary Prevention of Colorectal Cancer: A Systematic Review Prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 Mar 6;146(5):365–75. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00009>
24. Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ, et al. Aspirin for the Chemoprevention of Colorectal Adenomas: Meta-analysis of the Randomized Trials. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2009 Feb 18;101(4):256–66. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djn485>
25. John B, Timothy BD, Jukka-Pekka M, Finlay M, Gabriela M, Sylviane O, et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch

- Syndrome. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024 Aug 8;359(24):2567–78. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801297>
26. Committee* TWHIS. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With HysterectomyThe Women’s Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA [Internet]. 2004 Apr 14;291(14):1701–12. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701>
 27. Johnson JR, Lacey Jr. J V, Lazovich D, Geller MA, Schairer C, Schatzkin A, et al. Menopausal Hormone Therapy and Risk of Colorectal Cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention [Internet]. 2009 Jan 5;18(1):196–203. Available from: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-08-0596>
 28. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. The Lancet [Internet]. 2020 Jan 11;395(10218):123–31. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32545-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32545-0)
 29. Nougayrède JP, Homburg S, Taieb F, Boury M, Brzuszkiewicz E, Gottschalk G, et al. Escherichia coli Induces DNA Double-Strand Breaks in Eukaryotic Cells. Science (1979) [Internet]. 2006 Aug 11;313(5788):848–51. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.1127059>
 30. Chung L, Thiele Orberg E, Geis AL, Chan JL, Fu K, DeStefano Shields CE, et al. *Bacteroides fragilis* Toxin Coordinates a Pro-carcinogenic Inflammatory Cascade via Targeting of Colonic Epithelial Cells. Cell Host Microbe [Internet]. 2018 Feb 14;23(2):203-214.e5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.01.007>

31. Rubinstein MR, Wang X, Liu W, Hao Y, Cai G, Han YW. *Fusobacterium nucleatum Promotes Colorectal Carcinogenesis by Modulating E-Cadherin/ β -Catenin Signaling via its FadA Adhesin*. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2013;14(2):195–206. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1931312813002606>
32. T LH, Albert de la C. *Hereditary Colorectal Cancer*. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2024 Aug 8;348(10):919–32. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>
33. Kastrinos F, Syngal S. *Inherited Colorectal Cancer Syndromes*. *The Cancer Journal* [Internet]. 2011;17(6). Available from: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2011/11000/inherited_colorectal_cancer_syndromes.2.aspx
34. Fearon ER, Vogelstein B. *A genetic model for colorectal tumorigenesis*. *Cell*. 1990 Jun 1;61(5):759–67.
35. Schmitt M, Greten FR. *The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer*. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2021;21(10):653–67. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00534-x>
36. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. *Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer*. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2207–18.
37. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆*. *Annals of Oncology*. 2023 Jan 1;34(1):10–32.

38. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. Vol. 18, The Lancet Oncology. SpringerNature; 2017. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30438-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30438-2)
39. Pericay C, Montagut C, Reina JJ, Melian M, Alcaide J, Tarazona N, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the adjuvant treatment of colon cancer (2023). Clinical and Translational Oncology. 2024;
40. Piero D, Debashis S, Soonmyung P, Xiangqian G, Greg Y, Nan S, et al. CDX2 as a Prognostic Biomarker in Stage II and Stage III Colon Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 2024 Aug 8;374(3):211–22. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506597>
41. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer for the Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators [Internet]. Vol. 23, n engl j med. 2004. Available from: www.nejm.org
42. André T, De Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. Journal of Clinical Oncology. 2015 Dec 10;33(35):4176–87.
43. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical

- adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology*. 2007 Jun 1;25(16):2198–204.
44. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2011 Mar 7;29(11):1465–71. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6297>
 45. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L, Cedermark B, Glimelius B, Gunnarsson U. Swedish Rectal Cancer Trial: Long Lasting Benefits From Radiotherapy on Survival and Local Recurrence Rate. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2005 Aug 20;23(24):5644–50. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.08.144>
 46. Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, Maurel J, Aparicio J, Montagut C, et al. Chemoradiation, surgery and adjuvant chemotherapy versus induction chemotherapy followed by chemoradiation and surgery: long-term results of the Spanish GCR-3 phase II randomized trial^{†} *Annals of Oncology* [Internet]. 2015 Aug 1;26(8):1722–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv223>
 47. van Gijn W, M Marijnen CA, Nagtegaal ID, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Putter H, Wiggers T, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. www.thelancet.com/oncology [Internet]. 2011;12:575–82. Available from: www.thelancet.com/oncology

48. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, Michalski W, Bebenek M, Kryj M. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2006 Oct;93(10):1215–23.
49. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 May 1;22(5):702–15.
50. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan 1;22(1):29–42.
51. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy [Internet]. *J Clin Oncol*. 2022. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.15.1>.
52. Verheij FS, Omer DM, Williams H, Lin ST, Qin LX, Buckley JT, et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients with Rectal Adenocarcinoma Treated with Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. In: *Journal of Clinical Oncology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 500–6.

53. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair–Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 23;386(25):2363–76.
54. Capdevila J, Gómez MA, Guillot M, Páez D, Pericay C, Safont MJ, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for localized rectal cancer (2021). *Clinical and Translational Oncology*. 2022 Apr 1;24(4):646–57.
55. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2017;28:iv22–40.
56. Shiu KK, André T, Kim TW, Vittrup Jensen B, Jensen LH, Punt CJA, et al. LBA32 Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Oct 1;34:S1271–2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.024>
57. Lenz HJ, Lonardi S, Elez E, Van Cutsem E, Jensen LH, Bennouna J, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): Expanded efficacy analysis from CheckMate 8HW. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 May 29;42(16_suppl):3503. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3503
58. Kopetz S, Yoshino T, Kim TW, Wasan HS, Van Cutsem E, Ciardiello F, et al. BREAKWATER: An open-label, multicenter, randomized, phase 3 study, with a

- safety lead-in (SLI), of first-line (1L) encorafenib (E) + cetuximab (C) ± chemotherapy (CT) vs standard-of-care (SOC) CT for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 May 31;41(16_suppl):TPS3627–TPS3627. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS3627
59. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer . *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 24;381(17):1632–43.
 60. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39:273–84. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.273>
 61. Strickler JH, Yoshino T, Graham RP, Siena S, Bekaii-Saab T. Diagnosis and Treatment of ERBB2-Positive Metastatic Colorectal Cancer: A Review. Vol. 8, *JAMA Oncology*. American Medical Association; 2022. p. 760–9.
 62. Fakih MG, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Lopez-Bravo DP, Taieb J, et al. Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C . *New England Journal of Medicine*. 2023 Dec 7;389(23):2125–39.
 63. Fakih M, Salvatore L, Esaki T, Modest DP, Páez Lopez-Bravo D, Taieb J, et al. Overall survival (OS) of phase 3 CodeBreaK 300 study of sotorasib plus panitumumab (soto+pani) versus investigator’s choice of therapy for KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*

- [Internet]. 2024 Jun 5;42(17_suppl):LBA3510–LBA3510. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3510
64. Strickler JH, Cercek A, Siena S, Andre T, Ng K, Van Cutsem E, et al. Final results of a phase 2 study of tucatinib and trastuzumab for HER2-positive mCRC (MOUNTAINEER). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 May 29;42(16_suppl):3509. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3509
 65. Bekaii-Saab TS, Van Cutsem E, Tabernero J, Siena S, Yoshino T, Nakamura Y, et al. MOUNTAINEER-03: Phase 3 study of tucatinib, trastuzumab, and mFOLFOX6 as first-line treatment in HER2+ metastatic colorectal cancer—Trial in progress. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jan 24;41(4_suppl):TPS261–TPS261. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.TPS261
 66. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer the FRESCO randomized clinical trial. In: *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2018. p. 2486–96.
 67. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2023 Jul 1;402(10395):41–53.
 68. Welsh FKS, Chandrakumaran K, John TG, Cresswell AB, Rees M. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2016 Apr 1;103(5):600–6.

69. Morris EJA, Forman D, Thomas JD, Quirke P, Taylor EF, Fairley L, et al. Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2010 Jul;97(7):1110–8.
70. Mitry E, Fields ALA, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2008 Oct 20;26(30):4906–11.
71. Kamel IR, Choti MA, Horton KM, Braga HJ V, Birnbaum BA, Fishman EK, et al. Surgically Staged Focal Liver Lesions: Accuracy and Reproducibility of Dual-Phase Helical CT for Detection and Characterization. *Radiology* [Internet]. 2003 Jun 1;227(3):752–7. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2273011768>
72. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EFI, Pijl MEJ, Bossuyt PMM, Zwinderman AH, et al. Colorectal Liver Metastases: CT, MR Imaging, and PET for Diagnosis—Meta-analysis. *Radiology* [Internet]. 2005 Oct 1;237(1):123–31. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.2371042060>
73. Floriani I, Torri V, Rulli E, Garavaglia D, Compagnoni A, Salvolini L, et al. Performance of imaging modalities in diagnosis of liver metastases from colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 31, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2010. p. 19–31.
74. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: Expert consensus statement. In: *Annals of Surgical Oncology*. 2006. p. 1261–8.

75. Kulemann V, Schima W, Tamandl D, Kaczirek K, Gruenberger T, Wrba F, et al. Preoperative detection of colorectal liver metastases in fatty liver: MDCT or MRI? *Eur J Radiol.* 2011 Aug;79(2).
76. Scharitzer M, Ba-Ssalamah A, Ringl H, Kölblinger C, Grünberger T, Weber M, et al. Preoperative evaluation of colorectal liver metastases: Comparison between gadoxetic acid-enhanced 3.0-T MRI and contrast-enhanced MDCT with histopathological correlation. *Eur Radiol.* 2013 Aug;23(8):2187–96.
77. Wiering B, Krabbe PFM, Jager GJ, Oyen WJG, Ruers TJM. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases: A systematic review and metaanalysis. Vol. 104, *Cancer.* 2005. p. 2658–70.
78. Glazer ES, Beaty K, Abdalla EK, Vauthey ; J Nicolas, Curley SA. Effectiveness of Positron Emission Tomography for Predicting Chemotherapy Response in Colorectal Cancer Liver Metastases. Vol. 145, *Arch Surg.* 2010.
79. Akhurst T, Kates TJ, Mazumdar M, Yeung H, Riedel ER, Burt BM, et al. Recent chemotherapy reduces the sensitivity of [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology.* 2005;23(34):8713–6.
80. Van Kessel CS, Buckens CFM, Van Den Bosch MAAJ, Van Leeuwen MS, Van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: A meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2012 Sep;19(9):2805–13.

81. Johnson TN, Tucker GT, Tanner MS, Rostami-Hodjegan A. Changes in liver volume from birth to adulthood: A meta-analysis. *Liver Transplantation*. 2005 Dec;11(12):1481–93.
82. Ribero D, Chun YS, Vauthey JN. Standardized liver volumetry for portal vein embolization. Vol. 25, *Seminars in Interventional Radiology*. 2008. p. 104–9.
83. Shoup M, Gonen M, D’Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2003 Mar 1;7(3):325–30.
84. Vauthey JN, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in western adults. *Liver Transplantation*. 2002;8(3):233–40.
85. Hirai I, Kimura W, Fuse A, Suto K, Urayama M. Evaluation of preoperative portal embolization for safe hepatectomy, with special reference to assessment of nonembolized lobe function with 99mTc-GSA SPECT scintigraphy. *Surgery*. 2003 May 1;133(5):495–506.
86. Cieslak KP, Runge JH, Heger M, Stoker J, Bennink RJ, Van Gulik TM. New perspectives in the assessment of future remnant liver. Vol. 31, *Digestive Surgery*. S. Karger AG; 2014. p. 255–68.
87. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: Does it mean cure? *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Aug 20;24(24):3939–45.

88. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2010;14(11):1691–700.
89. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1502–9.
90. Passot G, Odisio BC, Zorzi D, Mahvash A, Gupta S, Wallace MJ, et al. Eradication of Missing Liver Metastases After Fiducial Placement. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 Jun 1;20(6):1173–8.
91. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: A multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):125–35.
92. Okuda K. Primary liver cancers in Japan. *Cancer* [Internet]. 1980 May 15;45(10):2663–9. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800515\)45:10<2663::AID-CNCR2820451030>3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800515)45:10<2663::AID-CNCR2820451030>3.0.CO)
93. Charnsangavej C, Clary B, Fong Y, Grothey A, Pawlik TM, Choti MA. Selection of Patients for Resection of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2006;13(10):1261–8. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-006-9023-y>
94. Shindoh J, Tzeng CWD, Aloia TA, Curley SA, Zimmitti G, Wei SH, et al. Optimal Future Liver Remnant in Patients Treated with Extensive Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2013;20(8):2493–500. Available from: [https://doi.org/10.1245/s10434-012-2864-](https://doi.org/10.1245/s10434-012-2864-7)

95. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of 1001 Consecutive Cases. *Ann Surg* [Internet]. 1999;230(3). Available from:
https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/1999/09000/clinical_score_for_predicting_recurrence_after.4.aspx

96. Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. Primary tumour location affects survival after resection of colorectal liver metastases: A two-institutional cohort study with international validation, systematic meta-analysis and a clinical risk score. *PLoS One* [Internet]. 2019 May 31;14(5):e0217411-. Available from:
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217411>

97. 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 Aug 1;105(9):1210–20.

98. Martín-Cullell B, Virgili AC, Riera P, Fumagalli C, Mirallas O, Pelegrín FJ, et al. Histopathological, Clinical, and Molecular (HICAM) score for patients with colorectal liver metastases. In: *British Journal of Surgery*. Oxford University Press; 2024.

99. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Kim Y, Wagner D, Sasaki K, et al. Association of BRAF Mutations With Survival and Recurrence in Surgically Treated Patients With Metastatic Colorectal Liver Cancer. *JAMA Surg* [Internet]. 2018 Jul 18;153(7):e180996–e180996. Available from:
<https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.0996>

100. Kawaguchi Y, Lillemoe HA, Panettieri E, Chun YS, Tzeng CWD, Aloia TA, et al. Conditional Recurrence-Free Survival after Resection of Colorectal Liver Metastases: Persistent Deleterious Association with RAS and TP53 Co-Mutation. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2019;229(3). Available from: https://journals.lww.com/journalacs/fulltext/2019/09000/conditional_recurrence_free_survival_after.8.aspx
101. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, Valle J, O'Reilly D, Siriwardena A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: The New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(6):601–11.
102. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A, 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 Oncol*. 2020 Mar 1;21(3):398–411.
103. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver: A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1254–62.
104. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: Comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006;12(39):6305–9. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/12/6305.asp>

105. Konopke R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, et al. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver International* [Internet]. 2009 Jan 1;29(1):89–102. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01845.x>
106. Brudvik KW, Jones RP, Giuliente F, Shindoh J, Passot G, Chung MH, et al. RAS Mutation Clinical Risk Score to Predict Survival after Resection of Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg*. 2019 Jan 1;269(1):120–6.
107. Brudvik KW, Shindoh J. Limitations of molecular biomarkers in patients with resectable colorectal liver metastases. Vol. 8, *Chinese Clinical Oncology*. AME Publishing Company; 2019.
108. Bolhuis K, Wensink GE, Elferink MAG, Bond MJG, Dijksterhuis WPM, Fijneman RJA, et al. External Validation of Two Established Clinical Risk Scores Predicting Outcome after Local Treatment of Colorectal Liver Metastases in a Nationwide Cohort. *Cancers (Basel)*. 2022 May 2;14(10).
109. Tai K, Komatsu S, Sofue K, Kido M, Tanaka M, Kuramitsu K, et al. Total tumour volume as a prognostic factor in patients with resectable colorectal cancer liver metastases. *BJS Open* [Internet]. 2020 Jun 1;4(3):456–66. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs5.50280>
110. Wesdorp NJ, Bolhuis K, Roor J, van Waesberghe JHTM, van Dieren S, van Amerongen MJ, et al. The Prognostic Value of Total Tumor Volume Response Compared With RECIST1.1 in Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases Undergoing Systemic Treatment. *Annals of Surgery Open* [Internet]. 2021;2(4). Available from:

https://journals.lww.com/aosopen/fulltext/2021/12000/the_prognostic_value_of_total_tumor_volume.6.aspx

111. 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. *Lancet Oncol*. 2023 Jul 1;24(7):757–71.
112. Michiel Zeeuw J, Wesdorp NJ, Ali M, Bakker AJJJ, Voigt KR, Starmans MPA, et al. Prognostic value of total tumor volume in patients with colorectal liver metastases: A secondary analysis of the randomized CAIRO5 trial with external cohort validation. *Eur J Cancer*. 2024 Aug 1;207.
113. Yamashita S, Chun YS, Kopetz SE, Vauthey JN. Biomarkers in colorectal liver metastases. Vol. 105, *British Journal of Surgery*. John Wiley and Sons Ltd; 2018. p. 618–27.
114. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: Is there a limit? Vol. 23, *Journal of Clinical Oncology*. 2005. p. 8490–9.
115. Pulitanò C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, Choti MA, Castillo F, Schulick RD, et al. Colorectal liver metastasis in the setting of lymph node metastasis: Defining the benefit of surgical resection. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):435–42.
116. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(22):3672–80.

117. Jaeck D, Nakano H, Bacheuier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E, et al. Significance of Hepatic Pedicle Lymph Node Involvement in Patients With Colorectal Liver Metastases: A Prospective Study. Vol. 9, *Annals of Surgical Oncology*.
118. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. In: *Annals of Surgery*. 2004. p. 818–27.
119. Cipriani F, Shelat VG, Rawashdeh M, Francone E, Aldrighetti L, Takhar A, et al. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Resections for Nonperipheral Liver Lesions, the Diamond Technique: Technical Aspects, Clinical Outcomes, and Oncologic Efficiency. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2015;221(2). Available from: https://journals.lww.com/journalacs/fulltext/2015/08000/laparoscopic_parenchymal_sparing_resections_for.4.aspx
120. Akyuz M, Yazici P, Yigitbas H, Dural C, Okoh A, Aliyev S, et al. Oncologic results of laparoscopic liver resection for malignant liver tumors. *J Surg Oncol* [Internet]. 2016 Feb 1;113(2):127–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/jso.24119>
121. Hobeika C, Fuks D, Cauchy F, Goumard C, Soubrane O, Gayet B, et al. Impact of cirrhosis in patients undergoing laparoscopic liver resection in a nationwide multicentre survey. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2020 Feb 1;107(3):268–77. Available from: <https://doi.org/10.1002/bjs.11406>
122. Alkhalili E, Berber E. Laparoscopic liver resection for malignancy: A review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13599.

123. Montalti R, Berardi G, Patriti A, Vivarelli M, Troisi RI. Outcomes of robotic vs laparoscopic hepatectomy: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(27):8441.
124. Ciria R, Cherqui D, Geller DA, Briceno J, Wakabayashi G. Comparative Short-term Benefits of Laparoscopic Liver Resection: 9000 Cases and Climbing. *Ann Surg* [Internet]. 2016;263(4). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2016/04000/comparative_short_term_benefits_of_laparoscopic.19.aspx
125. Aghayan DL, Kazaryan AM, Dagenborg VJ, Røsok BI, Fagerland MW, Waaler Bjørnelv GM, et al. Long-Term Oncologic Outcomes After Laparoscopic Versus Open Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Intern Med* [Internet]. 2020 Nov 17;174(2):175–82. Available from: <https://doi.org/10.7326/M20-4011>
126. Avritscher Thierry; Murthy Ravi; Deschamps Frederic; Madoff David C R de B. Percutaneous Transhepatic Portal Vein Embolization: Rationale, Technique, and Outcomes. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2008;25(02):132–45. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2008-1076686>
127. Fischman AM, Ward TJ, Horn JC, Kim E, Patel RS, Nowakowski FS, et al. Portal Vein Embolization before Right Hepatectomy or Extended Right Hepatectomy Using Sodium Tetradecyl Sulfate Foam: Technique and Initial Results. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [Internet]. 2014 Jul 1;25(7):1045–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2014.01.034>

128. Are C, Iacovitti S, Prete F, Crafa FM. Feasibility of laparoscopic portal vein ligation prior to major hepatectomy. *HPB* [Internet]. 2008 Aug 1;10(4):229–33. Available from: <https://doi.org/10.1080/13651820802175261>
129. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, et al. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* [Internet]. 2015 Apr 1;157(4):690–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.12.009>
130. Garlipp B, de Baere T, Damm R, Irmischer R, van Buskirk M, Stübs P, et al. Left-liver hypertrophy after therapeutic right-liver radioembolization is substantial but less than after portal vein embolization. *Hepatology* [Internet]. 2014 May 1;59(5):1864–73. Available from: <https://doi.org/10.1002/hep.26947>
131. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS Offers a Better Chance of Complete Resection in Patients with Primarily Unresectable Liver Tumors Compared with Conventional-Staged Hepatectomies: Results of a Multicenter Analysis. *World J Surg* [Internet]. 2014 Jun 1;38(6):1. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2513-3>
132. Schnitzbauer AA, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right Portal Vein Ligation Combined With In Situ Splitting Induces Rapid Left Lateral Liver Lobe Hypertrophy Enabling 2-Staged Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Ann Surg* [Internet]. 2012;255(3). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2012/03000/right_portal_vein_ligation_combined_with_in_situ.1.aspx

133. Sandström P, Røsok BI, Sparrelid E, Larsen PN, Larsson AL, Lindell G, et al. ALPPS Improves Resectability Compared With Conventional Two-stage Hepatectomy in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastasis: Results From a Scandinavian Multicenter Randomized Controlled Trial (LIGRO Trial). *Ann Surg* [Internet]. 2018;267(5). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2018/05000/alpps_improves_resectability_compared_with.10.aspx
134. Jiao LR, Puerta ABF, Gall TMH, Sodergren MH, Frampton AE, Pencavel T, et al. Rapid induction of liver regeneration for major hepatectomy (REBIRTH): A randomized controlled trial of portal vein embolisation versus ALPPS assisted with radiofrequency. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 1;11(3).
135. Pang YY, Strasberg SM. The Brisbane 2000 Terminology of Liver Anatomy and Resections. *HPB* 2000; 2:333–39. *HPB* [Internet]. 2002 Jun 1;4(2):99–100. Available from: <https://doi.org/10.1080/136518202760378489>
136. Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A Survival Analysis of the Liver-First Reversed Management of Advanced Simultaneous Colorectal Liver Metastases: A LiverMetSurvey-Based Study. *Ann Surg* [Internet]. 2012;256(5). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2012/11000/a_survival_analysis_of_the_liver_first_reversed.14.aspx
137. Tsilimigras DI, Sahara K, Hyer JM, Diaz A, Moris D, Bagante F, et al. Trends and outcomes of simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal cancer and colorectal liver metastases. *Surgery* [Internet]. 2021 Jul 1;170(1):160–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2021.01.041>

138. Endo Y, Alaimo L, Moazzam Z, Woldesenbet S, Lima HA, Munir MM, et al. Postoperative morbidity after simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal liver metastases: Impact of hepatic tumor burden. *Surgery* [Internet]. 2024 Feb 1;175(2):432–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2023.10.019>
139. Siriwardena AK, Serrablo A, Fretland ÅA, Wigmore SJ, Ramia-Angel JM, Malik HZ, et al. Multisocietal European consensus on the terminology, diagnosis, and management of patients with synchronous colorectal cancer and liver metastases: an E-AHPBA consensus in partnership with ESSO, ESCP, ESGAR, and CIRSE. *British Journal of Surgery*. 2023 Sep 1;110(9):1161–70.
140. Kelly ME, Spolverato G, Lê GN, Mavros MN, Doyle F, Pawlik TM, et al. Synchronous colorectal liver metastasis: A network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *J Surg Oncol* [Internet]. 2015 Mar 1;111(3):341–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/jso.23819>
141. Wang S hao, Song L, Tang J yan, Sun W peng, Li Z. Safety and long-term prognosis of simultaneous versus staged resection in synchronous colorectal cancer with liver metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* [Internet]. 2022;27(1):297. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00937-z>
142. Liu J, Xia Y, Pan X, Yan Z, Zhang L, Yang Z, et al. Simultaneous versus staged major hepatectomy (≥ 3 liver segments) for outcomes of synchronous colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep* [Internet]. 2022 Aug 1;5(8):e1617. Available from: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1617>

143. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjørnbeth BA, et al. Survival Following Liver Transplantation for Patients With Nonresectable Liver-only Colorectal Metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2020;271(2). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2020/02000/survival_following_liver_transplantation_for.3.aspx
144. Dueland S, Grut H, Syversveen T, Hagness M, Line PD. Selection criteria related to long-term survival following liver transplantation for colorectal liver metastasis. *American Journal of Transplantation* [Internet]. 2020 Feb 1;20(2):530–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/ajt.15682>
145. Bonney GK, Chew CA, Lodge P, Hubbard J, Halazun KJ, Trunecka P, et al. Liver transplantation for non-resectable colorectal liver metastases: the International Hepato-Pancreato-Biliary Association consensus guidelines. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Nov 1;6(11):933–46. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00219-3)
146. Gorji L, Brown ZJ, Limkemann A, Schenk AD, Pawlik TM. Liver Transplant as a Treatment of Primary and Secondary Liver Neoplasms. Vol. 159, *JAMA Surgery*. American Medical Association; 2024. p. 211–8.
147. Adam R, Piedvache C, Chiche L, Salamé E, Scatton O, Granger V, et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 May 29;42(16_suppl):3500. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3500

148. House MG, Kemeny NE, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, Paty PB, et al. Comparison of Adjuvant Systemic Chemotherapy With or Without Hepatic Arterial Infusional Chemotherapy After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2011;254(6). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2011/12000/comparison_of_adjuvant_systemic_chemotherapy_with.3.aspx
149. Ancy N, Emeny K, Ing Y, Uang H, Ohen LMC, Eiji W, et al. HEPATIC ARTERIAL INFUSION OF CHEMOTHERAPY AFTER RESECTION OF HEPATIC METASTASES FROM COLORECTAL CANCER A BSTRACT Background Two years after undergoing resection. Vol. 341. 2039.
150. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz HJ, Warren RS, Naughton MJ, et al. Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: A randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *Journal of Clinical Oncology*. 2006 Mar 20;24(9):1395–403.
151. Groot Koerkamp B, Sadot E, Kemeny NE, Gönen M, Leal JN, Allen PJ, et al. JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY Perioperative Hepatic Arterial Infusion Pump Chemotherapy Is Associated With Longer Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017;35:1938–44. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2016>.
152. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery (United States)*. 2018 Jun 1;163(6):1238–44.

153. Pak LM, Kemeny NE, Capanu M, Chou JF, Boucher T, Cercek A, et al. Prospective phase II trial of combination hepatic artery infusion and systemic chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases: Long term results and curative potential. *J Surg Oncol*. 2018 Mar 15;117(4):634–43.
154. Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases: a systematic review. *Colorectal Disease* [Internet]. 2011 Sep 1;13(9):e252–65. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1318.2011.02695.x>
155. Sofocleous CT, Petre EN, Gonen M, Brown KT, Solomon SB, Covey AM, et al. CT-guided Radiofrequency Ablation as a Salvage Treatment of Colorectal Cancer Hepatic Metastases Developing after Hepatectomy. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* [Internet]. 2011 Jun 1;22(6):755–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2011.01.451>
156. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small Liver Colorectal Metastases Treated with Percutaneous Radiofrequency Ablation: Local Response Rate and Long-term Survival with Up to 10-year Follow-up. *Radiology* [Internet]. 2012 Dec 1;265(3):958–68. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.12111851>
157. Bonne L, De Paepe K, Fotiadis N, Starling N, Chau I, Gerlinger M, et al. Percutaneous radiofrequency versus microwave ablation for the treatment of colorectal liver metastases. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Feb 1;36(4_suppl):401. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.4_suppl.401

158. Wang J, Liang P, Yu J, Yu MA, Liu F, Cheng Z, et al. Clinical outcome of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation on colorectal liver metastases. *Oncol Lett*. 2014;8(1):323–6.
159. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Sep 1;109(9).
160. Meijerink MR, van der Lei S, Dijkstra M, Versteeg KS, Buffart TE, Lissenberg-Witte BI, et al. Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 Jun 5;42(17_suppl):LBA3501–LBA3501. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3501
161. FIORENTINI G, ALIBERTI C, TILLI M, MULAZZANI L, GRAZIANO F, GIORDANI P, et al. 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 Res* [Internet]. 2012 Apr 1;32(4):1387. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/32/4/1387.abstract>
162. Martin II RCG, Scoggins CR, Schreeder M, Rilling WS, Laing CJ, Tatum CM, et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer* [Internet]. 2015 Oct 15;121(20):3649–58. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.29534>

163. Hendlisz A, Eynde M Van den, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannoote J, et al. Phase III Trial Comparing Protracted Intravenous Fluorouracil Infusion Alone or With Yttrium-90 Resin Microspheres Radioembolization for Liver-Limited Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Jun 21;28(23):3687–94. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.28.5643>
164. Mulcahy MF, Mahvash A, Pracht M, Montazeri AH, Bandula S, Martin RCG, et al. Radioembolization With Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: A Randomized, Open-Label, International, Multicenter, Phase III Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 Sep 20;39(35):3897–907. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01839>
165. van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MPN, Ricke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 Feb 22;34(15):1723–31. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.1181>
166. Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, Taieb J, Heinemann V, Ricke J, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* [Internet]. 2017 Sep 1;18(9):1159–71. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30457-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30457-6)

167. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie A V, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Jun 2;38(25):2830–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00818>
168. Lee MT, Kim JJ, Dinniwell R, Brierley J, Lockwood G, Wong R, et al. Phase I Study of Individualized Stereotactic Body Radiotherapy of Liver Metastases. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Mar 2;27(10):1585–91. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.0600>
169. Rusthoven KE, Kavanagh BD, Cardenes H, Stieber VW, Burri SH, Feigenberg SJ, et al. Multi-Institutional Phase I/II Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2009 Mar 2;27(10):1572–8. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.19.6329>
170. Hoyer M, Roed H, Traberg Hansen A, Ohlhuis L, Petersen J, Nellemann H, et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2006 Jan 1;45(7):823–30. Available from: <https://doi.org/10.1080/02841860600904854>
171. Chang DT, Swaminath A, Kozak M, Weintraub J, Koong AC, Kim J, et al. Stereotactic body radiotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* [Internet]. 2011 Sep 1;117(17):4060–9. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.25997>
172. McPartlin A, Swaminath A, Wang R, Pintilie M, Brierley J, Kim J, et al. Long-Term Outcomes of Phase 1 and 2 Studies of SBRT for Hepatic Colorectal Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2017 Oct 1;99(2):388–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.04.010>

173. O’Cathail SM, Smith T, Owens R, Zeniou A, Tsang Y, Holyoake DLP, et al. Superior outcomes of nodal metastases compared to visceral sites in oligometastatic colorectal cancer treated with stereotactic ablative radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2020 Oct 1;151:280–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.012>
174. Hong TS, Wo JY, Borger DR, Yeap BY, McDonnell EI, Willers H, et al. Phase II Study of Proton-Based Stereotactic Body Radiation Therapy for Liver Metastases: Importance of Tumor Genotype. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2017 Sep 1;109(9):dix031. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/dix031>
175. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: What is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *The Surgeon* [Internet]. 2015;13(2):83–90. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1479666X14000997>
176. Hasselgren K, Malagò M, Vyas S, Campos RR, Brusadin R, Linecker M, et al. Neoadjuvant chemotherapy does not affect future liver remnant growth and outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy. *Surgery* [Internet]. 2017 May 1;161(5):1255–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.11.033>
177. 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. *The Lancet*. 2008;371(9617):1007–16.

178. 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 Oncol*. 2013;14(12):1208–15.
179. Sorbye H, Mauer M, Gruenberger T, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, et al. Predictive factors for the effect of perioperative FOLFOX for resectable liver metastasis in colorectal cancer patients (EORTC phase III study 40983). *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 May 20;28(15_suppl):3544. Available from: https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.3544
180. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et al. Multicenter Randomized Trial of Adjuvant Fluorouracil and Folinic Acid Compared With Surgery Alone After Resection of Colorectal Liver Metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 Trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2006 Nov 1;24(31):4976–82. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8353>
181. Kanemitsu Y, Shimizu Y, Mizusawa ; Junki, Inaba Y, Hamaguchi T, Dai Shida ;, et al. Hepatectomy Followed by mFOLFOX6 Versus Hepatectomy Alone for Liver-Only Metastatic Colorectal Cancer (JCOG0603): A Phase II or III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;0. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2021.01972>
182. Booth CM, Berry SR. Perioperative Chemotherapy for Resectable Liver Metastases in Colorectal Cancer: Do We Have a Blind Spot? *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2021 Sep 24;39(34):3767–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01972>

183. Yu J, Green MD, Li S, Sun Y, Journey SN, Choi JE, et al. Liver metastasis restrains immunotherapy efficacy via macrophage-mediated T cell elimination. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(1):152–64. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1131-x>
184. Gholami S, Grothey A, Lenz HJ. Microsatellite Stable Colorectal Liver Metastases—Understanding the Mechanisms of Immune Resistance. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Aug 9;4(8):e2119025–e2119025. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.19025>
185. Chrabaszcz S, Rajeev R, Witmer HDD, Dhiman A, Klooster B, Gamblin TC, et al. A Systematic Review of Conversion to Resectability in Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Chemotherapy Trials. Vol. 45, *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 366–72.
186. 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 Aug;16(8):1311–9.
187. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: The OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of Oncology*. 2015 Apr 1;26(4):702–8.
188. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Jun 1;31(16):1931–8.

189. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Articles Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. www.thelancet.com/oncology [Internet]. 2010;11. Available from: www.thelancet.com/oncology
190. Oki E, Emi Y, Yamanaka T, Uetake H, Muro K, Takahashi T, et al. Randomised phase II trial of mFOLFOX6 plus bevacizumab versus mFOLFOX6 plus cetuximab as first-line treatment for colorectal liver metastasis (ATOM trial). *Br J Cancer*. 2019 Jul 30;121(3):222–9.
191. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer*. 2017 Aug 1;81:191–202.
192. Watanabe J, Muro K, Shitara K, Yamazaki K, Shiozawa M, Ohori H, et al. Panitumumab vs Bevacizumab Added to Standard First-line Chemotherapy and Overall Survival among Patients with RAS Wild-type, Left-Sided Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023 Apr 18;329(15):1271–82.
193. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38:3175–84. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.8622>
194. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Quenet F, Delpero JR, Rebischung C, et al. A randomized phase II trial of three intensified chemotherapy regimens in first-line

- treatment of colorectal cancer patients with initially unresectable or not optimally resectable liver metastases. the METHEP trial. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(13):4289–97.
195. Ychou M, Rivoire M, Thezenas S, Guimbaud R, Ghiringhelli F, Mercier-Blas A, et al. FOLFIRINOX combined to targeted therapy according RAS status for colorectal cancer patients with liver metastases initially non-resectable: A phase II randomized Study—Prodige 14 – ACCORD 21 (METHEP-2), a unicancer GI trial. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2016 May 20;34(15_suppl):3512. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3512
 196. Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clinical and Translational Oncology*. 2020 May 1;22(5):647–62.
 197. Adam R, Delvart V, Pascal G, Vaeleau A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. In: *Annals of Surgery*. 2004. p. 644–58.
 198. Wilson BE, Wright K, Koven R, Booth CM. Surveillance Imaging After Curative-Intent Treatment for Cancer: Benefits, Harms, and Evidence. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2024 May 28;42(19):2245–9. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.02475>
 199. Edelman MJ, Meyers FJ, Siegel D. The Utility of Follow-up Testing After Curative Cancer Therapy. *J Gen Intern Med* [Internet]. 1997 May 1;12(5):318–31. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.012005318.x>

200. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, Enker WE, Turnbull AD, Coit DG, et al. Liver resection for colorectal metastases. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1997 Mar 1;15(3):938–46. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.3.938>
201. Gomez D, Sangha VK, Morris-Stiff G, Malik HZ, Guthrie AJ, Toogood GJ, et al. Outcomes of intensive surveillance after resection of hepatic colorectal metastases. *British Journal of Surgery*. 2010 Oct;97(10):1552–60.
202. Rex DK, Kahi CJ, Levin B, Smith RA, Bond JH, Brooks D, et al. Guidelines for Colonoscopy Surveillance After Cancer Resection: A Consensus Update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2006 May 1;130(6):1865–71. Available from: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2006.03.013>
203. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O’Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2002 Apr 6;324(7341):813. Available from: <http://www.bmj.com/content/324/7341/813.abstract>
204. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, Laurberg S, Nielsen DT, Petersen SH, et al. Effect of More vs Less Frequent Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer–Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2018 May 22;319(20):2095–103. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.5623>
205. Lepage C, Phelip JM, Cany L, Faroux R, Manfredi S, Ain JF, et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer: The FFCD PRODIGE 13 randomised phase III trial. *Digestive and Liver Disease*

- [Internet]. 2015 Jul 1;47(7):529–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2015.03.021>
206. Primrose JN, Perera R, Gray A, Rose P, Fuller A, Corkhill A, et al. Effect of 3 to 5 Years of Scheduled CEA and CT Follow-up to Detect Recurrence of Colorectal Cancer: The FACS Randomized Clinical Trial. JAMA [Internet]. 2014 Jan 15;311(3):263–70. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.285718>
207. Meyerhardt JA, Mangu PB, Flynn PJ, Korde L, Loprinzi CL, Minsky BD, et al. Follow-Up Care, Surveillance Protocol, and Secondary Prevention Measures for Survivors of Colorectal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2013 Nov 12;31(35):4465–70. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.50.7442>
208. Adam M, Chang GJ, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen SA, Deming D, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer. NCCN Guidelines Version 5.2024 [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
209. Vogel JD, Felder SI, Bhama AR, Hawkins AT, Langenfeld SJ, Shaffer VO, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons Clinical Practice Guidelines for the Management of Colon Cancer. Dis Colon Rectum. 2022 Feb 1;65(2):148–77.
210. Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. The Lancet Regional

- Health – Europe [Internet]. 2021 Apr 1;3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100049>
211. Cleves M, Gould W, Gutierrez R, Marchenko Y. An Introduction To Survival Analysis Using Stata. 2010.
 212. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Annals of Oncology* [Internet]. 2007 Feb 1;18(2):299–304. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl386>
 213. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JLL, Nfonsam VN. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg*. 2011 Sep;213(3):352–61.
 214. LiverMetSurvey - Fondation Aide et Recherche en Cancerologie Digestive. LiverMetSurvey. Semestral statistics June 2021. 2021.
 215. Bhayani NH, Hyder O, Frederick W, Schulick RD, Wolfgang CL, Hirose K, et al. Effect of metabolic syndrome on perioperative outcomes after liver surgery: A National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) analysis. *Surgery* (United States). 2012 Aug;152(2):218–26.
 216. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011 May;149(5):713–24.
 217. 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. *Ann Surg*. 2009 Sep;250(3):440–7.
218. Choti MA, Sitzmann J V, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Presented at the 113th Annual Session of the Southern Surgical Association. Vol. 235, *ANNALS OF SURGERY*. 2002.
219. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2009;
220. Rowland A, Dias MM, Wiese MD, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2015 Jun 9;112(12):1888–94.
221. Schirripa M, Bergamo F, Cremolini C, Casagrande M, Lonardi S, Aprile G, et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br J Cancer* [Internet]. 2015;112(12):1921–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.142>
222. Brannon AR, Vakiani E, Sylvester BE, Scott SN, McDermott G, Shah RH, et al. Comparative sequencing analysis reveals high genomic concordance between matched primary and metastatic colorectal cancer lesions. *Genome Biol* [Internet]. 2014;15(8):454. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0454-7>
223. Yamashita S, Brudvik KW, Kopetz SE, Maru D, Clarke CN, Passot G, et al. Embryonic Origin of Primary Colon Cancer Predicts Pathologic Response and Survival in Patients Undergoing Resection for Colon Cancer Liver Metastases. *Ann Surg*. 2018 Mar 1;267(3):514–20.

224. Hewitt DB, Brown ZJ, Pawlik TM. The Role of Biomarkers in the Management of Colorectal Liver Metastases. Vol. 14, Cancers. MDPI; 2022.
225. Gagnière J, Dupré A, Gholami SS, Pezet D, Boerner T, Gönen M, et al. Is Hepatectomy Justified for BRAF Mutant Colorectal Liver Metastases?: A Multi-institutional Analysis of 1497 Patients. *Ann Surg* [Internet]. 2020;271(1). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2020/01000/is_hepatectomy_justified_for_braf_mutant.23.aspx
226. Thierry AR, Mouliere F, El Messaoudi S, Mollevi C, Lopez-Crapez E, Rolet F, et al. Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat Med* [Internet]. 2014;20(4):430–5. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.3511>
227. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, Corti G, Cassingena A, Crisafulli G, et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* [Internet]. 2015;21(7):795–801. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm.3870>
228. Mason MC, Tzeng CWD, Tran Cao HS, Aloia TA, Newhook TE, Overman MJ, et al. Preliminary Analysis of Liquid Biopsy after Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2021;233(1). Available from: https://journals.lww.com/journalacs/fulltext/2021/07000/preliminary_analysis_of_liquid_biopsy_after.16.aspx
229. Tie J, Wang Y, Cohen J, Li L, Hong W, Christie M, et al. Circulating tumor DNA dynamics and recurrence risk in patients undergoing curative intent resection of

- colorectal cancer liver metastases: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2021 May 1;18(5).
230. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2010;14(11):1691–700.
 231. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2009;302(21):2338–44.
 232. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing Colorectal Liver Metastases after Chemotherapy: Should we be Concerned? *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 2010;14(11):1691–700.
 233. Gulhati P, Yin J, Pederson L, Schmoll HJ, Hoff P, Douillard JY, et al. Threshold Change in CEA as a Predictor of Non-Progression to First-Line Systemic Therapy in Metastatic Colorectal Cancer Patients with Elevated CEA. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Nov 1;112(11):1127–36.
 234. 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? *Ann Surg Oncol.* 2009 Feb;16(2):379–84.
 235. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Rahnemai-Azar AA, Felekouras E, Dillhoff M, Schmidt C, et al. Parenchymal-Sparing Versus Anatomic Liver Resection for

- Colorectal Liver Metastases: a Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2017 Jun 1;21(6):1076–85.
236. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: A systematic review of published studies. Vol. 94, *British Journal of Cancer*. 2006. p. 982–99.
 237. Kneuert PJ, Pitt HA, Bilimoria KY, Smiley JP, Cohen ME, Ko CY, et al. Risk of Morbidity and Mortality Following Hepato-Pancreato-Biliary Surgery. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2012 Sep;16(9):1727–35.
 238. Vauthey JN, Klimstra D, Franceschi D, Tao Y, Fortner J, Blumgart L, et al. Factors Affecting Long-Term Outcome After Hepatic Resection For Hepatocehlar Carcinoma. *The American Journal of Surgery*. 1995;169.
 239. Fahy BN, Fischer CP. Synchronous resection of colorectal primary and hepatic metastasis. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(1):48–58.
 240. Leiva O, Connors JM, Al-Samkari H. Impact of tumor genomic mutations on thrombotic risk in cancer patients. Vol. 12, *Cancers*. MDPI AG; 2020. p. 1–13.
 241. Deng G, Li H, Jia G qing, Fang D, Tang Y yin, Xie J, et al. Parenchymal-sparing versus extended hepatectomy for colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. Vol. 8, *Cancer Medicine*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 6165–75.
 242. Hamady ZZR, Lodge JPA, Welsh FK, Toogood GJ, White A, John T, et al. One-Millimeter Cancer-Free Margin Is Curative for Colorectal Liver Metastases: A Propensity Score Case-Match Approach. *Ann Surg* [Internet]. 2014;259(3). Available from:

https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2014/03000/one_millimeter_cancer_free_margin_is_curative_for.19.aspx

243. Sadot E, Koerkamp BG, Leal JN, Shia J, Gonen M, Allen PJ, et al. Resection margin and survival in 2368 patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer surgical technique or biologic surrogate? In: *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015. p. 476–83.
244. Prats MM, Sasatomi E, Stevenson HL. Colorectal liver metastases A pathologist's guide to creating an informative report and improving patient care. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Feb 1;143(2):251–7.
245. Jain D, Chopp W, Graham R, Xue Y. Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum [Internet]. 2024. Available from: www.cap.org/cancerprotocols
246. Gómez-Dorronsoro M, Miquel R, Ortega L, Hörndler C, Antúnez JR, Villar-Pastor CM, et al. Recomendaciones para el estudio patológico de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras neoadyuvancia. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Vol. 47, *Revista Espanola de Patologia*. Ediciones Doyma, S.L.; 2014. p. 90–8.
247. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, et al. Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy. *HPB* [Internet]. 2010 May 1;12(4):277–84. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00170.x>
248. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy: A New Outcome End Point After Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *Journal of Clinical Oncology*

- [Internet]. 2008 Nov 20;26(33):5344–51. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.5299>
249. Poultsides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, et al. Pathologic Response to Preoperative Chemotherapy in Colorectal Liver Metastases: Fibrosis, not Necrosis, Predicts Outcome. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2012;19(9):2797–804. Available from: <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2335-1>
 250. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2006 May 1;24(13):2065–72. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.3074>
 251. Adam M, Chang GJ, Chen YJ, Ciombor KK, Cohen SA, Deming D, et al. NCCN Guidelines Version 4.2024 Colon Cancer [Internet]. 2024. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
 252. Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases: A Prospective, Open-label, Randomized, Controlled Trial. *Ann Surg* [Internet]. 2021;273(1). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2021/01000/simultaneous_vs_us_delayed_resection_for.10.aspx
 253. Driedger MR, Yamashita TS, Starlinger P, Mathis KL, Smoot RL, Cleary SP, et al. Synchronous resection of colorectal cancer primary and liver metastases: an

- outcomes analysis. HPB [Internet]. 2021 Aug 1;23(8):1277–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hpb.2021.01.002>
254. Stureson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, Eriksson S, Nilsson JH, Syk I, et al. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases – an intention-to-treat analysis. HPB. 2017 Jan 1;19(1):52–8.
 255. Ghiasloo M, Kahya H, Van Langenhove S, Grammens J, Vierstraete M, Berardi G, et al. Effect of treatment sequence on survival in stage IV rectal cancer with synchronous and potentially resectable liver metastases. J Surg Oncol [Internet]. 2019 Sep 1;120(3):415–22. Available from: <https://doi.org/10.1002/jso.25516>
 256. Wu Y, Mao A, Wang H, Fang G, Zhou J, He X, et al. Association of Simultaneous vs Delayed Resection of Liver Metastasis with Complications and Survival among Adults with Colorectal Cancer. JAMA Netw Open. 2022;E2231956.
 257. Hughes K, Scheele J, Sugarbaker PH. Surgery for Colorectal Cancer Metastatic to the Liver: Optimizing the Results of Treatment. Surgical Clinics of North America [Internet]. 1989;69(2):339–59. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610916447900>
 258. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM, et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). Ann Surg. 2004 Sep;240(3):438–50.
 259. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh WJ, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Adenocarcinoma: A Proposal of a Prognostic Scoring System. J Am Coll Surg. 1999;189(3):291–9.

260. Yin J, Cohen R, Jin Z, Liu H, Pederson L, Adams R, et al. Prognostic and Predictive Impact of Primary Tumor Sidedness for Previously Untreated Advanced Colorectal Cancer. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2021 Dec 1;113(12):1705–13. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/djab112>
261. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre-and Postoperative Carcinoembryonic Antigen Determinations in Hepatic Resection for Colorectal Metastases Predictive Value and Implications for Adjuvant Treatment Based on Multivariate Analysis. Ann Surg. 1994;219(2):135–43.
262. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the Frontiers of Surgical Indications in the Treatment of Liver Metastases From Colorectal Cancer Long-Term Results. Ann Surg. 2000;231(4):487–99.
263. Moroz P, Salama PR, Gray BN. Resecting large numbers of hepatic colorectal metastases. ANZ J Surg [Internet]. 2002 Jan 1;72(1):5–10. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1445-2197.2002.02290.x>
264. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, et al. Hepatic Resection for Metastatic Tumors From Gastric Cancer. Ann Surg [Internet]. 2002;235(1). Available from: https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2002/01000/hepatic_resection_for_metastatic_tumors_from.11.aspx
265. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG. WORLD Journal of SURGERY Resection of Colorectal Liver Metastases: 25-Year Experience. World J Surg. 1998;22:268–77.

266. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer* [Internet]. 1994 Jun 1;73(11):2680–6. Available from: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19940601\)73:11<2680::AID-CNCR2820731105>3.0.CO](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::AID-CNCR2820731105>3.0.CO)
267. Thies S, Langer R. Tumor regression grading of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant treatment. *Front Oncol*. 2013;3 OCT.
268. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson P V., Zimmitti G, Maru DM, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg*. 2013 Jun;257(6):1079–88.
269. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2021 Feb 2;124(3):587–94.
270. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer a randomized clinical trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2017 Jun 20;317(23):2392–401.
271. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: A randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(2):229–37.

272. Neugut AI, Lin A, Raab GT, Hillyer GC, Keller D, O'Neil DS, et al. FOLFOX and FOLFIRI Use in Stage IV Colon Cancer: Analysis of SEER-Medicare Data. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Jun 1;18(2):133–40.
273. André T, De Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 10;33(35):4176–87.
274. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2010;11(1):38–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70330-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70330-4)
275. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Annals of Oncology*. 2014 May 1;25(5):1018–25.
276. Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, Prasad KR, Lodge JPA, et al. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2012 Sep;99(9):1278–83.
277. Gootjes EC, Adhin AA, Bakkerus L, Zonderhuis BM, Versteeg KS, Tuynman JB, et al. Primary outcome analysis of the ORCHESTRA trial: A randomized phase III trial of additional tumor debulking to first-line palliative systemic therapy for patients with multiorgan metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*

- [Internet]. 2024 Jun 5;42(17_suppl):LBA3502–LBA3502. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3502
278. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* [Internet]. 1995 Jan 1;19(1):59–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00316981>
 279. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer Results in Cure for Some Patients. *Archives of Surgery* [Internet]. 1997 May 1;132(5):505–11. Available from: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430290051008>
 280. Michael A. Choti, MD, James V. Sitzmann, MD, Marcelo F. Tiburi, MD, Wuthi Sumetchotimetha, MD, Ram Rangsin M, Richard D. Schulick, MD, Keith D. Lillemoe, MD, Charles J. Yeo, MD, and John L. Cameron M. Trends in Long-Term Survival Following Liver Resection for Hepatic Colorectal Metastases. *Ann Surg*. 2002;235(6):759–66.
 281. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival After Hepatic Resection for Colorectal Metastases: A 10-Year Experience. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2006;13(5):668–76. Available from: <https://doi.org/10.1245/ASO.2006.05.039>
 282. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *Oncologist*. 2008 Jan 1;13(1):51–64.
 283. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliani F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: Risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1276–86.

284. Hao Z, Parasramka S, Chen Q, Jacob A, Huang B, Mullett T, et al. Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy for Resectable Metastatic Colon Cancer in Non-academic and Academic Programs. *Oncologist*. 2023 Jan 1;28(1):48–58.
285. Herbst F, Gruenberger B, Scheithauer W, Schueller J, Gruenberger T, Zielinski C, et al. Bevacizumab, Capecitabine, and Oxaliplatin As Neoadjuvant Therapy for Patients With Potentially Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(11):1830–5.
286. Punt CJA, Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, de Groot JW, Droogendijk H, et al. LBA27 First-line systemic treatment in patients with initially unresectable colorectal cancer liver metastases (CRLM): Overall survival of the phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Annals of Oncology* [Internet]. 2023 Oct 1;34:S1268. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.019>
287. Alexander Jr JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of Age and Cigarette Smoking on Carcinoembryonic Antigen Levels. *JAMA* [Internet]. 1976 May 3;235(18):1975–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.1976.03260440027017>

9. ANEXOS

9.1. Hoja de recogida de variables.

Aunque para la recogida de las variables estudiadas se ha diseñado una hoja en el programa Access, aplicando criterios de limitación de la introducción de los datos con el objetivo de limitar los errores durante la creación de la base de datos, aquí se expone una relación detallada de las variables recogidas.

Epidemiología, situación y comorbilidad basales.	
Sexo (0: Mujer; 1: Hombre)	HTA (0: No; 1: Sí)
Fecha de nacimiento	DLP (0: No; 1: Sí)
Fecha de diagnóstico de las metástasis hepáticas	DM (0: No; 1: Sí)
Edad al diagnóstico	Peso (Kg)
ECOG (0 – 4)	Talla (cm)
Enolismo (como consumo habitual de alcohol): (0: No; 1: Sí).	IMC
	Hepatopatía (0: No; 1: Sí)

Características del tumor primario (sincrónico o metacrónico).	
Fecha de diagnóstico inicial. Fecha de diagnóstico enfermedad avanzada. Localización del tumor primario: (0 – Derecho; 1 – Transverso; 2 – Izquierdo; 3 – Recto) Grado (1, 2 o 3) pT: 1, 2 3 o 4 (conforme TNM) pN: 0, 1 o 2 (con subclasificaciones TNM) LV: 0 vs 1 Pn: 0 vs 1. RAS: nativo (0), mutado (1), ND (no disponible) BRAF: nativo (0), mutado (1), ND. MMR: dMMR (1), pMMR (0), ND. CDX2: positivo (0), negativo (1), ND.	Tratamiento quirúrgico del tumor primario: - 0: Cirugía por metacrónico. - 1: Cirugía en sincrónico secuencial. - 2: Cirugía en sincrónico inversa. - 3: Cirugía en sincrónica en el mismo tiempo. Tratamiento adyuvante del tumor primario: - 0: Sincrónico, no adyuvancia. - 1: Metacrónico, no adyuvancia. - 2: Metacrónico, adyuvancia fluoropirimidinas. - 3: Metacrónico, adyuvancia fluoropirimidinas + oxaliplatino. Relación de las metástasis hepáticas con el tumor primario: Una sola variable. - ILE: en meses desde 0

Valoración de la enfermedad hepática.
Número de metástasis. Tamaño máximo de la metástasis de mayor tamaño. Localización metástasis hepática: 0 – Unilobar; 1 – Bilobar; 9 – ND. Exploraciones para evaluación de las metástasis hepáticas: 0: TAC; 1: TAC y RNM; 2: TAC y PET; 3: TAC y PET y RNM. Valoración de enfermedad extrahepática: 0: Exclusiva; 1: Concurrente con pulmón; 2: Concurrente con otros. EMVI (recto): 0 - EMVI-; 1 - EMVI+.

Análisis sanguíneo al diagnóstico de la enfermedad hepática.
Hemoglobina Neutrófilos Linfocitos Plaquetas Lactato deshidrogenasa (LDH)

Fosfatasa alcalina (FA)
Albúmina
Antígeno carcinoembrionario (CEA)
CA 19.9

Tratamiento previo a la cirugía hepática.

Calificación del tratamiento quimioterápico previo a la cirugía:

0 - No aplicable; 1 - Paliativo; 2 - Conversión; 3 - Neoadyuvante; 9 - ND.

Tratamiento neoadyuvante si cáncer de recto: 0 – No; 1 – Sí.

Tipo de tratamiento neoadyuvante (solo si recto):

1 - SCRT; 2 - QTRT (Capecitabina); 3 - TNT (FP-OXA > SCRT).

Tratamiento quimioterápico de primera línea previo a cirugía de metástasis: 0: No; 1: Sí.

Fecha de inicio y fecha de fin de tratamiento de quimioterapia de primera línea previo a la cirugía hepática.

Esquema quimioterápico de primera línea previo a la cirugía de metástasis:

- 0: FOLFOX /CAPOX
- 1: FOLFIRI / CAPIRI
- 2: FOLFOX – B /CAPOX – B
- 3: FOLFOXIRI-B
- 4: FOLFOX-C
- 5: FOLFIRI-C
- 6: FOLFOX-P
- 7: FOLFIRI-P

Calificación del tratamiento quimioterápico previo a la cirugía:

0 - No aplicable; 1 - Paliativo; 2 - Conversión; 3 - Neoadyuvante; 9 - ND.

Tratamiento quimioterápico de segunda línea previo a la cirugía de metástasis: 0: No; 1: Sí.

Esquema quimioterápico de segunda línea previo a la cirugía de metástasis:

- 0: FOLFOX /CAPOX
- 1: FOLFIRI / CAPIRI
- 2: FOLFOX – B /CAPOX – B
- 3: FOLFOXIRI-B
- 4: FOLFOX-C
- 5: FOLFIRI-C
- 6: FOLFOX-P
- 7: FOLFIRI-P

Fecha de inicio y fecha de fin de tratamiento quimioterápico de segunda línea previo a la cirugía hepática.

Respuesta según RECIST 1.1 tras la quimioterapia previa cirugía por metástasis hepáticas:

0 - Respuesta completa; 1 - Respuesta parcial; 2 - Enfermedad estable; 3 - Progresión.

Toxicidad severa (G3 o superior) por quimioterapia: 0: No; 1: Sí.

Tipo de toxicidad:

0 – Hematológica; 1 – Neurológica; 2 – Hepática; 3 – Gastrointestinal; 4 – Renal; 5 – Cutánea; 6 - Otra (especificar).

Valor de CEA previo a la cirugía hepática.

Embolización portal previa a la cirugía hepática: 0: No; 1: Sí.

Cirugía de las metástasis hepáticas.

Cirugía hepática: 0: No; 1: Sí.

Lugar de la cirugía hepática: 0 - HGU Elche; 1 - Otros externos.

Tipo Cirugía hepática:

- 0: Laparatomía blanca.

- 1: Hepatectomía derecha.
- 2: Hepatectomía izquierda.
- 3: Hepatectomía de la vena porta.
- 4: Segmentectomía única.
- 5: Segmentectomía múltiple.
- 6: Metastectomía única.
- 7: Metastectomía múltiple.
- 8: Segmentectomía + metastasectomía.
- 9: Otras.
- 10: Hepatectomía izquierda + Segmentectomía.

Número de concentrados de hemáties transfundidos.

Fecha de ingreso para cirugía.

Fecha de alta tras cirugía.

Complicaciones (en los 28 días):

- 0: Infección de herida quirúrgica.
- 1: Colección que precisa drenaje.
- 2: Colección que no precisa drenaje.
- 3: Sangrado.
- 4: Perforación.
- 5: Derrame pleural.
- 6 – Insuficiencia Hepática.
- 7 – Dehiscencia.
- 8 - Íleo paralítico.

Reingreso en postoperatorio (28 días): 0 – No; 1 – Sí.

Reintervención quirúrgica en 28 días: 0 – No; 1 – Sí.

Tratamiento no quirúrgico de las metástasis hepáticas.

Tratamiento no quirúrgico de las MTS hepáticas: 0: No; 1: Sí.

Tratamiento no quirúrgico de las MTS hepáticas: 0 – Radiofrecuencia; 1 – SBRDT; 2 - Radiofrecuencia y cirugía; 3 - SBRDT y cirugía.

Anatomía patológica

Hígado tumoral

Número de metástasis.
Tamaño de la mayor (mm).
Distancia mínima al borde de resección (mm).
Grado de diferenciación de la peor.
Existencia de pseudocápsula.
Invasión vascular.
Invasión biliar.
Diagnóstico histopatológico.

Grado de regresión*:

- Criterios de clasificación (Mandard et al, *Cancer* 1998, modificado por Rubbia-Brandt et al, *Ann Oncol* 2007):
 - TRG 1: No tumor viable.
 - TRG 2: Escasez de células tumorales en abundante fibrosis.
 - TRG 3: Se pueden ver formaciones celulares tumorales, pero aún predomina la fibrosis.
 - TRG 4: Células tumorales predominantes separadas por estroma, fibrosis inducida por QMT.
 - TRG 5: Abundantes células tumorales sin fibrosis. No cambios inducidos por QMT.

* Si varios nódulos, impera el de peor respuesta.

	Grado de regresión Ryan modificado*: - TRG 0. - TRG 1. - TRG 2. - TRG 3.
Hígado no tumoral (considerado a ≥ 20 mm del hígado tumoral)	
<u>Lesiones parenquimatosas:</u> - Dilatación sinusoidal: - o No evaluada - o Ausente. - o Leve (afectación centrolobular limitada a un tercio del área lobular). - o Moderada (afectación centrolobular que se extiende a dos tercios del área lobular). - o Severa (afectación lobular completa o afectación centrolobular que se extiende a lóbulos adyacentes con congestión en puentes). - Hemorragia perisinusoidal: - o No evaluada - o Ausente. - o Presente. - Peliosis: - o No evaluada - o Ausente. - o Presente. - Hiperplasia nodular: - o No evaluada - o Ausente. - o Leve (hiperplasia nodular focal ocasional distinguible en tinción con reticulina pero indistinguible en HE). - o Moderada (hiperplasia nodular focal distinguible en HE, claramente destacada en tinción con reticulina). - o Severa (hiperplasia nodular difusa, distinguible en la mayoría de las áreas con tinción de HE y destacada en tinción con reticulina, correspondiendo a hiperplasia nodular regenerativa). - Esteatosis: % de hepatocitos afectos. - o No evaluada - o Ausente. - o Leve (10-30% de hepatocitos con esteatosis). - o Moderada (30-60% de hepatocitos con esteatosis). - o Severa (> 60% de hepatocitos con esteatosis). - Esteatohepatitis: - o No evaluada - o Ausente. - o Presente. - Daño hepatocelular: - o Necrosis: ▪ No evaluada ▪ Ausente. ▪ Presente. - o Apoptosis:	<u>Lesiones venosas:</u> - Lesión venosa portal centrolobular: - o No evaluada - o Ausente. - o Leve (< 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). - o Moderada (> 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). <u>Fibrosis:</u> - o Persinusoidal: ▪ No evaluada ▪ Ausente. ▪ Leve (< 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). ▪ Moderada (> 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). - o Venosa centrolobular: ▪ No evaluada ▪ Ausente. ▪ Leve (< 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). ▪ Moderada (> 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). - o Venosa portal: ▪ No evaluada ▪ Ausente. ▪ Leve (< 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos). ▪ Moderada (> 50% de venas y sinusoides evaluados en 20 campos de 200 aumentos).

▪ No evaluada ▪ Ausente. ▪ Presente.	
○ Atrofia: ▪ No evaluada ▪ Ausente. ▪ Presente.	

Enfermedad residual Enfermedad residual tras cirugía: 0 – No; 1 – Sí. Tipo de enfermedad residual tras cirugía: 1 - Por tumor primario; 2 - Por progresión hepática; 3 - Por progresión extrahepática; 4 - Por progresión hepática y extrahepática.

Tratamiento adyuvante tras la cirugía hepática Tratamiento adyuvante tras cirugía hepática por metacrónico: 0 - No; 1 – Sí Fecha inicio QT adyuvante por metacrónico. Fecha fin QT adyuvante por metacrónico. Esquema de QT adyuvante por metacrónico: 0 - FOLFOX/CAPOX; 1 - FOLFIRI/CAPIRI; 2 - FOLFOX-B/CAPOX-B; 3 - FOLFOXIRI-B; 4 - FOLFOX-C; 5 - FOLFIRI-C; 6 - FOLFOX-P; 7 - FOLFIRI-P Toxicidad severa (G3 o superior) por QT adyuvante: 0 - No; 1 – Sí Tipo de toxicidad G3 o superior: 0 - Hematológica; 1 - Neurológica; 2 - Hepática; 3 - GI; 4 - Renal; 5 - Cutánea; 6 - Otra (especificar)

Sincrónico y cirugía secuencial En caso de sincrónico y cirugía secuencial: 0 - No; 1 – Sí Tratamiento en caso de sincrónico y cirugía secuencial: 0 - QT de intervalo con igual esquema; 1 - QT de intervalo con diferente esquema; 2 - QTRT con FP (Recto); 3 - SCRDT (Recto) Esquema de QT de intervalo en caso de sincrónico y cirugía secuencial: 0 - FOLFOX/CAPOX; 1 - FOLFIRI/CAPIRI; 2 - FOLFOX-B/CAPOX-B; 3 - FOLFOXIRI-B; 4 - FOLFOX-C; 5 - FOLFIRI-C; 6 - FOLFOX-P; 7 - FOLFIRI-P; 8 - FOLFIRI/CAPIRI-B; 9 - FOLFIRI/CAPIRI-A Fecha inicio QT de intervalo en caso de sincrónico y cirugía secuencial. Fecha fin QT de intervalo en caso de sincrónico y cirugía secuencial. Fecha de la cirugía secuencial. Tratamiento adyuvante tras la cirugía secuencial: 0 - No; 1 – Sí Motivo de no adyuvancia tras cirugía secuencial: 0 - No por ausencia de indicación; 1 - No por complicaciones Esquema de QT adyuvante tras cirugía secuencial: 0 - FOLFOX/CAPOX; 1 - FOLFIRI/CAPIRI; 2 - FOLFOX-B/CAPOX-B; 3 - FOLFOXIRI-B; 4 - FOLFOX-C; 5 - FOLFIRI-C; 6 - FOLFOX-P; 7 - FOLFIRI-P; 8 - FU/Cape Fecha de inicio de tratamiento adyuvante tras cirugía secuencial. Fecha de fin de tratamiento adyuvante tras cirugía secuencial.

Recaída
Primera recaída: 0 - No; 1 – Sí Fecha de recaída (1). Localización de la recaída (1): 1 - Hepática; 2 - Pulmonar; 3 - Peritoneal; 4 - Ganglionar; 5 – Politópica Tratamiento a la recaída (1): 0 - No; 1 – Sí Tipo de tratamiento a la recaída (1): 1 - Cirugía; 2 - SBRDT; 3 - QT; 4 - QT + Cirugía; 5 - QT + SBRDT Segunda recaída: 0 - No; 1 – Sí Fecha de recaída (2). Localización de la recaída (2): 1 - Hepática; 2 - Pulmonar; 3 - Peritoneal; 4 - Ganglionar; 5 – Politópica Tratamiento a la recaída (2): 0 - No; 1 – Sí Tipo de tratamiento a la recaída (2): 1 - Cirugía; 2 - SBRDT; 3 - QT; 4 - QT + Cirugía; 5 - QT + SBRDT

Estatus
Fecha de último seguimiento. Estatus: 1 - Vivo sin enfermedad; 2 - Vivo con enfermedad; 3 - Fallecido por enfermedad; 4 - Fallecido por otras causas

9.2. Hoja de consentimiento informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Investigador principal: Dr. Javier Gallego Plazas

Servicio: Oncología Médica

Persona de contacto: Dr. Javier Gallego Plazas

Teléfono de contacto: 966616250

Objetivo: El objetivo de este consentimiento es pedirle que nos permita registrar sus datos demográficos y de salud en una base de datos que tiene como objetivo ampliar el conocimiento sobre el tratamiento y evolución de los pacientes afectados de tumores del aparato digestivo. Estos datos se usarán en proyectos de investigación médica, con análisis de práctica clínica sin carácter intervencionista.

Descripción del tratamiento: Se llevará a cabo un registro de los datos relativos a su cáncer, así como del tratamiento empleado para el mismo, tanto farmacológico como quirúrgico y un seguimiento de la evolución de su enfermedad. Estos datos serán recogidos en una base de datos diseñada para tal fin y con carácter anónimo, a la que sólo tendrán acceso los investigadores involucrados en los proyectos para los que puedan ser empleados.

Beneficios del tratamiento: Los análisis derivados de este registro nos permitirán ampliar el conocimiento sobre los tumores digestivos, las actitudes terapéuticas empleadas y los beneficios de las mismas en función de las características de la enfermedad.

Riesgos del procedimiento: Este registro no conlleva ningún riesgo adicional para usted, ya que no interfiere ni modifica la actitud terapéutica que su médico vaya a adoptar en cada momento. Tampoco supone visitas adicionales ni pruebas extraordinarias. Su médico consensuará con usted las alternativas terapéuticas disponibles en el marco de la práctica clínica habitual para su enfermedad.

Alternativas de tratamiento: Su médico le informará de las alternativas posibles en cada momento y consensuará con usted las que mejor se ajusten a las características de su enfermedad de acuerdo con la práctica clínica habitual.

Confidencialidad de los datos: El tratamiento de los datos de carácter personal será tratado con respeto a su derecho a la intimidad y de forma confidencial. Este tratamiento se rige por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de carácter personal y su desarrollo a través del Real Decreto 1720/2007. El acceso a su información personal queda restringido al equipo investigador y circunscrito al Servicio de Oncología Médica del Hospital General Universitario de Elche, comprometido al deber de secreto inherente a su profesión. Los datos que se emplearán para proyectos de investigación serán recogidos en una base de datos en la que de ninguna manera se recogerá información que pueda identificarle personalmente. Se le identificará mediante un código único y de acceso limitado, únicamente su médico podrá correlacionar sus datos con su historia clínica. Toda difusión de los resultados de los análisis que se realice a posteriori nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: En el caso en que sea conveniente la participación o puesta en común de diferentes estrategias terapéuticas con investigadores de ámbito internacional, siempre se exigirá el cumplimiento de la normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos.

Versión 1.0 05/04/2020

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE CESIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS Y DE SALUD PARA UNA BASE DE DATOS DE USO HOSPITALARIO E INVESTIGACIONAL

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:

- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del proyecto en que voy a ser incluido.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr/a:
Colegiado nº
Fecha:

D./D^a:
Fecha:

D./D^a:, con DNI:
en calidad de a causa de doy mi
consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha:

Revocación del consentimiento:

D./D^a:, con DNI:
REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este
procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha

Fecha

Versión 1.0 05/04/2020