

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE LAS
METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL
CON INTENCIÓN CURATIVA**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Cirugía General
para optar al grado y título de Especialista en Cirugía General

JUAN JOSÉ YGLESIAS ROSALES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2019

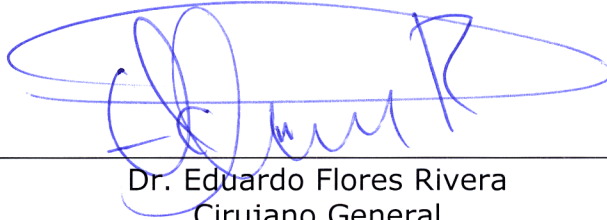
DEDICATORIA

Este trabajo queda dedicado a una serie de personas en mi vida que han sido pilares en el camino que me llevó a ese momento. A ellos y ellas les debo su presencia en mi vida, a pesar de que algunos ya no se encuentran, pues son y fueron ejemplos a seguir de la persona y profesional que deseo ser.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco en primer lugar a mi familia por su apoyo y paciencia a lo largo de esta etapa de mi vida. En segundo lugar, mis profesores y tutores por guiarme en mi formación como médico y como cirujano general. En tercer lugar, agradezco a mis amigos cercanos por su comprensión. Finalmente, le agradezco a todas las personas que fueron parte de mi experiencia hasta este momento, ya que todas esas vivencias me han hecho la persona que soy ahora. Espero llegar a ser un profesional a la altura de sus expectativas.

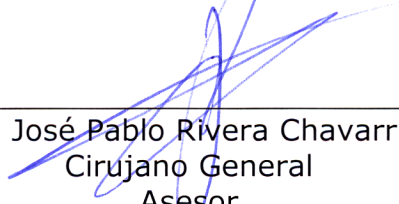
**Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Cirugía General de la Universidad de Costa Rica,
como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría
Académica/Doctorado Académico en Cirugía General**



Dr. Eduardo Flores Rivera
Cirujano General
Director de Tesis



Dr. José Murillo Rodríguez
Cirujano General
Asesor



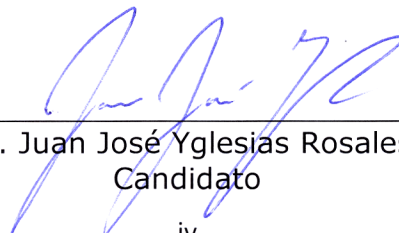
Dr. José Pablo Rivera Chavarría
Cirujano General
Asesor



Dra. Giovanna Mainieri Breedy
Cirujana General
Asesora



Dr. José Ayí Wong
Director
Programa de Posgrado en Cirugía General



Dr. Juan José Yglesias Rosales
Candidato

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	ii
AGRADECIMIENTOS	iii
HOJA DE APROBACIÓN	iv
TABLA DE CONTENIDO	v
RESUMEN	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	xii
INTRODUCCIÓN	1
JUSTIFICACIÓN	2
OBJETIVOS GENERALES	2
Objetivos Específicos	2
CÁNCER COLORRECTAL (CCR)	3
Epidemiología	3
Comportamiento biológico	7
Perfil genético	8
METÁSTASIS HEPÁTICAS (MCCR)	10
Epidemiología	10
Comportamiento biológico	11
Generalidades del manejo	13
FUNDAMENTOS DEL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO	15
MANEJO MÉDICO	19
Quimioterapia	19
Respuesta terapéutica.....	20
Efectos secundarios	22
Inmunoterapia	26
IMÁGENES PREOPERATORIAS	31

MANEJO QUIRÚRGICO.....	33
Formas de valorar la funcionalidad hepática	35
Acondicionamiento del remanente	39
Ultrasonido transoperatorio.....	42
Principios de la resección hepática	44
Márgenes de resección	48
Morbimortalidad postoperatoria	50
Trasplante hepático	52
ALTERNATIVAS DE ABLACIÓN	55
Ablación percutánea	55
Embolización arterial.....	57
Radioterapia estereotáctica.....	58
RESULTADOS ONCOLÓGICOS	60
MATERIALES Y METODOLOGÍA	61
RESULTADOS OBTENIDOS	63
DISCUSIÓN	78
CONCLUSIONES.....	86
RECOMENDACIONES.....	90
BIBLIOGRAFÍA	92

RESUMEN

Las metástasis hepáticas son una de las aristas de mayor importancia en el tratamiento del cáncer colorrectal. En las últimas décadas han cambiado muchos de los paradigmas de tratamiento que se habían planteado en el siglo pasado. Actualmente la ablación quirúrgica se considera el estándar de tratamiento de pacientes con metástasis hepáticas.

El objetivo de este trabajo es presentar las facetas del manejo multidisciplinario y su relevancia, considerado desde el punto de vista quirúrgico. Su desarrollo es con la intención de resaltar puntos focales que deben ser de conocimiento del especialista en Cirugía General para optimizar el tratamiento de estos pacientes con una visión holística.

Se acompaña de un estudio observacional, transversal y descriptivo de los pacientes del Hospital México durante el 2018. El estudio nombrado "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018" evalúa a un total de 38 pacientes discutidos a nivel de la sesión multidisciplinaria del hospital, y que se les documentó una neoplasia a nivel colorrectal con un estadio IV secundario a metástasis hepáticas. La valoración de estos pacientes permitió que a 12 se les ofreciera tratamiento con intención curativa.

A raíz de este estudio, se encontraron varias situaciones que se acoplan a las reportadas en la literatura internacional; principalmente las relacionadas a tasas de casos y los tratamientos brindados. Fue llamativo encontrar situaciones del sistema de atención de los pacientes oncológicos que podrían ameritar investigaciones posteriores para la optimización de los procesos.

La población del Hospital México que presenta metástasis hepáticas de primarios a nivel colorrectal es comparable con la población internacional. Sin embargo, su manejo con intención curativa, aunque es adecuado; se encuentra en desarrollo en este centro con áreas de crecimiento importantes.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribución relativa de los casos nuevos estimados de diagnóstico oncológico a nivel mundial para el año 2018, según el GLOBOCAN	3
Figura 2. Distribución relativa de las muertes estimadas de diagnóstico oncológico a nivel mundial para el año 2018, según el GLOBOCAN.....	4
Figura 3. Distribución relativa de los casos nuevos estimados de diagnóstico oncológico a nivel latinoamericano para el año 2018, según el GLOBOCAN.....	4
Figura 4. Distribución relativa de las muertes estimadas de diagnóstico oncológico a nivel latinoamericano para el año 2018, según el GLOBOCAN.....	5
Figura 5. Distribución relativa de los casos nuevos estimados de diagnóstico oncológico a nivel de Costa Rica para el año 2018, según el GLOBOCAN.....	5
Figura 6. Distribución relativa de las muertes estimadas de diagnóstico oncológico a nivel de Costa Rica para el año 2018, según el GLOBOCAN.....	6
Figura 7. Proporción de casos de MCCR que se consideraron resecables según las diferentes especialidades ($p < 0.001$).....	17
Figura 8. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de las exploraciones morfológicas para las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal	32
Figura 9. Modelo Child-Turcotte-Pugh.....	35
Figura 10. Algoritmo de selección de la población del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	62
Figura 11. Distribución del género de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	63
Figura 12. Distribución por provincia de procedencia de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	64

Figura 13. Distribución por ubicación del primario de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	64
Figura 14. Distribución del estadiaje de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	65
Figura 15. Distribución del género de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	66
Figura 16. Distribución por provincia de procedencia de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	66
Figura 17. Distribución por ubicación del primario de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018".	67
Figura 18. Distribución por presencia de MCCR de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	67
Figura 19. Distribución de género en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	68
Figura 20. Distribución por provincia de procedencia de pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	69
Figura 21. Distribución por ubicación del primario en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	69

Figura 22. Distribución de la histología de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	70
Figura 23. Distribución por año de diagnóstico de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	71
Figura 24. Distribución por estadio T de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	72
Figura 25. Distribución por estadio N de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	72
Figura 26. Distribución por estadio M de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	73
Figura 27. Distribución según la cronicidad de los MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	74
Figura 28. Distribución según la reseccabilidad del tumor primario en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	74
Figura 29. Distribución según la presencia de enfermedad extrahepática en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	75
Figura 30. Distribución según la administración de quimioterapia preoperatoria a los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	76

Figura 31. Distribución según la resecabilidad de las metástasis de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	77
Figura 32. Distribución según la técnica de resección de las metástasis hepáticas del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"	77
Figura 33. Distribución organizativa de la red noroeste del sistema de salud de la Caja Costarricense del Seguro Social.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS

CCR: cáncer colorrectal.

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinases.

EGF-R: Epidermal growth factor receptor.

K-RAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog.

N-RAS: neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog.

B-RAF: murine sarcoma viral (V-Raf) oncogene homolog B.

MCCR: metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

TNM: Tumor-Node-Metastasis.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ACE: antígeno carcinoembrionario.

5-FU: 5-fluorouracilo.

FOLFIRI: combinación de 5-FU, leucovorina e irinotecan.

FOLFOX: combinación de 5-FU, leucovorina y oxaliplatino.

FOLFOXIRI: combinación de 5-FU, leucovorina, oxaliplatino e irinotecan.

CASH: chemotherapy associated steatohepatitis.

NASH: non alcoholic steatohepatitis.

SOS: Síndrome de obstrucción sinusoidal.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

FDA: Food and Drug Administration.

ESMO: European Society for Medical Oncology.

ASCO: American Society of Clinical Oncology.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

CAPEOX: combinación de capecitabina con oxaliplatino.

TAC: tomografía axial computarizada.

RMN: resonancia magnética nuclear.

VFR: volumen funcional remanente.

FHP: falla hepática postoperatoria.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

CTP: Child-Turcotte-Pugh.

MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

RPP: resección con preservación de parénquima.

ALPPS: associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy.

ARE: ablación por radiofrecuencia.

INTRODUCCIÓN

En Costa Rica, el cáncer colorrectal ha surgido en los últimos años como un problema de salud reconocido públicamente. Durante el mes de agosto del año 2017, el tema fue objeto de múltiples noticieros nacionales gracias al I Simposio Internacional de Cáncer Gastrointestinal. En este se discutió el aumento de la incidencia global de 17,43 a 19,12 casos por 100.000 habitantes en el periodo comprendido entre los años 2003 y 2014, además, que la población más afectada se encuentra entre los 25 y los 50 años. (1) Para el año 2015, en Costa Rica se diagnosticaron 924 casos nuevos y se documentaron 426 muertes a causa de esta enfermedad. (2,3)

Secundario a la presencia del cáncer colorrectal, en la evolución natural de la enfermedad se estima que entre un 20 a 70% de los pacientes van a desarrollar metástasis hepáticas (4). Si no se les ofrece un tratamiento adecuado, estos pacientes tienen una expectativa de vida muy limitada. (5,6) Por ejemplo, la cirugía puede aumentar esta expectativa de forma significativa, (7) inclusive se han llegado a reportar pacientes como "curados". De manera reciente, se han ideado intervenciones de forma multidisciplinaria para la adecuada selección de los pacientes, de forma que se les ofrezca el mejor resultado posible.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorrectal es un importante problema de salud oncológico tanto a nivel nacional como mundial. De esta población de pacientes, aquellos con metástasis hepáticas requieren de una atención especial en cuanto a su tratamiento con intención curativa.

OBJETIVOS GENERALES

- Documentar la evidencia científica del tratamiento con intención curativa de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.
- Describir la población y el tratamiento con intención curativa de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado del Hospital México durante el año 2018.

Objetivos Específicos

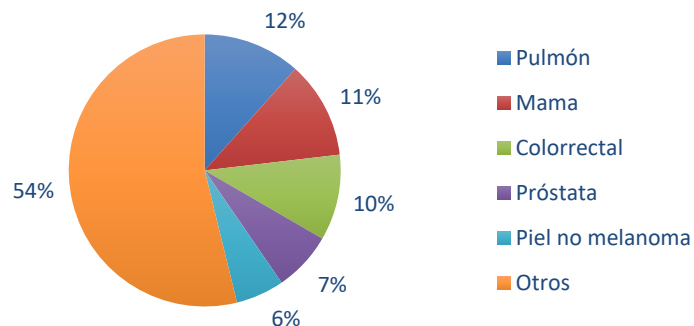
- Caracterizar la población estudiada por variables demográficas y diagnóstico.
- Describir el tratamiento con intención curativa de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado del Hospital México durante el año 2018.
- Contrastar la realidad del Hospital México con la evidencia internacional.
- Identificar puntos del proceso de tratamiento de los pacientes que se podrían reforzar o cambiar.

CÁNCER COLORRECTAL (CCR)

Epidemiología

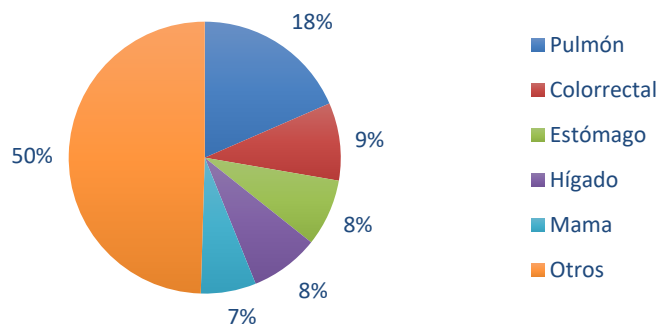
El cáncer colorrectal (CCR) es de las enfermedades oncológicas más prevalentes y una de las causas de muerte más frecuentes a nivel mundial. De acuerdo con los datos reportados por el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN), el cual es una entidad dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que se encarga del seguimiento epidemiológico de enfermedades oncológicas, para el año 2018 se estima que a nivel mundial el CCR es el tercer tipo de tumor con mayor incidencia (con un 10,2% de todos los casos), superado por pulmón (11,6%) y mama (11,6%) (Figura 1). Sin embargo, además es la segunda causa de muerte oncológica (9,2% de todos los casos), superado por el cáncer pulmón (18,4%) (Figura 2). (8)

Figura 1. Distribución relativa de los casos nuevos estimados de diagnóstico oncológico a nivel mundial para el año 2018, según el GLOBOCAN



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

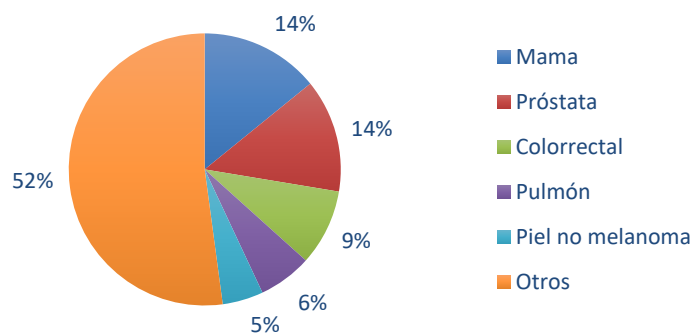
Figura 2. Distribución relativa de las muertes estimadas de diagnóstico oncológico a nivel mundial para el año 2018, según el GLOBOCAN



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

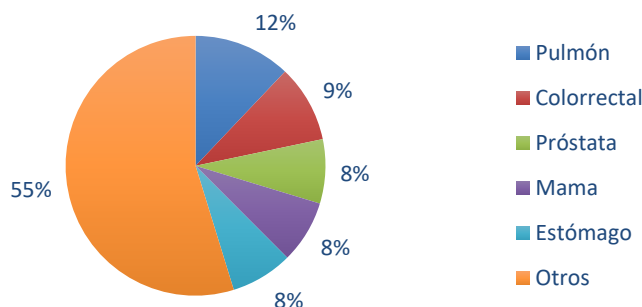
A nivel latinoamericano, podemos observar un comportamiento similar de la incidencia del CCR (9,1% de todos los casos), con la variante de que es superado por el cáncer de mama (14,1%) y de próstata (13,5%) (Figura 3). En cuanto a la mortalidad oncológica a nivel latinoamericano, se mantiene la tendencia internacional con el cáncer de pulmón en primer lugar (12,1% de todos los casos) y el CCR en segundo lugar (9,6%) (Figura 4). (8)

Figura 3. Distribución relativa de los casos nuevos estimados de diagnóstico oncológico a nivel latinoamericano para el año 2018, según el GLOBOCAN



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

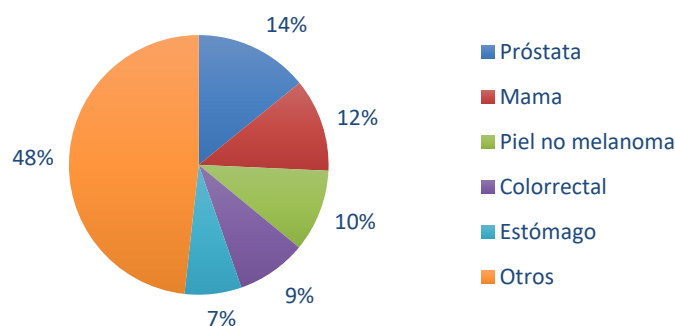
Figura 4. Distribución relativa de las muertes estimadas de diagnóstico oncológico a nivel latinoamericano para el año 2018, según el GLOBOCAN



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

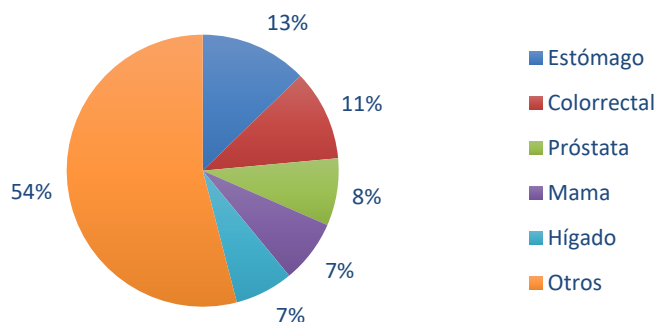
Finalmente, el estimado para el territorio de Costa Rica en cuanto a incidencia coloca al CCR en el cuarto lugar con un 8,7% de todos los casos (aproximadamente 1.128 casos nuevos), superado por el cáncer de próstata (14,1%), cáncer de mama (11,6%) y de piel no melanoma (10,3%) (Figura 5). En cuanto a la mortalidad nacional, se estima que la principal causa de muerte corresponde al cáncer gástrico (12,7% de todos los casos) y el CCR en segundo lugar con un 10,8% (aproximadamente 617 casos) (Figura 6). (8)

Figura 5. Distribución relativa de los casos nuevos estimados de diagnóstico oncológico a nivel de Costa Rica para el año 2018, según el GLOBOCAN



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

Figura 6. Distribución relativa de las muertes estimadas de diagnóstico oncológico a nivel de Costa Rica para el año 2018, según el GLOBOCAN



Fuente: Organización Mundial de la Salud. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN).

El Registro Nacional de Tumores, dependencia del Ministerio de Salud de Costa Rica, realizó su última actualización epidemiológica sobre la incidencia de tumores en el 2012 en el año 2015. En esta actualización, ubican el CCR como el cuarto tipo de tumores más frecuente en hombres (8,36 casos por cada 100.000 habitantes), además, por debajo de la cuarta causa de mortalidad en esta población (6,64 casos por cada 100.000 habitantes). En mujeres, se encuentra en el sexto puesto (9 casos por cada 100.000 habitantes) con una mortalidad en el tercer lugar (6,17 casos por cada 100.000 habitantes).(9) Ahora bien, aunque no es posible comparar adecuadamente estos datos con los ofrecidos por el GLOBOCAN, en ambas estadísticas el CCR comparte aproximadamente el cuarto lugar en incidencia, pero la mortalidad si tiene una diferencia significativa entre ambas fuentes.

Comportamiento biológico

Existen diversos estudios sobre la influencia de los tipos histológicos de CCR y su comportamiento. En términos de su naturaleza histológica, la mayoría de los tumores colorrectales se clasifican como adenocarcinomas. El comportamiento usual es de agresividad local con infiltración a estructuras cercanas. La diseminación regional por los ganglios linfáticos es usual y la enfermedad sistémica se manifiesta principalmente a nivel del hígado y los pulmones. El riesgo de enfermedad regional está determinado por la carga tumoral local y, a su vez, la presencia de adenopatías aumenta el riesgo de metástasis a distancia. (10)

En términos generales, la supervivencia promedio ha mejorado con los avances de la medicina de las últimas dos décadas, y actualmente supera los 30 meses.(11) Se estima que entre un 20-34% de los pacientes manifiestan metástasis al momento del diagnóstico, y un 30% adicional de los que fueron tratados con intención curativa van a desarrollar lesiones metastásicas. (10,12) El sitio de metástasis más común es el hígado y, una vez que se han desarrollado estas lesiones, la supervivencia a 5 años cae de un 64,3% a un 11,7%. (11)

Se sabe que el adenocarcinoma mucinoso es una entidad clínica diferente del adenocarcinoma común, con una representación de un 10-15 % del total de los casos y con un peor pronóstico.(13-15) En un estudio llevado a cabo por Huguenin en el 2014, de 5817 casos sobre el comportamiento tumoral según las estirpes histológicas, se observó un 84,9% de casos de adenocarcinoma (AC), un 12,9% de adenocarcinoma mucinoso (AM) y 1,2% de carcinoma con células

en anillo de sello (CAS). Se describe una tendencia de metástasis en 28,9% de los pacientes, con una distribución de 27,6% en AC, 33,9% en AM y 61,2% en CAS ($P < 0,0001$). Además, se vio que los tumores AM (58,6%) y CAS (70,7%) tenían una mayor tendencia a metástasis a más de un sitio anatómico en comparación con el AC (49,9%).(12)

Las metástasis hepáticas son más comunes en los AC (70,3%) y en los AM (52,2%), en comparación con los CAS (31,7%) ($P < 0,0001$). Las metástasis pulmonares se presentaron en un tercio de todos los casos, independiente de la estirpe del primario. La carcinomatosis peritoneal fue más frecuente en los AM (48,2%) y los CAS (51,2%) en comparación a los AC (20,1%). En cuanto a la ubicación tumoral, no se encontró mayor diferencia entre las metástasis hepáticas en tumores colónicos (69,6%) o rectales (67,4%). Los tumores colónicos tuvieron mayor frecuencia de metástasis intraabdominales: peritoneales (28,8% vs 16,1%, $P < 0,0001$), omentales (9,1% vs 2,9%, $P < 0,0001$) y ováricas (3,2% vs 1,1%, $P = 0,019$). En cambio, los tumores rectales poseen una mayor tendencia a metástasis extraabdominales en comparación a otros tipos de tumor: pulmón 84,0% vs 30,7%, $P < 0,0001$) y cerebro (5,0% vs 2,6%, $P = 0,14$). (12)

Perfil genético

El CCR se relaciona a alteraciones genéticas que afectan oncogenes, genes supresores y otros mecanismos que se pueden dar de forma esporádica o espontánea. Se reporta que hasta un 70% de todos los casos de CCR son

esporádicos y surgen como resultado de la progresión clásica de adenoma a adenocarcinoma. El perfil de estos tumores —en cuanto a marcadores genéticos específicos— permite determinar el esquema terapéutico a seguir y su pronóstico. (11)

La familia de genes RAS codifican proteínas de señalización intracelular que intervienen en la proliferación y diferenciación celular, en particular la cascada MAPK (“mitogen activated protein kinase”) que responde al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R). Las mutaciones RAS hacen que las células tumorales se vuelvan resistentes a terapias que afectan la superficie celular. Dentro de esta familia, el K-RAS (“Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog”) corresponde al cromosoma 12 y es el más comúnmente alterado, presentándose en un 37-40% de los CCR. Alternativamente, otro gen de esta familia que se ha visto implicado en el CCR es el NRAS (“neuroblastoma rat sarcoma viral oncogene homolog”) del cromosoma 1. (11)

Las proteínas del gen B-RAF (“murine sarcoma viral (V-Raf) oncogene homolog B”) son parte de la misma cascada de señalización MAPK. Su mutación V600E en el cromosoma 7 ocurre en un 8-12% de los CCR metastásicos, prácticamente siempre en casos sin mutaciones del RAS (estado salvaje o wild-type) y, además, se considera un factor de mal pronóstico ya que disminuye la supervivencia promedio de 34,7 a 10,4 meses. (11)

METÁSTASIS HEPÁTICAS (MCCR)

Epidemiología

Como se mencionó previamente, el hígado es el sitio metastásico más común del cáncer colorrectal, documentándose hasta en un 20-70% de los pacientes, lo cual contrasta con la metástasis en pulmón que ocurre en un 10-20% de los pacientes. (4) A nivel nacional los reportes, publicaciones o estadísticas sobre la incidencia o el comportamiento de los MCCR son prácticamente inexistentes. De momento, únicamente se cuenta con la publicación de Quesada en el 2017 (16) en la que reportan una casuística de 51 casos de MCCR que fueron de manejo quirúrgico del año 2009 al 2014, con una población de 170 pacientes con lesiones hepáticas metastásicas de múltiples primarios que se manejaron en el Centro Nacional de Cirugía Hepatobiliar. Cabe resaltar que este estudio fue sobre el impacto de la terapia sistémica sobre la supervivencia de los pacientes, y no un estudio sobre incidencia y prevalencia.

Cerca de un 25% de los MCCR se presentan de forma sincrónica (menos de un año después del diagnóstico del primario) y hasta un 50% las desarrollan de forma metacrónica.(17-21) Congruente con el comportamiento general del carcinoma colorrectal, la probabilidad de metástasis hepáticas se asocia principalmente a la carga tumoral, pero correlaciona mejor con la enfermedad regional y la invasión linfovascular histológica. Este comportamiento se explica por el efecto de la circulación portal.(22)

Comportamiento biológico

En general, la historia natural de la enfermedad de lesiones hepáticas que no son resecaadas es de una supervivencia promedio de 19 meses con lesiones únicas y, en general, la supervivencia a los 5 años es inusual.(5,6) En los primeros estudios sobre el tema, la supervivencia promedio rara vez superaba los nueve meses, pero a la mayoría de los pacientes se les detectaba de forma tardía mediante métodos diagnósticos que actualmente se considerarían desactualizados y, además, estos no recibían quimioterapia. (4) Los principales factores determinantes de la supervivencia se consideraban el volumen tumoral hepático, la presencia de enfermedad extrahepática, la presencia de enfermedad regional, los niveles de antígeno carcinoembrionario y la edad de los pacientes. Dependiendo de la presencia de estos criterios, el rango de supervivencia variaba de 4 a 21 meses. (23)

A pesar de que estos pacientes se clasifican como un estadio IV en el sistema TNM de la AJCC, en la actualidad se ha visto que existe una importante heterogeneidad de supervivencia observada en la historia natural de la enfermedad, por lo tanto, es necesario subclasificar esta población según los factores pronósticos. (24) Hay que advertir que la mayoría de los sistemas de clasificación y pronóstico publicados se desarrollaron previo a la implementación de la neoadyuvancia con quimioterapia sistémica, por lo que no consideran esta variable. (24)

El estadiaje locorregional del tumor primario es útil en el pronóstico del paciente ya que se correlaciona con el riesgo de recurrencia postoperatoria, en cambio, el grado histológico no es un factor determinante en la supervivencia de pacientes metastásicos. (24) La presentación sincrónica de las metástasis colorrectales se asocia a un mal pronóstico, ya que la supervivencia promedio es de 5-10 meses, sin sobrevivientes a un plazo de 3 años. (25) En la actualidad, solo un 20% de los pacientes con estas características son potencialmente resecables, principalmente por la presencia de enfermedad extrahepática concomitante. (24)

La edad no ha sido identificada como un factor pronóstico de importancia en la supervivencia a largo plazo.(26–28) En cuanto a la presencia de metástasis pulmonares concomitantes, independientemente de su resecabilidad (29,30), actualmente se considera que no representan una contraindicación para la resecabilidad hepática ya que usualmente no desarrollan falla respiratoria.(24) La presencia de metástasis a nivel portal también se asocia a un mal pronóstico, encontrándose en un 3 a 30% de los pacientes (31) con una recurrencia casi del 100%.(32)

El ACE (antígeno carcinoembrionario) elevado es un factor de mal pronóstico para recurrencia temprana (33), especialmente su comportamiento en relación con la aplicación de neoadyuvancia. Si mediante la terapia sistémica ocurre un descenso adecuado del ACE, esto se considera un factor pronóstico favorable

en contraste a cuando continúa elevándose, lo que sugiere una enfermedad no controlable y, por lo tanto, no candidato a manejo quirúrgico.(34)

Generalidades del manejo

Las MCCR son la segunda causa más común de muertes relacionadas al cáncer. La historia natural estima una supervivencia promedio de 8 meses. (35) Previamente, la enfermedad extrahepática se consideraba una contraindicación para el manejo quirúrgico de las MCCR, pero en la actualidad hay grupos de pacientes en los que se ha observado una supervivencia aceptable al ser manejados de esta forma. Estos grupos se definen según el sitio metastásico de la enfermedad extrahepática, en particular, los pacientes con enfermedad pulmonar tienen una evolución favorable, más no así los pacientes con enfermedad multiorgánica o con enfermedad peritoneal o retroperitoneal. A pesar de que la supervivencia a 5 años de los pacientes con MCCR y enfermedad extrahepática es menor que la de los pacientes que padecen MCCR exclusivamente, la supervivencia sigue siendo mejor que aquella de pacientes con quimioterapia como monoterapia (19-38% contra <5%). (11)

Actualmente, la resección es el único tratamiento con potencial curativo, con series modernas reportando una supervivencia a 5 años de 35 a 58%. (7) La resección se ha convertido en el estándar de tratamiento cuando es realizada en centros de alto volumen y equipos quirúrgicos especializados.(36,37) Por ejemplo, las metástasis colorrectales se pueden resear con intención curativa

con expectativas de supervivencia a 5 años de un 35-58%, con una morbilidad menor a un 30% y una mortalidad de menos de 3%.(11) Hoy en día, con el cambio del paradigma del tratamiento de las neoplasias hepáticas, la principal limitante del tratamiento es la preservación de un adecuado volumen remanente funcional.(11,38) Al combinar la cirugía con tratamientos sistémicos, se ha alcanzado una supervivencia a 5 años de casi un 60%.(39-41)

FUNDAMENTOS DEL MANEJO MULTIDISCIPLINARIO

El cáncer es una enfermedad con necesidades complejas, por lo que su tratamiento no debería llevarse a cabo desde una sola especialidad o disciplina. (35) En el tratamiento moderno de los pacientes con MCCR, los mejores resultados a largo plazo se obtienen mediante un manejo multidisciplinario y de un margen de resección negativo.(7) Una de las principales limitantes en el tratamiento de estos pacientes es la adecuada selección de candidatos a resección, lo cual es frecuentemente subestimado y resulta en que la mayoría de los pacientes nunca son referidos a un cirujano hepatobiliopancreático. Entre las características de los pacientes que condicionan su selección se encuentran: edad avanzada, alta carga tumoral y mala condición funcional. (35)

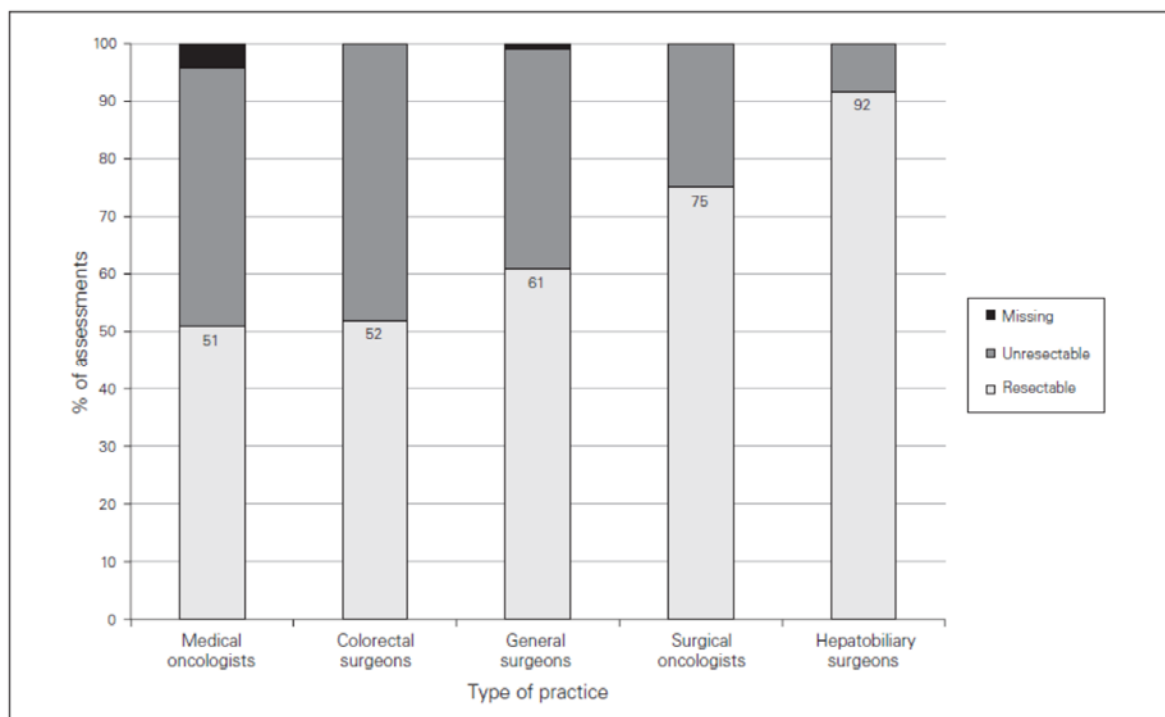
Los equipos multidisciplinarios colorrectales deberían contar con la posibilidad de consultar con un equipo hepatobiliar especializado para poder manejar las MCCR, el cual se recomienda que esté conformado de al menos dos cirujanos hepatobiliopancreáticos altamente entrenados, además, debería contar con oncólogos, radiólogos diagnósticos e intervencionistas, histopatólogos y enfermeros clínicos entre otras disciplinas con conocimiento en el área. El grupo debe velar por identificar los pacientes quirúrgicos o potencialmente quirúrgicos, ya que el manejo quirúrgico tiene utilidad demostrada en varias fases del tratamiento. (35)

A la hora de tomar decisiones de tratamiento, hay que tener en consideración que la enfermedad colorrectal metastásica es equivalente a enfermedad

sistémica, y que muchos pacientes desarrollan complicaciones postoperatorias por las que nunca reciben quimioterapia. Si a estos pacientes no se les brinda tratamiento sistémico, su expectativa de supervivencia se ve limitada. (24) Para determinar la resecabilidad, usualmente se siguen los criterios de la Asociación Americana de Cirugía Hepatobiliopancreática (AHPBA, por sus siglas en inglés), no obstante, estos criterios no están realmente estandarizados y se encuentran constantemente en revisión, por lo que en la práctica se relacionan directamente a la experiencia del cirujano y del equipo multidisciplinario. (35)

Como ya se mencionó, la piedra angular del tratamiento es el manejo quirúrgico, el cual depende en la valoración precisa y adecuada de resecabilidad. En un estudio canadiense conducido por Aubin en el 2018, se valoraron los criterios de 64 médicos (cirujanos generales, coloproctólogos, oncólogos quirúrgicos, oncólogos médicos y cirujanos hepatobiliares) (Figura 7). Los factores más comúnmente tomados en cuenta para determinar la resecabilidad fueron: capacidad de tratar todas las lesiones (90%), intervalo libre de enfermedad (64%), ausencia de enfermedad extrahepática (48%) y la ausencia de invasión vascular (34%). Los factores de riesgo más clásicos (tamaño tumoral, distribución bilateral y margen menor de 1 cm) no se reportaron de forma frecuente como contraindicaciones de la intervención. Los cirujanos hepatobiliares consideraron las lesiones quirúrgicas en 92% de los casos, comparado con un 57% de los otros especialistas ($p < 0,001$). (42)

Figura 7. Proporción de casos de MCCR que se consideraron resecables según las diferentes especialidades ($p < 0.001$)



Fuente: Aubin, JM. et al. 2018

La falta de acuerdo sobre resecabilidad ha sido reportada previamente, tanto entre especialistas como entre los cirujanos hepatobiliares. A pesar de esto, se ha visto que las tasas de resecabilidad en los cirujanos hepatobiliares son más altas, ya que restringen sus decisiones a criterios técnicos. También, se ha propuesto que la variabilidad de la resecabilidad podría deberse a la falta de información de las indicaciones y contraindicaciones técnicas y modernas. Por lo tanto, como el tratamiento depende de un adecuado entendimiento de la anatomía y la técnica quirúrgica, se ha propuesto que el médico tratante principal

de estos pacientes sea un cirujano experimentado en hígado. Uno de los datos más conflictivos del estudio fue la alta proporción de pacientes que no fueron referidos a cirujanos hepatobiliares, al considerar que todos los casos propuestos en efecto se les pudo realizar una metastasectomía con R0. (42)

En la publicación de Norén del 2018 nuevamente recalcan la importancia del manejo multidisciplinario con cirujanos hepatobiliopancreáticos presentes. En este estudio se señala que en Suecia hasta un 65,6% de los pacientes con MCCR no eran referidos para evaluar su resecabilidad, limitando esta oportunidad de tratamiento. Los pacientes que se atendieron en centros universitarios tuvieron una mayor oportunidad de ser valorados por un cirujano especializado en comparación a quienes fueron valorados en hospitales periféricos (19% vs 14%, $p < 0.0001$). También, describieron que los pacientes jóvenes eran referidos con mayor frecuencia (24% vs 12%, $p < 0.0001$). En ninguno de los subgrupos de población se evidenció una tasa de referencia mayor al 25%, por lo que la indicación de referencia en sí se propone como un problema, y demuestra que la determinación de resecabilidad no es equitativa para todos los pacientes con MCCR. (43)

MANEJO MÉDICO

Quimioterapia

El agente quimioterapéutico más utilizado en carcinoma colorrectal metastásico es el 5-fluorouracilo (5-FU). En las décadas de 1980 y 1990 se demostró que su asociación con leucovorina (LV) aumenta la efectividad del tratamiento, con respuestas tumorales de un 30% y una supervivencia promedio de 12 meses.(44-47) A principios de la década del 2000, se observó que los protocolos con irinotecan (FOLFIRI) (48,49) y con oxaliplatino (FOLFOX) (50,51) en su asociación al 5-FU/LV aumentaban la supervivencia libre de enfermedad, la respuesta tumoral y la supervivencia general. Estos protocolos se han vuelto el estándar de primera línea de tratamiento para carcinoma colorrectal metastásico, con una efectividad comparable entre ellos.(52,53) Según el comportamiento oncológico, se ha demostrado que en pacientes con metástasis colorrectales existe la presencia de enfermedad microscópica oculta, la cual permanece en el paciente a pesar de las resecciones más exhaustivas. (24)

En un 12.5-32.5% de los casos, la quimioterapia preoperatoria facilita la resección en pacientes inicialmente considerados irresecables. (11) En 1996, Bismuth y sus colegas reportan por primera vez la conversión de condición irresecable a resecable de lesiones metastásicas en 16% de los pacientes mediante el protocolo FOLFOX. Además, a largo plazo, la evolución de los pacientes era comparable con pacientes que eran inicialmente resecables. Desde entonces, se

ha validado la conversión en múltiples estudios con un rango de 3-41%. (34,54-60) Los mejores tiempos de supervivencia los obtienen los pacientes que reciben tanto la terapia sistémica como la intervención quirúrgica. (24)

La neoadyuvancia también detecta pacientes que progresan rápidamente y no se benefician de la cirugía, es decir, que tiene un valor como factor pronóstico.(24) La progresión tumoral durante la aplicación de neoadyuvancia se correlaciona con una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de menos de un 3%, en comparación a los que presentaron una adecuada respuesta con una supervivencia de 20%.(34) Factores asociados a malos resultados a largo plazo incluyen: tumores de gran tamaño, más de 3 tumores, ACE preoperatorio elevado y adenopatías periportales o celiacas.(34)

Respuesta terapéutica

La respuesta patológica mayor a un 50% posterior a la neoadyuvancia es el mayor predictor de supervivencia a largo plazo después de una resección. En pacientes con una respuesta patológica completa, la supervivencia a 5 años se aproxima al 75%. Inclusive, cuando se realizan estudios de múltiples variables, el resto de variables pierden valor pronóstico en comparación con la respuesta patológica y el margen de resección.(61) Dado que la respuesta patológica usualmente se detecta de forma postoperatoria, esta pierde su valor pronóstico en el periodo preoperatorio. Se han propuesto criterios tomográficos (reducción tumoral, definición del borde y concentración del contraste) como criterios de

respuesta tumoral (62), además, se han correlacionado con la respuesta histológica y los resultados a largo plazo.(63) En los pacientes que se logra una resección completa, la supervivencia promedio es de 30-60 meses. (24)

La respuesta radiológica completa —la desaparición completa en estudios tomográficos posterior a la neoadyuvancia— ocurre en aproximadamente un 6-9% de los pacientes.(64–66) Sin embargo, con la utilización de ciclos cortos de quimioterapia, la desaparición completa de una lesión de forma que no se pueda identificar al momento de la cirugía es infrecuente. Múltiples estudios han identificado que las lesiones que desaparecen durante la quimioterapia muy rara vez presentan una verdadera respuesta patológica completa.(64–67) Lo más probable es que los cambios histológicos inducidos por la quimioterapia hacen que las lesiones no se puedan identificar, por lo que se recomienda la realización de una resonancia magnética en estos pacientes con el fin de descartar lesiones.(38)

Aun en lesiones no identificables por resonancia, la mayoría de las lesiones se pueden identificar mediante palpación o sonografía transoperatoria. En caso contrario, las resecciones por territorios vasculares pueden solventar la situación. No se recomienda realizar hepatectomías mayores a ciegas para lesiones pequeñas y profundas en el parénquima que han desaparecido, en cambio, es mejor dar un seguimiento estricto a estos pacientes para la detección temprana de una recurrencia que se pueda manejar mediante radioablación.(24) Cuando existen lesiones profundas que son pequeñas y se tiene la expectativa de un

ciclo largo de quimioterapia, la colocación preoperatoria de un marcador permite localizarlas posteriormente.(68)

Efectos secundarios

Debido a que está asociada a un aumento de la supervivencia libre de progresión a 3 años (35,4% vs 28,1%, $P=0.058$), el uso de la terapia dual (quimioterapia más cirugía) se encuentra justificada. Con la utilización de la quimioterapia preoperatoria, se ha empezado a demostrar los efectos de esta, entre ellos, esteatosis leve a esteatohepatitis e, inclusive, obstrucción sinusoidal. No todos los pacientes que se exponen a quimioterapia desarrollan lesión hepática, pero hay muy pocos factores de riesgo que lo predigan. (69)

Los reportes de autopsia sugieren que entre 6-11% de la población general presenta esteatosis hepática. Tradicionalmente, este hallazgo se ha asociado al consumo de alcohol, sin embargo, la variante no alcohólica tiene una prevalencia creciente. Behrns fue el primero en valorar la relación de la esteatosis con los resultados de hepatectomías mayores por MCCR, encontrando una mayor morbimortalidad directamente proporcional al grado de esteatosis. Belghiti y McCormack demostraron una mayor tasa de complicaciones mayores en pacientes con esteatosis (22-27%) en comparación con pacientes con hígados normales (5-8%). Ninguno de estos estudios describió una diferencia significativa en la mortalidad perioperatoria. En un estudio posterior, la esteatosis se identificó como un factor de riesgo independiente para complicaciones postquirúrgicas

en el análisis de variables múltiples ($P < 0.01$). En particular, se relaciona con mayores complicaciones infecciosas (43% vs 14%, $P < 0.01$). Gómez confirma estos hallazgos, asociando la esteatosis con una mayor tasa de infecciones, estancias en cuidados intensivos e insuficiencia hepática. (69)

El mecanismo de inducción de la esteatosis por quimioterapia (CASH, en inglés) se considera secundario a las especies reactivas de oxígeno, cuya intención es la apoptosis tumoral. Alteraciones metabólicas como la obesidad, la diabetes y las dislipidemias se han asociado a la esteatosis no alcohólica (NASH, en inglés) y, por lo tanto, aumentan el riesgo de la CASH. Varios reportes han demostrado que el uso de 5-FU se asocia a una esteatosis hepática en 40-47% de los pacientes (en algunos casos reversible). La evolución de la quimioterapia introdujo el oxaliplatino y el irinotecan en combinación al 5-FU, lo que aumentó los perfiles de toxicidad. Inicialmente, Fernández demostró que las terapias combinadas se asociaban a una mayor esteatohepatitis, pero luego Vauthey evidenció que tenían perfiles independientes. (59)

El grupo del Centro Oncológico MD Anderson ha demostrado que los pacientes con síndrome metabólico y algún grado preexistente de esteatosis son los que se encuentran en mayor riesgo de esteatohepatitis. (70) Puntualmente, Brouquet demostró que un índice de masa corporal (IMC) mayor a 27 y la hiperglicemia eran factores de riesgo independiente para las complicaciones post-quimioterapia. (69) Basándose en publicaciones de trasplante hepático, se ha

postulado que cada porcentaje de esteatosis hepática reduce la masa funcional del hígado en un 1%. (35)

En general, está descrito que el irinotecan se relaciona con la esteatohepatitis, mientras que los platinos con la obstrucción sinusoidal ($P=0.001$), lo cual fue confirmado por Rubbia-Brandt. (69) El irinotecan también se asocia a esteatosis hepática.(40,71,72) La esteatohepatitis tiene una relación causal con las complicaciones menos caracterizadas; por ejemplo, Vauthey evidenció que la esteatohepatitis inducida por irinotecan aumentó la mortalidad a 90 días después de una hepatectomía mayor (14,7% vs 1,4%, $P=0.001$) y el riesgo de muerte por falla hepática (6% vs 1%, $P=0.01$). (69)

El síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS, también conocido como hígado azul o "blue liver") se caracteriza por el edema de los hepatocitos centrales, disección de los cordones celulares y la oclusión fibrótica de los sinusoides, lo que ocasiona que se congestionen los eritrocitos.(69) En particular, el oxaliplatino se asocia con este espectro de lesiones vasculares.(73,74) El Hospital Paul Brousse (Paris) fue el primer centro en asociar el oxaliplatino con cambios histológicos y complicaciones específicas en la cirugía, mas, la mortalidad de los pacientes no se vio afectada. La lesión vascular correlacionó con sangrados y necesidad de hemoderivados.(24) Ribeiro reportó una menor incidencia de SOS en pacientes en los que se aplica la terapia de oxaliplatino con bevacizumab, y señala el anticuerpo contra el factor de crecimiento vascular endotelial. La incidencia de cualquier tipo de dilatación sinusoidal se vio reducida a la mitad con

el uso de bevacizumab (27% vs 54%), lo cual ha sido corroborado por otras investigaciones. (69)

La peliosis hepática es una condición benigna del hígado que se caracteriza por la presencia de lesiones quísticas llenas de sangre intraparenquimatosas. Es reportada por primera vez por Wagner en Alemania en 1861, y nombrada por Schoenlank en 1916. La primera vez que se describe en publicaciones en inglés fue en 1950 por Zak. Su aparición se ha asociado a múltiples causas: cáncer, inmunosupresión, infecciones y fármacos, entre otros. Recientemente, se ha descrito su manifestación como parte del SOS secundario a platinos en pacientes en quimioterapia. (75)

Usualmente, la peliosis es una entidad difícil de reconocer y su diagnóstico es un reto por la poca especificidad de sus hallazgos radiológicos. La presentación es igualmente variable, desde un hallazgo incidental hasta colestasis, hipertensión portal, falla hepática o ruptura espontánea. Comúnmente, la lesión se autolimita posterior a la suspensión del agente causal. El diagnóstico definitivo es histológico, sin embargo, se contraindican las biopsias por punción dado los resultados trágicos asociados. Al utilizarse imágenes, las lesiones se pueden confundir con adenomas, abscesos, hiperplasia nodular focal, hemangiomas o nuevas lesiones metastásicas. Dada su reciente y poco descrita correlación con agentes quimioterapéuticos, es importante que la peliosis hepática se considere dentro de los diagnósticos diferenciales, ya que puede afectar de forma importante el pronóstico y el tratamiento de los pacientes con MCCR. (75)

Además de los hallazgos propios de cada tipo de agente quimioterapéutico, se ha descrito una relación de la temporalidad de estos con distintas complicaciones. La evidencia sugiere que la resección a corto plazo de haber suspendido el tratamiento sistémico disminuye la funcionalidad del remanente. Welsh encontró que hay una mayor cantidad de complicaciones sépticas (2,4% vs 0%) y respiratorias (10,3% vs 5,3) con solo el uso de quimioterapia preoperatoria ($P < 0.003$). A su vez, la tasa de complicaciones generales de un 11% disminuyó a la mitad cuando se esperaban entre 5 y 9 semanas después de la quimioterapia en comparación a menos de 5 semanas. También, el riesgo se reducía a 2,5% con un intervalo de 9-12 semanas ($P = 0.009$). (69)

El tiempo de exposición o número de ciclos también resulta de importancia. Karoui halló una mayor tendencia de complicaciones posterior al uso de quimioterapia, sin embargo, también la correlacionó con el número de ciclos. En pacientes que recibían 6 o más ciclos, se apreció una mayor tasa de complicaciones (54% vs 19%, $P = 0.047$) que en pacientes con menos de 6 ciclos. Inclusive, se describió falla hepática aguda postoperatoria en pacientes que recibieron más de 10 ciclos. (69)

Inmunoterapia

En la actualidad, existen 13 fármacos aprobados para el tratamiento sistémico del CCR metastásico. Las fluoropirimidinas en combinación con oxaliplatino o irinotecan son la base fundamental del tratamiento del CCR estadio IV. La

terapia inmunológica utiliza anticuerpos específicos o inhibidores enzimáticos para atacar el tumor, y se estima que hasta un 70% de los pacientes con MCCR reciben un inhibidor del VEGF o del EGFR durante el tratamiento. (76) El Bevacizumab es aprobado por la FDA por primera vez en el 2004, luego de que el estudio AVF2107 demostrara su beneficio terapéutico. (77) En particular, el Bevacizumab y el Aflibercept actúan en contra del receptor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), interviniendo en contra de la angiogénesis tumoral. (11) El establecimiento de un aporte sanguíneo (angiogénesis) es crítico para el crecimiento y progresión tumoral, lo cual es evidenciado por el aumento de la densidad vascular de las neoplasias.

El uso de bevacizumab aumenta la supervivencia, con una reducción en el riesgo de muerte de un 34% ($p \leq 0,0001$), aumenta la supervivencia libre de enfermedad (6.2 meses vs 10.6 meses, $p < 0,0001$), la tasa de respuestas (34.8% vs 44.8%, $p = 0,0036$) y la duración de la respuesta (7.1 meses vs 10.4 meses, $p = 0,0014$). El beneficio terapéutico de su inclusión se ha demostrado previamente en la primera línea de tratamiento, tanto desde un punto de vista clínico como estadístico. Las principales complicaciones asociadas incluyen la perforación gastrointestinal, los eventos tromboembólicos arteriales y problemas de cicatrización. (78) En la actualidad, no hay biomarcadores que predigan la respuesta a tratamiento del Bevacizumab. (76)

El Cetuximab y el Panitumumab son anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), por lo que su efecto ocurre

a nivel de la cascada de señalización MAPK. Debido a esta característica, estos medicamentos han demostrado ser útiles en conjunto con la quimioterapia de primera línea para pacientes con tumores sin mutaciones de los genes RAS o BRAF, ya que, como se mencionó previamente, estas mutaciones tienen una activación persistente de la cascada de señalización a nivel intracelular, la cual no se ve afectada por los estímulos superficiales. (11) En la actualidad, tanto la asociación europea ESMO como las americanas ASCO y NCCN recomiendan establecer el perfil genético previo (RAS y BRAF) previo al inicio de las terapias de primera línea.(79)

El Cetuximab se aprueba en el 2004 por la FDA gracias a dos estudios clave: el CRYSTAL (FOLFIRI) y el OPUS (FOLFOX). En el estudio CRYSTAL, el uso del medicamento implicó una mejor respuesta terapéutica (57,3% vs 39,7%, $p < 0.001$), mayor supervivencia libre de enfermedad (9,9 vs 8,4 meses, $p = 0.0012$) y supervivencia general (23,5 vs 20 meses, $p = 0.0093$). El estudio OPUS también demostró una mejor tasa de respuesta (57% vs 34%, $p = 0.0027$) y mayor supervivencia libre de enfermedad (8,3 vs 7,2 meses), no obstante, no hubo mejoría en la supervivencia global.

Los estudios COIN y NORDIC VII demostraron que la combinación de Cetuximab con los protocolos CAPEOX o FLOX son poco efectivos, por lo que no se recomienda su combinación.(77) Al ser comparados en pacientes sin mutaciones del gen RAS, el estudio FIRE-3 demostró la superioridad del Cetuximab sobre el Bevacizumab en cuanto a supervivencia global. (76)

El Panitumumab se aprueba por la FDA en el 2006, apoyado por el estudio PRIME. (77) El estudio de Douillard encontró un beneficio del uso de Panitumumab en cuanto a supervivencia libre de enfermedad (10,0 vs 8,6 meses, $p=0.01$), con una tendencia de mejoría de la supervivencia global (23,9 vs 19,7 meses, $p=0.17$) y respuesta objetiva (57% vs 48%) en pacientes sin mutaciones del RAS. El uso de panitumumab en pacientes con mutaciones se asoció a peores resultados oncológicos. (76)

El estudio VOLFI (presentado en la Conferencia Oncológica Europea del 2017) mostró que existían mejores respuestas terapéuticas y mayor tendencia a la resección hepática de pacientes con MCCR con el uso de Panitumumab. El estudio PEAK comparó al panitumumab con el Bevacizumab, sin encontrar grandes diferencias en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, pero si una supervivencia global significativamente mayor (34,2 vs 24,3 meses) con el uso de Panitumumab. El estudio PACCE demostró que la combinación de Bevacizumab con Panitumumab resultó en peores resultados en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. (76)

Un metaanálisis de estos estudios (COIN, PRIME, OPUS y CRYSTAL) demostró que la terapia biológica para el EGFR mejora de forma significativa la supervivencia libre de enfermedad ($p<0.0001$) y las tasas de resección ($p<0.001$), con una tendencia a una mayor supervivencia global ($p=0.07$). Debido a que las mutaciones del gen RAS limitan el beneficio de estas terapias, se refuerza la aceptación de la determinación del perfil genético con CCR estadio

IV como un estándar de tratamiento. (80) Se ha observado que la ubicación del primario afecta el pronóstico de los pacientes con MCCR y la respuesta a tratamientos biológicos. Además, se ha demostrado el beneficio de tumores del colon izquierdo con terapias del EGFR, mas estas son menos efectivas en tumores del colon derecho. Según recomendaciones recientes de la NCCN, esta interacción —la cual fue observada en tumores libres de mutaciones del gen RAS— se debe tomar en cuenta a la hora de establecer el tratamiento de primera línea. (79)

Los inhibidores de chequeo inmunológico, en particular en Nivolumab y Pembrolizumab, han evidenciado actividad en un subgrupo de pacientes con alta inestabilidad microsatelital, con tasas de respuesta de 31-40% y mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global. No se logró demostrar actividad en ausencia de inestabilidad microsatelital. En la actualidad, la FDA recomienda estos medicamentos en pacientes con CCR avanzado como parte de un tercera o superior línea de tratamiento, mientras se realizan estudios para su incorporación en líneas más tempranas. (76)

IMÁGENES PREOPERATORIAS

Previo al desarrollo de los estudios radiológicos modernos, la laparoscopia de estadiaje tenía un valor importante en el manejo de las MCCR, especialmente en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico.(81–83) Hoy en día, la laparoscopia diagnóstica de estadiaje tiene pocas indicaciones, en concreto, para pacientes en riesgo de no ser resecables o con sospecha de enfermedad extrahepática.(84) La sonografía transabdominal tiene una utilidad preoperatoria muy limitada en comparación con estudios tomográficos y de resonancia magnética. La tomografía se ha vuelto una herramienta indispensable en el estudio de estadiaje de los pacientes con tumores colorrectales. Múltiples estudios han propuesto que la resonancia magnética tiene mejor identificación y caracterización de las metástasis colorrectales, no obstante, se ha visto que estos estudios incluían técnicas tomográficas inadecuadas y desactualizadas.(85,86)

Actualmente, tanto la tomografía como la resonancia son el método de elección para el estudio locorregional de los tumores hepáticos, mas, es necesario que el radiólogo se familiarice con los abordajes quirúrgicos para interpretar y reportar adecuadamente los estudios de imágenes preoperatorios y postoperatorios. (87) Es importante que se reporte el número, el tamaño, la ubicación y la relación con las principales estructuras vasculares de cada lesión en el parénquima. En cuanto a la ubicación, es esencial utilizar el sistema de nomenclatura de los segmentos hepáticos descrito por Coinaud en 1957 para una precisa caracterización y planeamiento quirúrgico. Debido a que la invasión portal

constituye una contraindicación para el manejo quirúrgico, siempre se debe reportar la permeabilidad de la vena porta. De igual forma, se deben documentar signos de hipertensión portal como esplenomegalia, varices esplácnicas y ascitis, debido al riesgo asociado de coagulopatía perioperatoria. (87)

La resonancia magnética tiene su mayor utilidad en el estudio de lesiones hepáticas indeterminadas. (81–83) Además, el desarrollo de medios de contraste específicos para hepatocitos ha aumentado la detección de lesiones subcentimétricas en sitios donde la TAC tiene peor resolución. (81–83) El uso de gadoxetato disódico en la resonancia magnética mejora la visualización de metástasis hepáticas, y su uso se ha vuelto de rutina en la mayoría de los estudios por tumores hepáticos. Aproximadamente un 50% del medio es captado por los hepatocitos para ser excretado por la bilis, entonces, el tejido normal tiene una mayor intensidad después de 20 minutos de administrado el medio en comparación con las lesiones tumorales que no tienen esta capacidad y se aprecian hipointensas.(87)

Figura 8. Sensibilidad y especificidad diagnóstica de las exploraciones morfológicas para las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

	<i>Sensibilidad</i>	<i>Especificidad</i>
<i>Sonografía</i>	40-70%	85-95%
<i>TAC</i>	75-85%	85-97%
<i>TAC trifásico</i>	80-90%	45-90%
<i>RMN</i>	70%	95%

Fuente: Castaing, D. Azoulay, D. Adam, R. 2007

MANEJO QUIRÚRGICO

En el pasado, las indicaciones de manejo quirúrgico de las MCCR eran más restrictivos, pero en la actualidad la revisión de los criterios de reseabilidad y la posibilidad de "down-staging" o reducción del tamaño tumoral mediante quimioterapia han relajado estas restricciones. (11) En general, solo un 10-20% de los pacientes con MCCR se consideran candidatos a la resección. (88) Es recomendable tener en cuenta la reseabilidad médica (considerando las comorbilidades, estado funcional y expectativa de vida), la reseabilidad oncológica (carga tumoral, pronóstico, enfermedad extrahepática) y la reseabilidad técnica (cantidad y localización de las lesiones, remanente funcional) previo al manejo quirúrgico. Una vez establecida la reseabilidad médica, la determinación de la oncológica y la técnica dependen fuertemente de imágenes médicas adecuadas. (24)

El dogma actual se centra en el volumen funcional remanente (VFR), el cual se define como el porcentaje del volumen hepático preoperatorio que se preserva posterior a una resección con una función adecuada, lo anterior como prevención de una falla hepática postquirúrgica (FHP). No existe en la actualidad un consenso del VFR mínimo adecuado, sin embargo, existen recomendaciones generales según la presencia o ausencia de una hepatopatía de base. En pacientes sin hepatopatías concomitantes, se puede conservar un VFR de un 20%, mientras que pacientes hepatópatas sin cirrosis pueden conservar un 30% de

parénquima y, finalmente, los pacientes cirróticos necesitan al menos un 40% de VFR.(11)

A pesar de que se ha demostrado que la edad no representa un verdadero factor de riesgo en cuanto a resultados oncológicos, continúa existiendo una renuencia a la intervención quirúrgica en la población geriátrica. La información publicada en esta población es inconsistente, y se encuentra limitada por sesgos de tratamiento. En el 2015, el equipo de Xie realizó una revisión tipo metaanálisis en pacientes mayores de 70 años. (89) Sus resultados encontraron que la supervivencia general a 3 años (48% vs 60,2%) y a 5 años (31,2% vs 38%) fue menor que en la población joven, pero probablemente esto se explica por causas no oncológicas, lo cual sería aceptable en la población geriátrica. En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad y mortalidad, los resultados fueron comparables entre ambas poblaciones, por lo que proponen que el manejo quirúrgico sí debe ofrecerse a pacientes mayores de 70 años altamente seleccionados. La morbilidad postoperatoria tampoco presentó diferencias significativas, pero el riesgo cardiovascular (en particular insuficiencia cardíaca y bronconeumonía) fue de mayor prevalencia, explicado principalmente por la alta tasa de comorbilidades en la población geriátrica. Sobre la adecuada selección de los casos, recomiendan tomar en cuenta los índices de fragilidad y desempeño, como el ECOG y el Karnofsky.

Formas de valorar la funcionalidad hepática

La clasificación de Child-Turcotte-Pugh (CTP) se considera una de las mejores valoraciones clínicas para determinar la función hepática basal. Esta toma en cuenta cinco parámetros (ascitis, encefalopatía, albuminemia, bilirrubinemia y coagulopatía), y si alguno posee un puntaje superior a 8, el paciente no es considerado como un buen candidato quirúrgico. (87) El modelo original Child-Turcotte se describe originalmente en 1964, contemplando el estado nutricional como variable. 10 años después, en el modelo CTP (también conocido como Child-Pugh) el estado nutricional fue modificado al tiempo de protrombina, el cual eventualmente se cambió por el INR debido a la necesidad de estandarización de valores inter-laboratorios (Figura 9). (90)

Figura 9. Modelo Child-Turcotte-Pugh

MEDICIÓN	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
BILIRRUBINA TOTAL	2	2-3	3
ALBÚMINA	3,5	2,8-3,5	2,8
INR	1-3	4-6	6
ASCITIS	Ausente	Leve	Moderada-Severa
ENCEFALOPATÍA	Ausente	Grado 1-2	Grado 3-4

Fuente: Calzadilla, L. Vilar, E. Lincheta, L. 2011.

Las variables de este modelo se han considerado como de síntesis (albúmina, ascitis y coagulación) y de excreción (bilirrubina y encefalopatía); sin embargo, esta conceptualización simplificada es errónea. En primer lugar, la

albúmina no se afecta únicamente por la síntesis, sino también por la extravasación capilar y la filtración glomerular. De igual forma, la bilirrubina se afecta por la insuficiencia renal, la hemólisis y la respuesta inflamatoria. La coagulación se puede ver alterada en sepsis, de la misma manera que la encefalopatía puede estar precipitada por infecciones o insuficiencia renal. Así, en realidad estas variables son marcadores pronósticos contextuales que no provienen únicamente de las funciones hepáticas. El modelo CTP se puede considerar como una valoración multiorgánica integrada en pacientes con cirrosis más que una estimación de la funcionalidad hepática. (90)

Además, existen múltiples críticas al modelo CTP, una de las más importantes se centra en que el puntaje considera iguales todas las variables. Por ejemplo, algunos estudios consideran la encefalopatía de mayor significancia que las otras variables. Esto se debe a que se ha observado que la supervivencia a 1 año en encefalopáticos sin sangrado digestivo es de 33% mientras que en aquellos con hemorragia es de 15%, con una alta mortalidad asociada. Esta disparidad en cuanto a la evolución de los pacientes según la alteración de cada variable deja abierta la posibilidad de que dos pacientes puedan tener un mismo puntaje CTP pero con diferentes puntajes en cada parámetro, por lo tanto, posean pronósticos ampliamente diferentes. (90)

Otro método comúnmente utilizado para la valoración funcional es el MELD (Model for End-Stage Liver Disease) que toma en cuenta el INR, la creatinina y la bilirrubina. (87) El MELD se adoptó por la Red Nacional de Asignación

de Órganos de Estados Unidos (UNOS, en inglés) a partir del 2002. Este fue creado a partir de un análisis multivariable de regresión de Cox como determinante del pronóstico en pacientes sometidos a las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares (TIPS, en inglés). Su utilización se ha validado en pacientes con cirrosis hepática terminal, y se ha empleado para la distribución de órganos para trasplante. (90)

Se calcula de la siguiente manera:

$$MELD = 0,957 \times \ln Creat + 0,378 \times \ln Bilirrubina + 1,12 \times \ln INR + 0,643$$

La fórmula genera un puntaje que correlaciona directamente la severidad de la enfermedad con el riesgo de muerte asociado. Igual que con el modelo CTP, el MELD ha recibido múltiples críticas, dentro de las cuales se incluye la falta de consideración de la ascitis refractaria en pacientes con cirrosis terminal. Por lo tanto, una de las modificaciones a este modelo incluye la natremia para contemplar esta población. Sin embargo, esta medición se puede ver afectada por la fluidoterapia y los diuréticos, lo cual incide de forma importante en el cálculo del modelo. En la actualidad, es el modelo más utilizado en relación con trasplante hepático (90)

La fórmula del MELD sodio (MELD Na) es:

$$MELD Na = MELD - Na - 0,0025 \times MELD \times (140 - Na) + 140$$

Como se mencionó previamente, ni el modelo CTP ni el modelo MELD son verdaderamente evaluaciones de la funcionalidad hepática, sino, herramientas pronósticas de pacientes hepatópatas crónicos avanzados. A raíz de esto, se han buscado alternativas que valoren directamente la función de los hepatocitos. El verde indocianina es un tinte de tricarbocianina que se metaboliza activamente en el hígado para su excreción, por lo que la persistencia de más de un 15% de indocianina después de 15 minutos de administración se considera una disfunción hepática significativa. La capacidad funcional del remanente es directamente proporcional a su volumen, por lo que el porcentaje de volumen del remanente es un parámetro de utilidad en la prevención de la FHP. Cuando la carga tumoral es excesiva, se puede utilizar la reconstrucción en 3D con volumetría. (87)

El grado de fibrosis es otro determinante de la posible funcionalidad del remanente: Ishak desarrolló una escala histopatológica donde 0-2 corresponde a una fibrosis mínima o ausente, 3-4 a fibrosis comunicante completa y 5-6 a fibrosis completa con nodulaciones. Varios estudios han sugerido que solo pacientes con un puntaje de Ishak de 5-6 se asocian a un alto riesgo de morbimortalidad en relación con la falla hepática postoperatoria. Una forma menos invasiva de determinar el grado de fibrosis hepática es la elastografía por resonancia magnética, en la que se mide la propagación de ondas mecánicas específicas a través del parénquima en una secuencia de gradiente-eco. (87)

Acondicionamiento del remanente

La regeneración hepática fue descrita por primera vez en 1920 por Rous y Larimore luego de estudiar la ligadura de venas portales en conejos. El fenómeno se compone de dos principios: la capacidad de los hepatocitos para diferenciarse y replicarse y el efecto de los factores hepatotróficos en respuesta a la lesión hepatocelular. Un fundamento de la ligadura de la vena porta es que los factores de crecimiento extrahepáticos son transportados principalmente por la vena porta y no por la arteria hepática. La regeneración hepática máxima ocurre en las primeras dos semanas después de la embolización. En hígados no cirróticos, se ha demostrado una tasa de regeneración de hasta 12-21 cm³/d a las 2 semanas y 11 cm³/d a las 4 semanas; en cambio, en pacientes cirróticos o diabéticos la regeneración es de aproximadamente 9 cm³/d a las 2 semanas.(91)

La primera embolización portal en humanos se realizó en 1984, no obstante, la primera vez que se hizo con intención de generar hipertrofia hepática fue en 1990. (91) Típicamente, se realiza de forma percutánea transhepática o de forma transileocólica durante una laparotomía. De 2 a 4 semanas después de la embolización, se realiza una tomografía para valorar el futuro remanente y la progresión de la enfermedad. Este procedimiento tiene la capacidad de hipertrofiar el hígado contralateral hasta en un 50% en un lapso de 4 a 6 semanas; además, tiene la ventaja de disminuir las tasas de FHP, la necesidad de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria. (87)

La embolización preoperatoria reduce el aumento súbito de la presión portal durante la resección hepática, la cual puede causar un daño hepatocelular del remanente. Después de una embolización, el flujo portal se aumenta al hígado contralateral durante aproximadamente 11 días sin llegar a su basal, lo que correlaciona con la tasa de hipertrofia. (91) Se desconoce el momento exacto en el que se optimiza el funcionamiento, pero es evidente que ocurre antes de que la hipertrofia sea evidente por imágenes. La mayoría de los centros especializados esperan de 3 a 6 semanas antes de la realización de una hepatectomía, y de no haber una hipertrofia adecuada, se debe revalorar la posibilidad de una resección. (11)

Al existir una menor reducción relativa de hepatocitos, los cambios metabólicos postoperatorios se ven controlados, y hay una mejor tolerancia para una resección. La elevación de transaminasas usualmente alcanza su tope de 1 a 3 días después del procedimiento, con regreso a la normalidad entre 7 a 10 días. La función sintética del hígado usualmente no se ve afectada, mas, hay cambios mínimos en los niveles de bilirrubina o en los glóbulos blancos, no representativos. Las complicaciones son infrecuentes, ya que no hay alteración anatómica asociada ni un fenómeno inflamatorio o necrosis del parénquima. En modelos animales se ha observado que, luego de la embolización, los hepatocitos experimentan un fenómeno apoptótico en lugar de necrótico.(91)

Hasta un 50% de los pacientes sometidos a embolización son candidatos a una hepatectomía, con resultados oncológicos comparables a quienes se

podieron resecar desde un inicio.(87) No hay contraindicaciones absolutas para la embolización portal, pero hay varias contraindicaciones relativas como pacientes coagulopáticos, invasión tumoral de la vena porta, hipertensión portal o insuficiencia renal. Los pacientes con enfermedad no resecable, no se benefician de la embolización. (91)

Desafortunadamente, existen complicaciones asociadas a la embolización portal, con una incidencia de aproximadamente 8,9-14,9% y de complicaciones mayores en un 2.2%. El sangrado es la complicación más común de los procedimientos percutáneos, reportado en un 2-4% de los casos. Este se puede presentar como hemobilia, hematomas subcapsulares o hemoperitoneo. También, las infecciones pueden ocurrir, especialmente en el contexto de colestasis, y se manifiestan como colangitis, abscesos o shock séptico. Por su parte, el neumotórax se ha reportado hasta en un 4% de los procedimientos, mientras que la trombosis portal ocurre en 0.5-4% de los casos y puede necesitar de anticoagulación, trombolisis o cirugía. La hipertensión portal se reporta en 0,5% de los casos y se puede manifestar como sangrado gastrointestinal. La hipertrofia insuficiente del remanente puede darse en 2-20% de los casos, lo que representa una funcionalidad deficiente y es una contraindicación de la cirugía. (92)

La mortalidad asociada a la embolización de la vena porta se ha reportado previamente, más es casi nula (por ejemplo, un metaanálisis a larga escala del 2008 la reporta como un 0%). Sin embargo, existe una serie de casos reportada en el 2017 por Lee, quien describe una relación causal entre la embolización y

la muerte de dos pacientes. En esta publicación sobre dos pacientes con colangiocarcinoma tipo Klatskin IV, correlacionaron el fallecimiento con antecedente de etilismo crónico, embolización a múltiples segmentos y el hallazgo de ictericia obstructiva de más de 10 semanas de evolución, lo que condicionó una falla hepática fulminante al desarrollar shock séptico. (93)

Ultrasonido transoperatorio

La primera vez que se utiliza la sonografía transoperatoria en el ámbito hepatobiliopancreático fue en el año 1951 por Yamakawa con el objetivo de detectar colelitiasis, pero no es sino hasta 1977 que Makuuchi aplica la técnica en cirugía hepática para la detección de lesiones no palpables. A pesar de que en la actualidad se considera como una herramienta esencial y fundamental para los cirujanos hepatobiliares, muy pocos cirujanos generales están formados en los aspectos técnicos requeridos: un transductor ideal de 5-10 MHz para una adecuada imagen y un manejo transoperatorio centrado en dos grandes puntos: la identificación de la vena cava y las suprahepáticas y la identificación de los pedículos portales, los cuales orientan al cirujano en el parénquima para poder describir las lesiones. (94)

Pese a que múltiples estudios reportan que el uso de sonografía transoperatoria puede detectar hasta un 5-10% de lesiones no identificadas previamente (27,95-97), típicamente la palpación es la técnica que detecta lesiones pequeñas subcapsulares previamente no reconocidas. La sonografía

transoperatoria se considera un estándar para la identificación de tumores hepáticos, ya que mediante esta se pueden detectar lesiones más pequeñas que aquellas detectables mediante la tomografía o la resonancia. Al identificar claramente la relación de los tumores con las estructuras vasculares y biliares en tiempo real, el ultrasonido transoperatorio es una buena guía para el abordaje quirúrgico.(87)

En particular, el ultrasonido transoperatorio le permite al cirujano detectar lesiones intraparenquimatosas pequeñas que no se identificaron en los estudios preoperatorios, típicamente aquellas menores a 2 cm y las que presentaron respuesta terapéutica radiológica. De hecho, se ha reportado la detección de hasta 10-20% más lesiones con el ultrasonido transoperatorio. Su sensibilidad es mayor a 90%, con valores predictivos positivos de 90% y negativos de 70% según la literatura. Se ha propuesto que el avance de las imágenes preoperatorias reduce el beneficio otorgado por la sonografía, sin embargo, Van Vledder demostró que el uso de esta herramienta cambia el abordaje transoperatorio hasta en un 9% de los casos. Otros autores como D'Hondt han reportado una influencia de hasta un 16,5% en la toma de decisiones transoperatoria de los casos. En cuanto a las lesiones que desaparecen posterior a la neoadyuvancia, se ha reportado que la sonografía puede ayudar a detectar lesiones en más de 50% de los casos (lo cual se puede mejorar mediante el uso de contrastes, alcanzando una sensibilidad de 97%) y a alterar el abordaje quirúrgico en un 14-30% de los casos. (94)

Principios de la resección hepática

Recientemente se le ha dado un mayor papel a la resección con preservación de parénquima (RPP) debido a su menor riesgo de falla hepática postquirúrgica. La mayoría de las series recientes han concluido que la meta más importante del manejo quirúrgico de las MCCR se encuentra en un R0, independientemente del grosor del margen de resección. Además, la preservación de parénquima ofrece la posibilidad de realizar resecciones a repetición en casos de recidiva o progresión tumoral, lo que ocurre con frecuencia en pacientes con estas condiciones. El manejo médico-quirúrgico agresivo en población con enfermedad bilobar inicialmente irresecable ha permitido alcanzar supervivencias a 5 años de hasta un 36%. (7)

El momento más oportuno para el abordaje de las MCCR ha sido objeto de debate, en particular, la discusión entre el abordaje de "primario primero" — o abordaje clásico— y el "simultáneo"; aunado a esto, en los últimos años se ha propuesto el abordaje "hígado primero", también llamado abordaje inverso. Este último es propuesto por primera vez en el 2006 por Mentha como una estrategia para evitar los retrasos en el tratamiento de las metástasis en pacientes con tumores sincrónicos. El potencial de este abordaje se ha observado principalmente en tumores rectales candidatos a neoadyuvancia, esto debido a la poca interrupción que presenta de la quimioterapia. (98)

Independientemente del abordaje seleccionado, se han encontrado resultados comparables en términos de morbimortalidad quirúrgica y de resultados oncológicos, inclusive cuando se compararon intervenciones mayores y menores. La morbilidad global en el estudio de Mayo fue de un 19,6% y la mortalidad de un 3,0%. En cuanto a los resultados oncológicos, la supervivencia promedio fue de 51 meses y a 5 años de un 44%, además, se reportó un 57% de recurrencias con un seguimiento de 34 meses. No se encontró una influencia significativa del abordaje quirúrgico en los resultados a largo plazo, y más bien, se propone que se relaciona con factores propios de los tumores. (98)

La hepatectomía a dos tiempos se ofrece en pacientes con enfermedad no resecable en la cual uno de los lóbulos tiene enfermedad superficial que no requiere de disección hiliar. Previo a la aplicación de quimioterapia preoperatoria, se recomienda una primera etapa en la que se realice una metastasectomía del remanente y ligadura de la vena porta contralateral. Luego, en el segundo tiempo quirúrgico, se procede a una hepatectomía. No se ha demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes a los que se les realiza solamente el primer tiempo, y se estima que solo a un 76-87% de los pacientes se les puede realizar el segundo tiempo. La supervivencia a 3 años de estos pacientes es de un 50-84%. (11)

Tanto la cirugía convencional como la mínimamente invasiva han sido observadas como efectivas y seguras para la resección de lesiones metastásicas.(99) Durante la laparotomía inicial, se debe identificar la evidencia de

enfermedad extrahepática que contraindique la cirugía. En particular, la inspección de la región del tronco celiaco y los ganglios linfáticos portocavos es de gran importancia. (24) Ante la presencia de lesiones multifocales bilaterales, inicialmente se utilizó la combinación de resección y métodos ablativos, con resultados ligeramente mejores que la quimioterapia sola.(100) En la actualidad, se puede realizar una resección en dos etapas con embolización portal (101–103) y la metastasectomía multifocal con preservación de parénquima guiada por sonografía.(104) Aún más recientemente, la hepatectomía por etapas con división hepática y ligadura portal (ALPPS, por sus siglas en inglés) se ha popularizado.(105)

La técnica del ALPPS es descrita por primera vez en el 2007 por el cirujano Hans Schlitt, y los primeros reportes oficiales de resultados oncológicos empiezan a surgir a partir del 2011. Esta técnica contempla dos tiempos quirúrgicos rápidamente sucesivos: en el primer tiempo, se realiza una ligadura de la vena porta derecha con una transección completa del parénquima en el borde derecho de la vena suprahepática media, luego el segundo tiempo quirúrgico, se realiza entre 7 y 10 días después para completar la exéresis hepática. Al ser comparado con la embolización de la vena porta, se ha visto que tiene una mayor respuesta hipertrófica (84% en 8 días vs 36% en 40 días). Un justificante a favor de la técnica es que la preservación del hígado enfermo con irrigación arterial sin componente portal asiste la función hepática del remanente durante su condicionamiento, lo que reduce el riesgo de una FHP. (106)

El ALPPS se ofrece en pacientes con hígados marginales debido a un VFR insuficiente, que tienen un margen muy estrecho de las lesiones y el remanente o los pedículos vasculares del mismo, cuando hay enfermedad bilobar que contraindica la embolización de la vena porta, embolización previa fallida o cuando se necesita de una hipertrofia importante (mayor a 65%). Se han propuesto distintos mecanismos para la hipertrofia con la técnica de ALPPS, entre ellos, la redistribución de factores hepatotróficos y la reacción inflamatoria proliferativa asociada a la sección del parénquima. (106)

Desde su descripción inicial, la técnica aún no ha sido globalmente aceptada ni se ha estandarizado dentro de los esquemas de tratamiento. Sin embargo, existe mucho interés por parte de la comunidad médica con respecto al potencial terapéutico que ofrece. A raíz de esto, se han hecho múltiples estudios que valoran distintos aspectos de la técnica y han emergido modificaciones importantes: se recomienda una rigurosa selección del paciente, restringiéndose prácticamente solo a individuos menores de 67 años con lesiones que sean quimiosensibles. Propiamente en cuanto a la técnica, en la actualidad se recomienda preservar la vena suprahepática media en todos los casos. Finalmente, se ha empezado a abandonar el dogma de la reintervención a los 7 días, y se está empezando a aceptar la caracterización de la hipertrofia por estudios de imágenes como determinante para la reintervención. (106)

Márgenes de resección

Se ha abandonado el margen de resección de 1 cm para el caso de resección completa (R0), y actualmente diversos estudios han evidenciado que el grosor de este no es tan significativo en términos clínicos, siempre y cuando se reporte como negativo.(11) El margen macroscópico positivo (R2) es ampliamente aceptado como un factor de mal pronóstico, en cambio, el pronóstico de un margen microscópico positivo (R1) es más discutido. (41,107,108)

En los estudios previamente discutidos el impacto del R1 era asociado a un peor pronóstico (41,107,108), mas, en estudios de variables múltiples se ha visto que el R1 no tiene un valor significativo cuando se ajusta a otros factores de riesgo. El margen R1 es un marcador de una mayor carga tumoral y de ubicación anatómica.(41,107) Con el avance de la adyuvancia, se ha visto que pacientes con R1 han empezado a comportarse como pacientes con márgenes negativos, inclusive, algunos estudios sugieren que con el uso de la neoadyuvancia los márgenes microscópicos positivos no afectan la supervivencia a 5 años. (109)

En cuanto al margen de resección, previamente se consideraba que un margen de por lo menos 1 cm era ideal.(110) Sin embargo, estudios recientes sugieren que márgenes subcentimétricos son aceptables (111) y que los resultados son inclusive comparables con las disecciones R0. (18,41,112,113) Por ejemplo, estudio del 2014 en el que se manejaron 3000 MCCR, Hamady evidenció que un margen de 1 mm se puede considerar curativo, y que márgenes de mayor grosor no agregaban un beneficio oncológico. (7)

En el 2016, Kokudo evidenció que las resecciones anatómicas no disminuyen el riesgo de recidivas intrahepáticas, además, que el riesgo de recurrencia ipsilateral en RPP era de un 20%. Por su parte, en el mismo año Memeo encontró que la RPP no tiene inferioridad cuando se compara con las resecciones anatómicas en cuanto al R1 (32% contra 28%, $p=0,57$), asimismo, que lo anterior no afecta la recurrencia tumoral (62% vs 60%). (7)

Morbimortalidad postoperatoria

A partir de que Langenbuch realiza la primera hepatectomía (lobectomía lateral izquierda) en el año 1887 en Alemania, las complicaciones asociadas a este tipo de procedimientos empiezan a describirse. A pesar de los avances tecnológicos y la experiencia de centros especializados, aún se maneja una tasa relativamente alta de morbilidad (4.09-47.7%) y mortalidad (0.24-9.75%), complicaciones principalmente relacionadas al estrés metabólico e inmunológico. (114). La mayoría de las series reportan que aproximadamente un 50% de los pacientes presentan alguna complicación, y hasta un 20% de estos presenta una complicación mayor. En cuanto a la estancia hospitalaria, se reporta un promedio de 8 días, con un 6% de pacientes que requieren ser manejados en una unidad de cuidados intensivos. (24)

En cuanto a la morbimortalidad postoperatoria, se ha encontrado una tendencia a menores complicaciones generales (25% vs 34%, $p=0,03$) y complicaciones severas (10% vs 16%, $p=0,04$) con la RPP, siendo clasificadas como grado III o IV en la escala Clavien-Dindo. Aun cuando no tuvieron un impacto significativo en la mortalidad temprana o en la estancia hospitalaria, en la literatura se ha descrito una relación entre la presencia de complicaciones tempranas, una reducción de la supervivencia libre de enfermedad de 69 a 23 meses ($p<0,001$) y la supervivencia global de 74 a 28 meses ($p<0,001$). (7)

Puntualmente, las principales complicaciones asociadas a las hepatectomías son: infecciosas, hemorrágicas, fugas biliares y la falla hepática. Entre las

complicaciones infecciosas, la infección subfrénica es una de las más severas, y usualmente es secundaria a una colección residual. Sus manifestaciones clínicas incluyen fiebre, dolor abdominal e irritación peritoneal. El manejo ideal de esta complicación es el drenaje percutáneo guiado por ultrasonido y tratamiento médico, pero en algunos casos es necesario la intervención quirúrgica. (114)

Las complicaciones hemorrágicas se pueden manifestar de tres maneras: intraperitoneal, sangrado digestivo o diátesis hemorrágica. En primer lugar, el sangrado intraperitoneal ocurre en un 4.2-10% de los casos y usualmente se manifiesta en las primeras 48 horas postoperatorias. Sus principales causas son: sangrado de la superficie hepática, hemostasia inadecuada y fallas en la oclusión de estructuras vasculares. En segundo lugar, el sangrado digestivo se fundamenta en las úlceras de estrés, la hipertensión portal y la congestión vascular, y es típico que se presente en las primeras dos semanas postoperatorias. Este sangrado suele responder a tratamiento conservador. Por último, la diátesis hemorrágica se presenta por un remanente disfuncional, sangrados masivos (4000cc), infecciones severas, sobredosis de heparina y circulación extracorpórea. El tratamiento convencional para las coagulopatías consiste en la reanimación con fluidoterapia y la administración temprana de hemoderivados. (114)

La incidencia de fugas biliares ronda un 4-17%. Las causas más comunes son la ramificación de los conductos a nivel del plano de sección, la fuga de anastomosis bilioentéricas y las lesiones inadvertidas de la vía biliar. Es importante que los pacientes que ha sido sometidos a una hepatectomía sean

monitoreados en busca de signos clínicos sugestivos de una fuga biliar. Con un adecuado drenaje percutáneo la fuga puede autolimitarse en 2 meses; sin embargo, si hay presencia de peritonitis es necesario realizar una laparotomía. Un elemento adicional que facilita el manejo conservador de las fugas biliares es la papilotomía por duodenoscopia, pues reduce la presión del árbol biliar. (114)

La falla hepática postoperatoria (FHP) tiene menor incidencia en la población con RPP (2% vs 7%, $p=0,006$). Esta complicación específica del hígado se reporta en hasta un 16% de los casos en centros de alto volumen y se relaciona con un 5% de la mortalidad postoperatoria. Las principales causas de FHP incluyen la hepatitis por quimioterapia y el VFR insuficiente.(7) La insuficiencia hepática y la falla aguda son las complicaciones más peligrosas, ocurren en un 3-8% después de una hepatectomía mayor.(115,116)

La mortalidad asociada a una resección hepática electiva de una metástasis colorrectal ha disminuido de forma significativa en las últimas tres décadas, siendo actualmente menor a un 3%. En centros especializados la mortalidad transoperatoria es de 1-5%. Las principales causas de mortalidad se asocian a hemorragia perioperatoria y falla hepática aguda. (24)

Trasplante hepático

Actualmente las MCCR se consideran contraindicadas para el trasplante hepático, en contraste importante con respecto al manejo de otras neoplasias primarias y secundarias del hígado. Desde un punto de vista teórico, esta es una

opción terapéutica atractiva en pacientes no resecables debido a la oportunidad que brinda de un R0. Previo a 1995, se reportaron algunos casos de trasplante hepático en pacientes con MCCR con resultados decepcionantes, no obstante, se debe tener en cuenta que en esta época la mortalidad del trasplante hepático era alta. Con el avance tecnológico de los últimos 20 años se ha mejorado la supervivencia de los pacientes trasplantados, y por extrapolación, se podría también mejorar los resultados de pacientes con MCCR.(117)

A raíz de la situación de donación/trasplante de Noruega con una abundancia de injertos disponibles, Hagness et al. realizaron un estudio de 21 pacientes con MCCR a los cuales se les ofreció trasplante hepático. Sus resultados muestran que la expectativa de supervivencia a 5 años de los pacientes fue de un 60%. A pesar de que tuvieron en consideraron que su tamaño de muestra era pequeño, podrían estar sobreestimando los resultados. Aun así, si se considera el comportamiento de los pacientes con MCCR, en el cual la enfermedad no resecable se asocia a una supervivencia a 5 años menor de un 10% con la primera línea de quimioterapia. Al tomar en cuenta que a los pacientes del estudio no se le ofreció adyuvancia posterior al trasplante, y que la mayoría de ellos progresaron previo a la cirugía, se estima que la expectativa de vida original era menor a 12 meses. El equipo noruego concluye que el trasplante hepático podría ofrecer un beneficio en la supervivencia, pero que se requieren más estudios en el tema para optimizar las indicaciones y contraindicaciones. (117)

De manera poco sorprendente, la tasa de recurrencia del estudio de Haggness fue considerablemente alta (90,47% en un promedio de 6 meses). Previamente, se consideraba que los medicamentos inmunosupresores necesarios para la preservación del injerto suponían un riesgo de actividad oncológica en estos pacientes.(117) Empero, en el estudio de Grut del año 2018 se reportó que la inmunosupresión postrasplante por MCCR irreseccable no acelera el crecimiento de metástasis pulmonares. En un metaanálisis se reportó que el riesgo de desarrollo de neoplasias de novo posterior a un trasplante es comparable a pacientes sin neoplasias previo al trasplante. Si bien la supervivencia libre de enfermedad en estos pacientes es baja, la supervivencia global y el comportamiento general es favorable en los pacientes que se manejan exclusivamente con tratamiento médico. (118)

ALTERNATIVAS DE ABLACIÓN

Ablación percutánea

Los trabajos más tempranos de la radiología intervencionista para ablaciones se centraron en la infusión de etanol. A diferencia del hepatocarcinoma, las metástasis ocurren en parénquima sano, y al ser de una consistencia más firme, permiten la difusión del etanol al tejido circundante. (119) La ablación por radiofrecuencia (ARF) es el método más utilizado y con mayor número de reportes en la literatura. Por su parte, la ablación por microondas y la crioablación igualmente se han descrito como métodos ablativos percutáneos, sin embargo, no han demostrado ser superiores a la ARF. En el caso de la ablación convencional, temperaturas del orden de 50°C a 60°C son utilizadas para lograr la muerte celular irreversible. En este tipo de ablación, las venas de hasta 3 mm tienen un flujo sanguíneo suficiente para disipar el calor y disminuir el efecto ablativo, lo cual se conoce como "heat sink effect". (119,120)

La mayoría de los centros limita la ablación a menos de 5 lesiones, con un máximo de diámetro de 3 cm. (120) No existen recomendaciones absolutas en cuanto a la cantidad de lesiones que se pueden manejar mediante ablación, sin embargo, se debe tener en cuenta que a mayor cantidad de lesiones, aumentan la posibilidad de aparición de lesiones adicionales que no se logran visualizar inicialmente, las cuales van a afectar la supervivencia. Con la ablación percutánea se pueden destruir lesiones menores de 3 cm en más de un 80% de los

casos con una única sesión, con un crecimiento exponencial de las tasas de falla terapéutica por encima de los 3 cm. Las contraindicaciones para la ablación son la coagulopatía, la insuficiencia hepática, la cercanía a estructuras críticas y las metástasis extrahepáticas. (119)

Inicialmente, la ablación percutánea se propone para el manejo paliativo de MCCR. Entre sus ventajas acarrea la menor morbimortalidad, la posibilidad de abordar varias lesiones simultáneamente, menor estancia hospitalaria, posibilidad de reintervención y mejor relación costo-beneficio. La supervivencia general a 5 años en pacientes adecuadamente seleccionados llega a igualar a la de pacientes sometidos a cirugía, con el agregado de beneficios ya mencionados. (120) Para este procedimiento, las complicaciones mayores se reportan en el rango de 2,2 a 3,1% de los casos. Usualmente, las complicaciones más comunes son sangrados, abscesos hepáticos, lesiones biliares y disfunción hepática. Es importante mantener un margen de por lo menos 1 cm con respecto al hilio hepático para evitar lesionar las estructuras biliares. Las causas de mortalidad más comunes son infecciones, falla hepática, perforación de víscera hueca y la trombosis portal. (119)

La electroporación irreversible es una modalidad que se basa en campos eléctricos pulsátiles para inducir la apoptosis, pues al alcanzar un determinado potencial de membrana se forman poros de la bicapa de fosfolípidos. El principio físico se aplica desde 1960 en electromedicina, pero no es hasta el 2005 que Davalos lo aplica a la ablación sin efecto térmico. En comparación con la

peligrosidad de la ARF, el principal beneficio de la electroporación irreversible ocurre en lesiones cerca de vasos sanguíneos mayores de 3 mm o conductos biliares. En un estudio de Thompson se reporta una tasa de respuesta a la electroporación de un 50% y una falla terapéutica definitiva en lesiones de más de 5 cm. Según Cannon, la supervivencia libre de enfermedad se reporta en un 60% a 1 año, y la tasa de recurrencia local ronda el 55% según el estudio de Silk. (121)

Embolización arterial

La quimioembolización y la radioembolización arterial son dos opciones disponibles para el manejo de las MCCR. Por un lado, la quimioembolización combina el efecto citotóxico con la isquemia local, por otro lado, la radioembolización utiliza la isquemia asociada a altas dosis focales de radiación. En el caso de la quimioembolización, son considerados pacientes ideales aquellos que no son candidatos a manejo quirúrgico, sin trombosis de la vena porta o disfunción hepática (no hay un acuerdo en cuanto a la reserva funcional necesaria). Los agentes más utilizados en este procedimiento son la doxorrubicina, el cisplatino y la mitomicina C, aunque también se han utilizado microesferas de irinotecán. Se utiliza principalmente como un tratamiento paliativo, posterior a una segunda o tercera línea de tratamiento. Sin embargo, trabajos como los de Martin en la década de los 90 o de Fioretini reportan una supervivencia superior a los 19-22 meses. (119)

La radioterapia tradicionalmente no se encuentra indicada para el manejo de las MCCR, ya que la tolerancia del tejido hepático es de 30Gy y la dosis necesaria para la destrucción de un tumor sólido es de 70Gy. En la actualidad, las microesferas de Itrio-90 (Y90) son la base de la radioembolización, con penetración de 2,5 mm y una vida media de 64,2 horas para decaer a Zirconio-90. En cuanto a los resultados de la radioembolización, estos son heterogéneos en cuanto a protocolos: por ejemplo, en el 2001 se comparó la bomba de infusión arterial de quimioterapia con y sin radioembolización, demostrando mejor resultado de supervivencia libre de enfermedad en la modalidad combinada (9,7 vs 15,9 meses). Se debe tener cuidado con la fuga de las microesferas a la circulación sistémica, por el riesgo de pulmonitis dada la baja tolerancia del parénquima pulmonar a la radiación. (119)

Radioterapia estereotáctica

Se ha descrito el uso de radioterapia a bajas dosis para pacientes con MCCR difusas sintomáticas con el propósito de control sintomático y optimización de la calidad de vida. Sin embargo, se ha visto la posibilidad del uso de radioterapia estereotáctica con el objetivo de mejorar la supervivencia general y la libre de progresión, con la calidad de vida como meta secundaria, es decir, con intención curativa. Esta modalidad de tratamiento se basa en la administración de altas dosis de radiación muy focalizadas con un número de fracciones muy

limitado (1 a 6). En general, se requiere de una dosis de 30-60 Gy en 1 a 6 fracciones para 5 o menos metástasis con un tamaño máximo de 6 cm. (122)

La recomendación actual es una dosis de 48-52 Gy en 3 fracciones. El control local se ha reportado en un 70-100% en un año y 60-90% en dos años, lo cual varía según diversas variables. La supervivencia global se encuentra en el rango de 10 a 34 meses, con una tasa de supervivencia a 2 años de 30-83%. Sin embargo, la progresión metastásica fuera del área de tratamiento es frecuente, lo que justifica la asociación con otras terapias, en particular las sistémicas. (122)

Uno de los problemas asociados a la radioterapia es la toxicidad, sin embargo, el riesgo de hepatopatía severa por radiación es bajo. (122) El síndrome de hepatopatía inducido por radiación ("RILD", en inglés) se describe por primera vez en 1996, y consiste en una rápida ganancia de peso, ascitis anictérica, hepatomegalia y elevación de la fosfatasa alcalina. La fisiopatología base es la enfermedad veno-oclusiva de las sinusoides centrolobulares. La tasa de RILD grado 3 o mayor se reporta en un 2.4%. La hepatopatía subyacente eleva la probabilidad de presentar un RILD, por lo que en pacientes con un puntaje CTP A se utilizan regímenes de 3 fracciones, y aquellos con un CTP B se tratan con 5 fracciones. (123)

RESULTADOS ONCOLÓGICOS

Aunque la tasa de curación posterior a la metastasectomía actualmente ronda el 20% (124), la mayoría de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado mueren por recurrencia de la enfermedad, siendo el hígado y el pulmón los sitios más comunes de falla terapéutica. Las recurrencias hepáticas ocurren al menos en un 50-70% de los pacientes (88,125) y de forma exclusiva en este órgano en un 40%.(126) Un régimen típico de seguimiento consiste en niveles de ACE y tomografía cada 3 a 4 meses durante dos años, luego, cada 6 meses por dos años más y, finalmente, un control anual por cinco años. (24)

Precisamente la recurrencia es el principal problema en los pacientes con MCCR, la cual se reporta hasta en un 75% de los casos a 18 meses plazo. La reintervención quirúrgica es el mejor abordaje para las recurrencias intrahepáticas exclusivas, alcanzando una supervivencia a 3 años de 82% en comparación a un 51% de todas las demás terapias combinadas. (7) Los pacientes que conservan un buen estado funcional y una reserva hepática adecuada —aproximadamente un tercio de esta población— se pueden considerar candidatos a la reintervención. A pesar de que se ha reportado una mortalidad menor a un 3%, la tasa de complicaciones de una reintervención es muy similar a la resección inicial. Posterior a una reintervención, la tasa de supervivencia general a 5 años varía en 30-40%, con un promedio de 20 meses. (127-129)

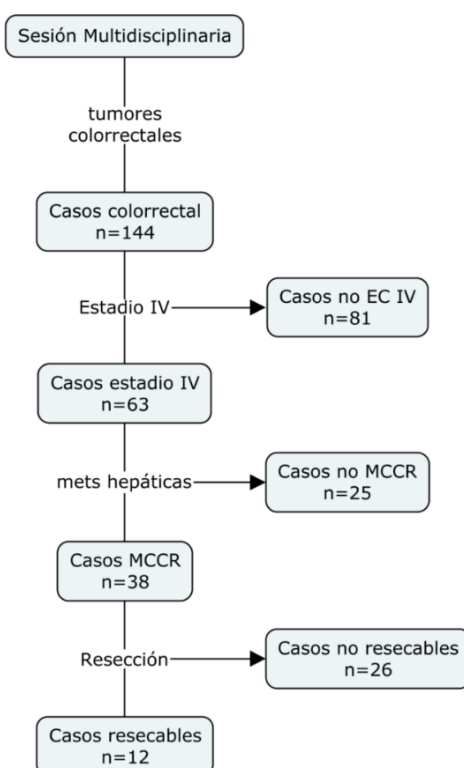
MATERIALES Y METODOLOGÍA

Para el presente estudio, se revisó la base de datos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales del Hospital México correspondiente al periodo comprendido entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2018. El estudio se realizó bajo la supervisión del Comité Local de Bioética del Hospital México, la Jefatura de Cirugía General del mismo hospital y del Posgrado de Cirugía General de la Universidad de Costa Rica. Los casos discutidos en la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales del Hospital México que correspondían a tumores de etiología colorrectal fueron seleccionados con la finalidad de establecer una caracterización demográfica de la población que los padece en particular, las variables edad, género, provincia de procedencia y estadiaje clínico. De esta población se seleccionaron los casos con un Estadio IV y se determinó la presencia de metástasis hepáticas para establecer la población meta del estudio (Figura 10).

Una vez identificados los 38 casos correspondientes, se revisaron las actas de dichos pacientes para crear una base de datos única con identificadores indirectos para establecer la anonimidad de los pacientes. Además, se tomaron las siguientes variables de índole oncoquirúrgica: sitio anatómico del primario, histología, año del diagnóstico, desglose del estadiaje TNM, cronicidad de las metástasis hepáticas, resecabilidad del primario, presencia de enfermedad extrahepática no resecable, uso de quimioterapia (esquema utilizado, número de ciclos,

tolerancia), uso de inmunoterapia (determinación del perfil genético del tumor, terapias biológicas), resecabilidad de las metástasis hepáticas, técnicas de resección y técnicas de ablación percutánea. Los datos recolectados fueron analizados mediante estadística descriptiva para caracterizar la población y el manejo de los pacientes con tumores de origen colorrectal en estadio IV con metástasis hepáticas. Posteriormente, se realizó una revisión específica del manejo quirúrgico de los expedientes a los que se les ofreció resección de las metástasis hepáticas con el fin de determinar el tipo de resección.

Figura 10. Algoritmo de selección de la población del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



RESULTADOS OBTENIDOS

Durante el año 2018 se discutieron un total de 144 pacientes con mención de patología colorrectal en la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales del Hospital México. De estos pacientes 86 (59,8%) correspondieron a hombres y 58 (40,2%) a mujeres (Figura 11), la edad promedio fue de 60,3 años y la provincia de procedencia (Figura 12) se distribuye de la siguiente manera: 47 (32,6%) de Alajuela, 23 (15,9%) de Heredia, 23 (15,9%) de San José, 6 (4,1%) de Puntarenas, 5 (3,4%) de Guanacaste. Para los 40 pacientes restantes (27,8%), no se halló este dato en los archivos de sesión. En cuanto al sitio anatómico (Figura 13), un total de 100 casos (69,4%) correspondieron a lesiones del recto y 44 (30,6%) al colon. Los casos estadio clínico IV (ECIV) correspondieron a 63 casos (43,8%) (Figura 14).

Figura 11. Distribución del género de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

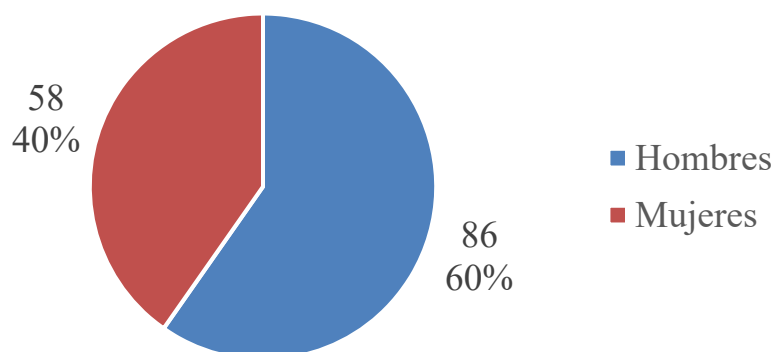


Figura 12. Distribución por provincia de procedencia de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

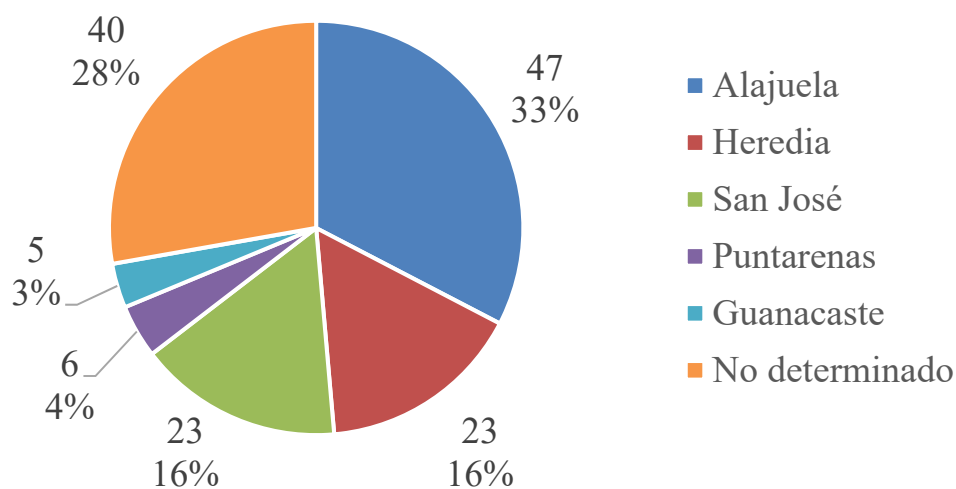


Figura 13. Distribución por ubicación del primario de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

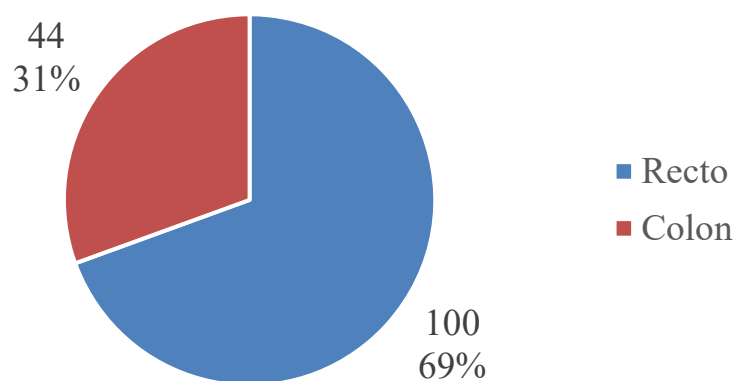
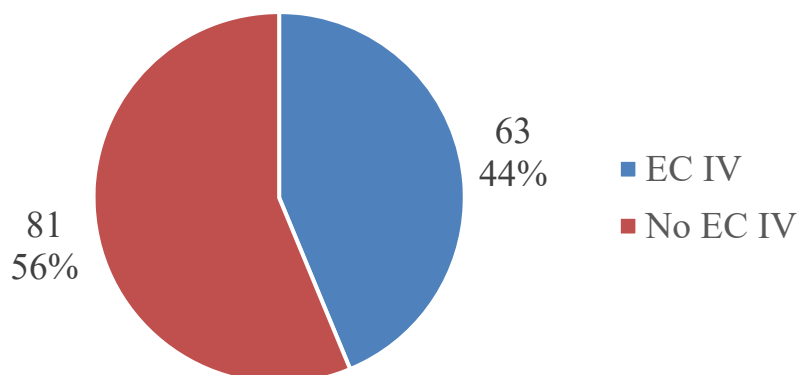


Figura 14. Distribución del estadiaje de los casos de la Sesión Multidisciplinaria de Tumores Gastrointestinales con tumores a nivel colorrectal del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



En cuanto a los casos de estadio clínico IV (ECIV), 33 (52,4%) corresponden a hombres y un 30 (47,6%) a mujeres (Figura 15). La edad promedio fue de 59,8 años. La provincia de procedencia se distribuye de la siguiente manera: 15 (23,8%) de Alajuela, 13 (20,6%) de San José, 11 (17,4%) de Heredia, 4 (6,3%) de Puntarenas, 1 (1,58%) de Guanacaste y en 16 casos (25,4%) no hubo registro de este caso (Figura 16). En cuanto al sitio anatómico del primario (Figura 17), 35 (55,6%) de los casos se ubicaban en el recto y 28 (44,4%) en el colon. Se determinó que, de los 63 casos, 38 (26,4% del total, 60,3% de los ECIV) presentaban metástasis hepáticas (MCCR) (Figura 18).

Figura 15. Distribución del género de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

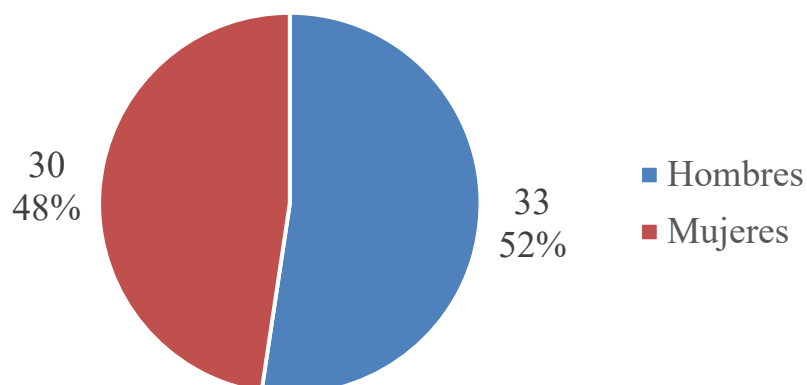


Figura 16. Distribución por provincia de procedencia de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

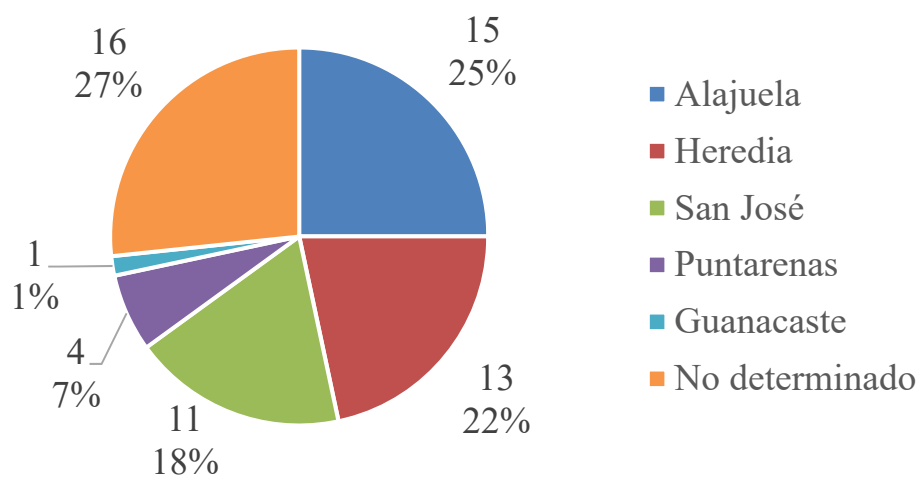


Figura 17. Distribución por ubicación del primario de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018".

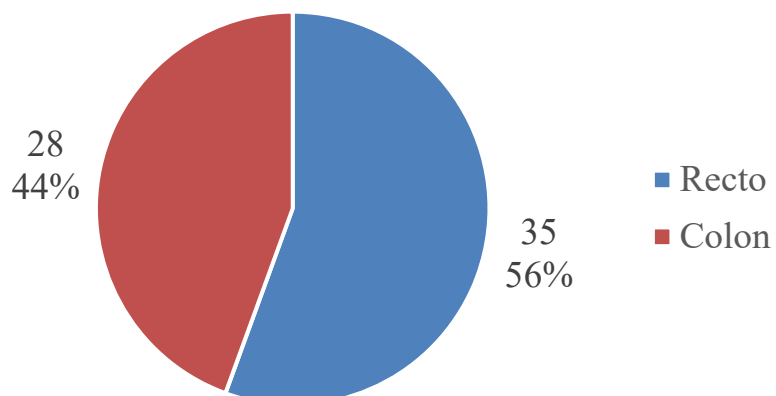
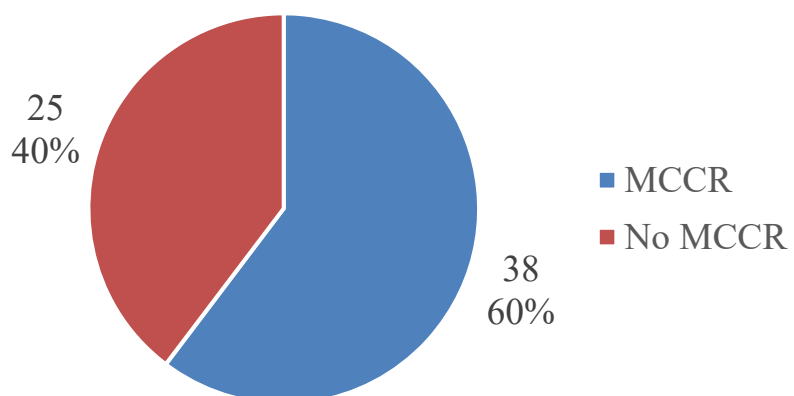


Figura 18. Distribución por presencia de MCCR de los casos clasificados como EC IV del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



De los pacientes clasificados con MCCR, 23 (60,5%) corresponden a hombres y 15 (39,5%) a mujeres (Figura 19). Los pacientes tienen una edad promedio de 62,4 años. La provincia de procedencia fue (Figura 20): 19 (50%) casos de Alajuela, 10 (26,3%) casos de San José, 4 (10,5%) casos de Heredia, 3 (7,9%) casos de Puntarenas y 1 (2,6%) caso de Guanacaste. La distribución del sitio del tumor primario fue de 20 (52,6%) en recto, 16 (42,1%) en colon y 2 (5,3%) en la unión rectosigmoidea (Figura 21).

Figura 19. Distribución de género en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

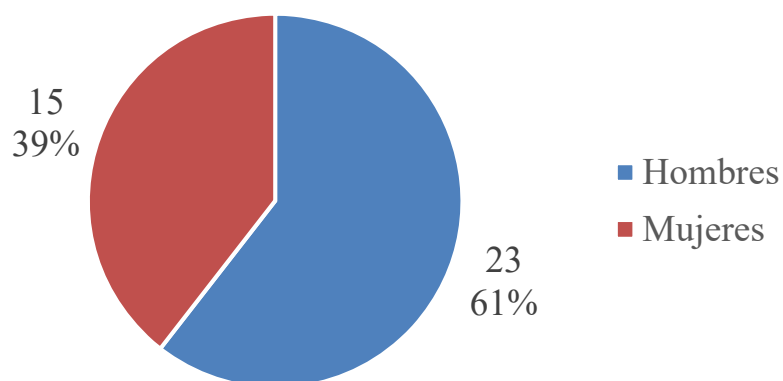


Figura 20. Distribución por provincia de procedencia de pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

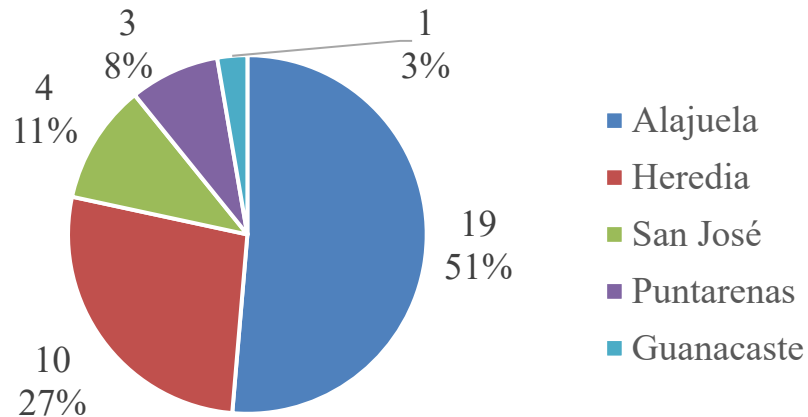
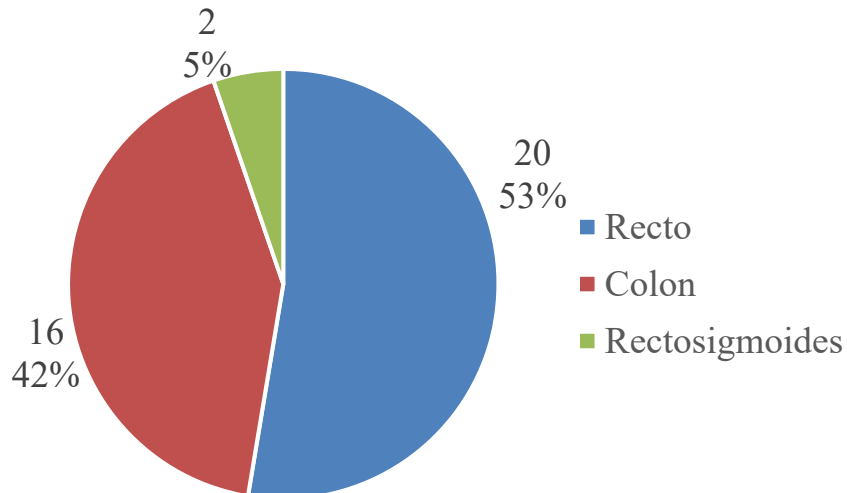


Figura 21. Distribución por ubicación del primario en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



La caracterización histológica (Figura 22) de los casos seleccionados fue la siguiente: 19 casos (50%) de adenocarcinoma bien diferenciado, 12 casos (31,58%) de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, 1 caso (2,63%) de adenocarcinoma poco diferenciado. En los restantes 6 casos (15,79%) no se tuvo acceso al reporte de patología. En cuanto al año en el que se estableció el diagnóstico (Figura 23), la gran mayoría fue durante el 2018 con 17 (44,74%) casos, 10 (26,32%) casos en el 2017, 6 (15,79%) casos del 2016, 4 (10,53%) casos del 2015 y 1 (2,63%) caso del 2014.

Figura 22. Distribución de la histología de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

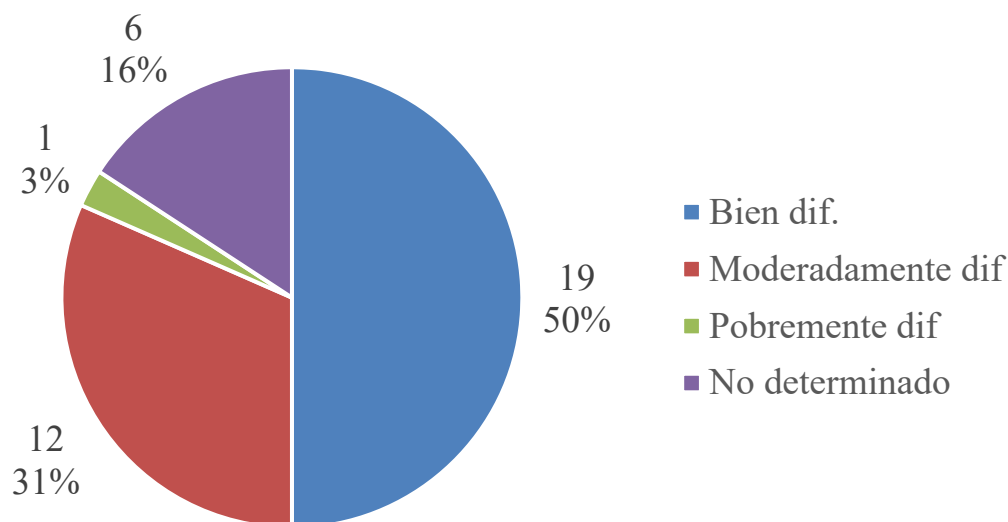
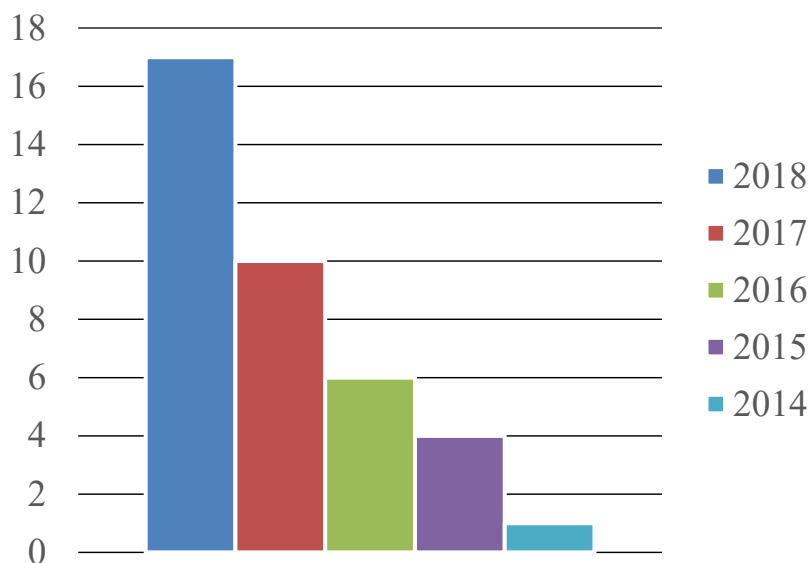


Figura 23. Distribución por año de diagnóstico de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



El estadiaje clínico inicial de los pacientes se desglosó según la clasificación del manual de la Red Oncológica Nacional de los Estados Unidos (NCCN, por sus cifras en inglés) de la siguiente manera: según el tamaño tumoral (T) (Figura 24), 7 (18,42%) casos se categorizaron como T4b, 9 (23,68%) casos como T4a, 17 (44,74%) casos como T3, 3 (7,89%) casos como T2 y 2 (5,26%) casos como Tx. La enfermedad regional ganglionar (N) se distribuye de la siguiente forma (Figura 25): 9 (23,68%) casos N2b, 10 (26,3%) casos N2a, 5 (13,16%) casos N1b, 4 (10,53%) casos N1a, 7 (18,42%) casos N0 y 3 (7,89%) casos Nx. En cuanto a la enfermedad metastásica sistémica (M) (Figura 26) se encuentra la siguiente distribución: 4 (10,53) casos M1c, 6 (15,79%) casos M1b, 17 (44,74%) casos M1a y 11 (28,95%) casos M0.

Figura 24. Distribución por estadio T de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

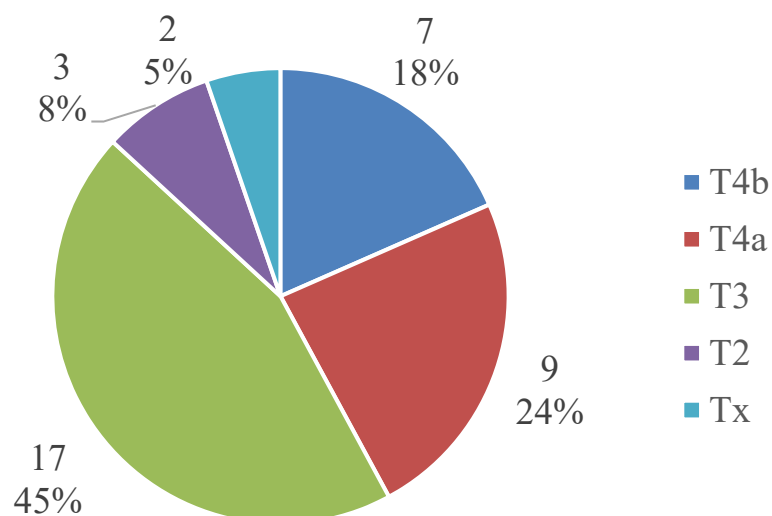


Figura 25. Distribución por estadio N de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

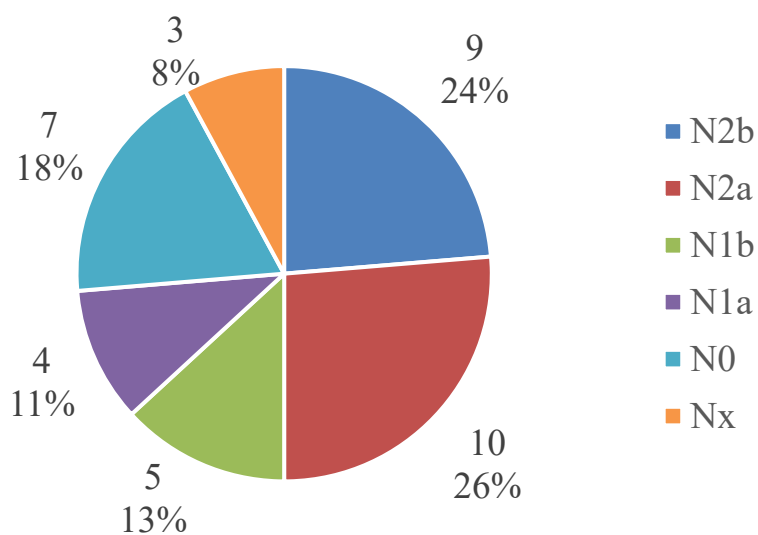
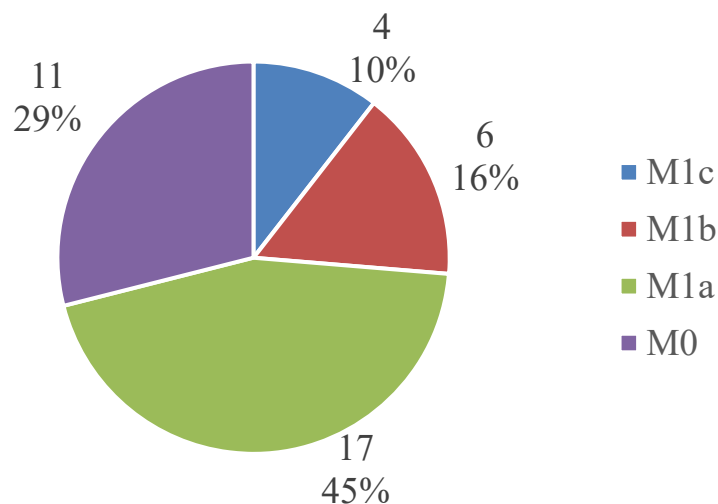


Figura 26. Distribución por estadio M de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



La cronicidad de las MCCR (Figura 27) corresponde a 28 (73,68%) casos sincrónicos y 10 (26,32%) casos metacrónicos. Como criterios de manejo paliativo —y por ende contraindicados en la resección de las MCCR— se estableció la imposibilidad de reseccabilidad del tumor primario y la presencia de enfermedad extrahepática no reseccable. De esta forma, se determinó que el tumor primario no fue reseccable en 15 (39,47%) de los pacientes, mientras que en 23 (60,53%) de ellos si fue posible (Figura 28). La enfermedad extrahepática se detectó en 18 (47,37%) casos, pero no fue indicación de manejo paliativo en 3 de ellos. Adicionalmente, 20 (52,63%) casos no presentaban enfermedad extrahepática (Figura 29).

Figura 27. Distribución según la cronicidad de los MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

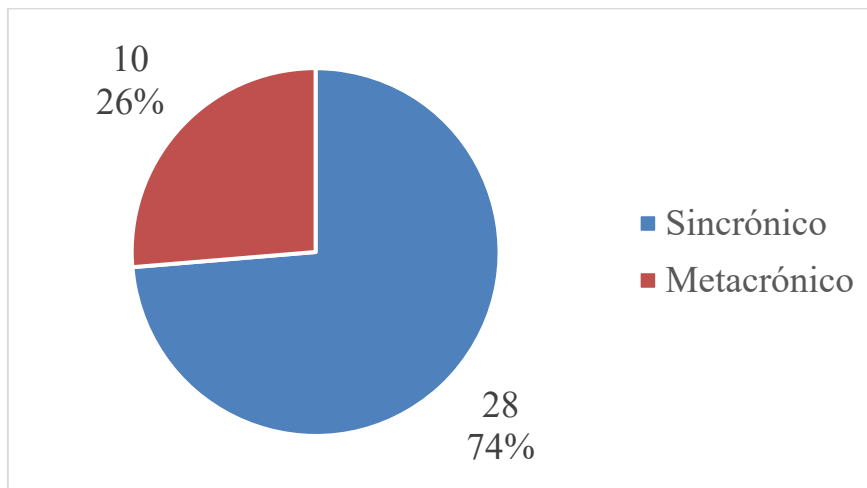


Figura 28. Distribución según la resecabilidad del tumor primario en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

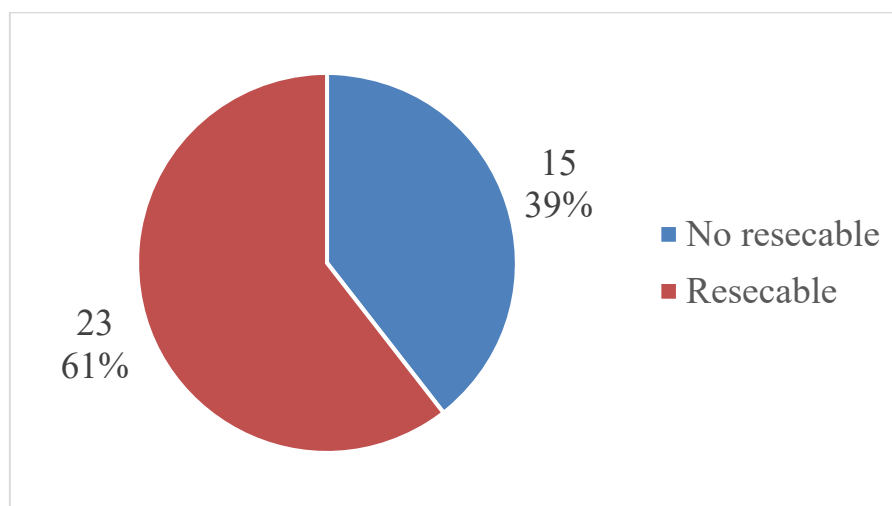
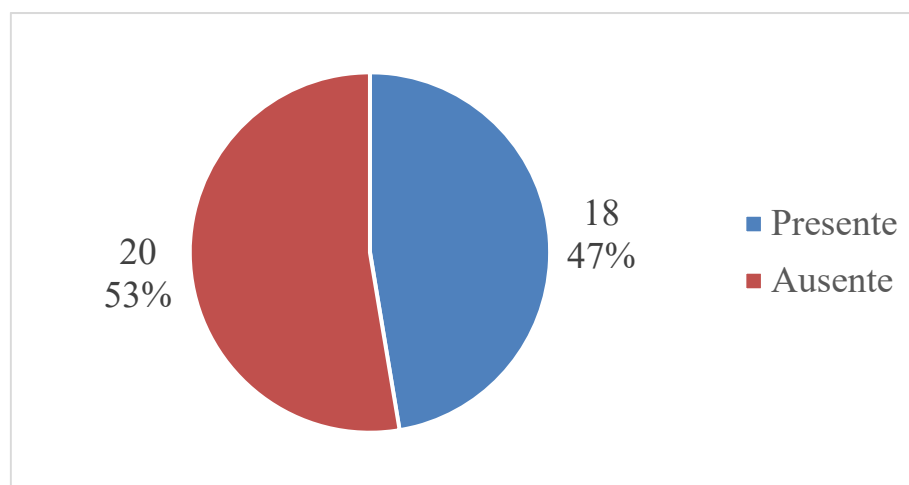
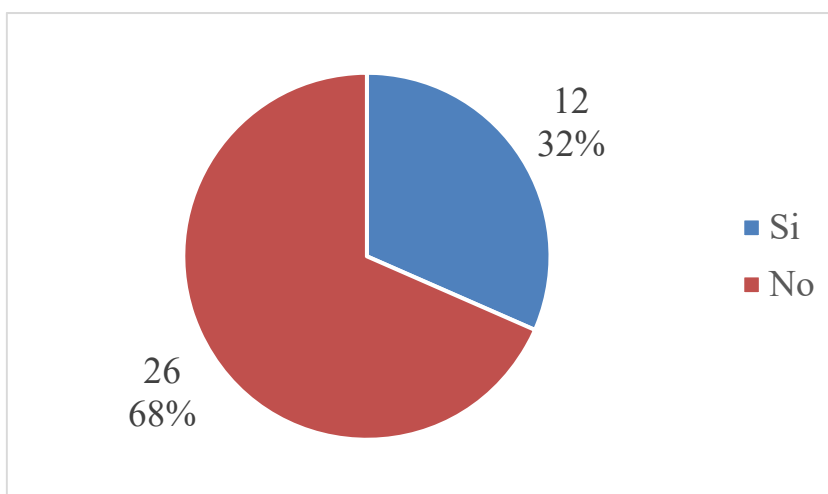


Figura 29. Distribución según la presencia de enfermedad extrahepática en pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



En cuanto al manejo médico oncológico, se les ofreció quimioterapia a 12 (31,58%) pacientes (Figura 30), siendo utilizados los esquemas basados en capecitabina en 8 casos y 5-fluorouracilo en 3 casos (1 FOLFOX, 1 FOLFOXIRI y 1 FOLFIRI). 7 de los pacientes recibieron 8 ciclos de quimioterapia o menos, 1 paciente recibió más de 8 ciclos y no se pudo determinar el número de ciclos en 3 casos. Solo 2 pacientes presentaron intolerancia a la quimioterapia. La determinación del perfil genético para mutaciones de los genes RAS (KRAS o NRAS), del B-RAF o inestabilidad microsatelital no se evidenció en ningún caso; sin embargo, la inmunoterapia fue ofrecida a 4 (10,53%) pacientes que utilizaron Bevacizumab. A ninguno de los pacientes se le ofreció Cetuximab o Panitumumab.

Figura 30. Distribución según la administración de quimioterapia preoperatoria a los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



Se encontró que 26 (68,42%) de los casos presentaban MCCR no reseca- bles, mientras que 12 (31,58%) de los casos si fueron sometidos a algún proce- dimiento quirúrgico (Figura 31). La distribución de estos fue la siguiente (Figura 32): 7 (58,33%) resecciones anatómicas, 2 (16,67%) metastasectomías y 3 (25%) hepatectomías de dos tiempos. En ninguno de las actas se constató que se le haya ofrecido métodos de ablación percutánea a ninguno de los pacientes del estudio.

Figura 31. Distribución según la resecabilidad de las metástasis de los pacientes con MCCR del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"

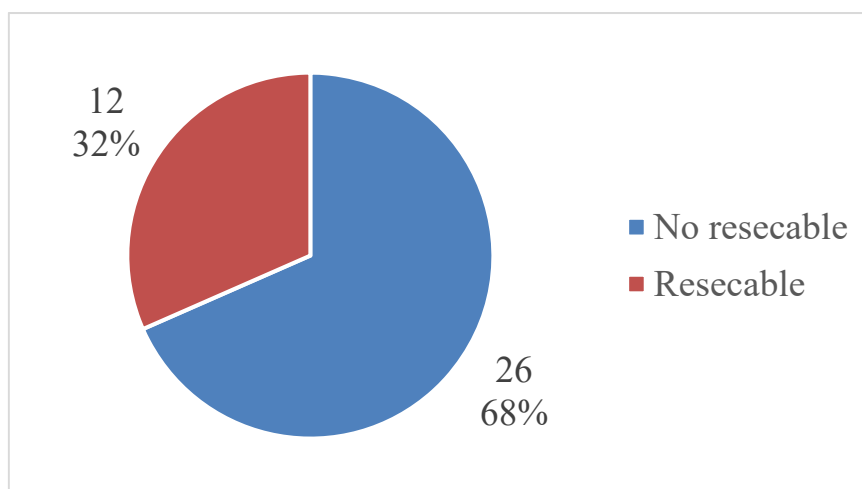
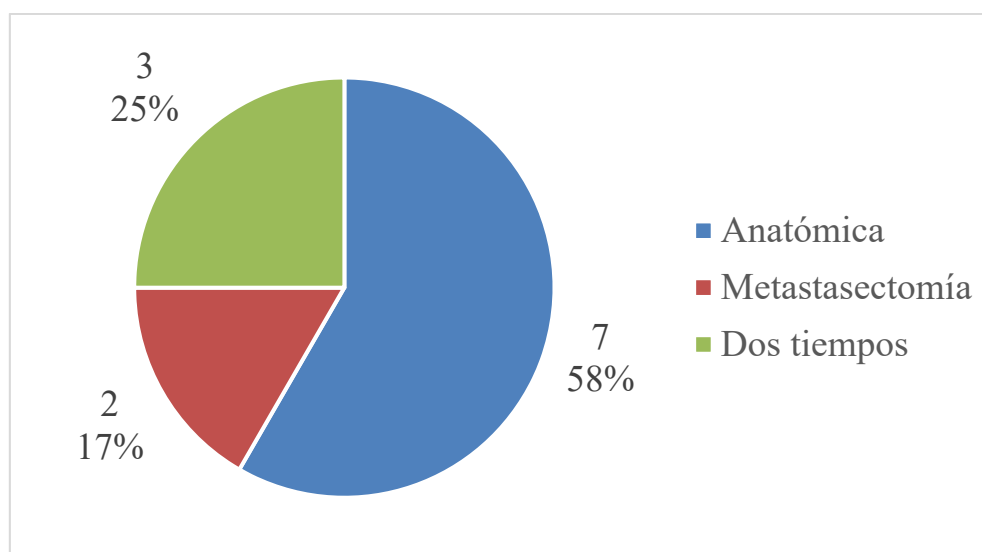


Figura 32. Distribución según la técnica de resección de las metástasis hepáticas del estudio "Caracterización de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado y su tratamiento con intención curativa en el Hospital México durante el año 2018"



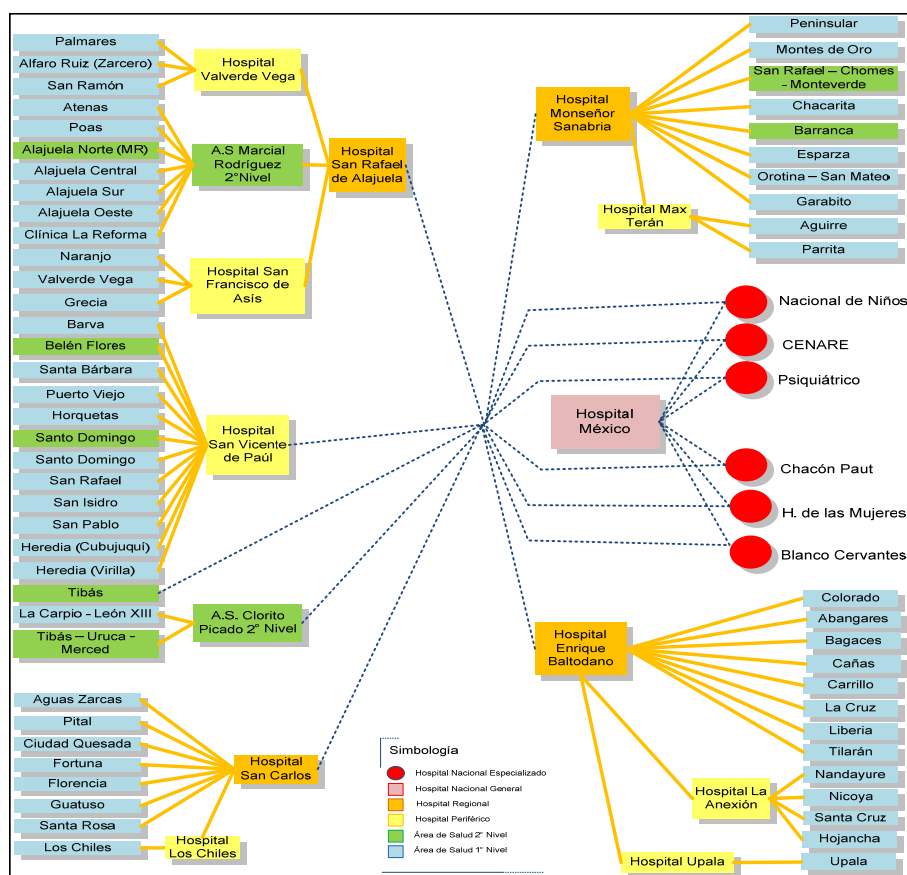
DISCUSIÓN

A excepción de escasas publicaciones que tratan el tema de forma tangencial, como es el artículo de Quesada (16), en Costa Rica no existen publicaciones adecuadas sobre la epidemiología moderna del cáncer colorrectal y su comportamiento a nivel nacional. Por ello, no es posible generar indicadores sobre la realidad nacional los cuales permitan corroborar o refutar las estimaciones del GLOBOCAN. Según estas, se puede apreciar que se mantiene un comportamiento muy estable de la enfermedad, siempre dentro de los diagnósticos de mayor incidencia y posicionándose como la segunda causa de muerte oncológica. Como se ha señalado, el CCR es un importante problema de salud para el país y debería ser una prioridad en el sistema de salud. Lo anterior permitiría contar con datos tangibles de la condición de pacientes con MCCR a nivel nacional.

El propósito de esta investigación se centró en la caracterización de los pacientes correspondientes al Hospital México, el cual es un hospital de referencia a nivel nacional puesto que representa la red noroeste de atención de la Caja Costarricense del Seguro Social (Figura 33). El hospital cuenta con una sesión multidisciplinaria de tumores gastrointestinales, donde semanalmente se discuten casos relacionados a tumores del tracto digestivo de la red hospitalaria los cuales ameritan el manejo de múltiples especialidades. Dentro de la diversidad de especialistas que participan en estas sesiones se encuentran: cirujanos,

médicos oncólogos, radioterapeutas, nutriólogos clínicos, radiólogos, y psicólogos. A pesar de su importancia, se trata de una comisión ad hoc sin un reglamento o lineamientos que establezcan quienes participan, los criterios para la selección de casos o el alcance de las decisiones ahí tomadas. De la misma manera, no hay protocolos institucionales o locales establecidos para el manejo de pacientes con MCCR. Por lo tanto, queda a criterio de cada médico tratante llevar el caso a sesión, lo cual puede significar que muchos casos no lleguen a ser discutidos.

Figura 33. Distribución organizativa de la red noroeste del sistema de salud de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS)



Fuente: CCSS. (2019)

El problema de la referencia de casos a estas sesiones se puede ilustrar con los datos obtenidos de la investigación realizada, ya que si se analizan los tres niveles establecidos (tumores colorrectales, pacientes estadio IV y pacientes con MCCR) se observa que la cantidad de pacientes referidos de los hospitales de Puntarenas y Guanacaste es significativamente menor a los referidos de hospitales de Alajuela y Heredia. Esto resulta llamativo, ya que, de estos cuatro hospitales regionales, solamente Heredia cuenta con servicio de Oncología Médica. No es el alcance de este estudio determinar las causas de esta situación, sin embargo, podría resultar importante estudiarlo, ya que su resolución podría suponer que un mayor número de pacientes se beneficien de al ser referidos a estas sesiones.

Otra situación a la cual debe prestarse atención es a las áreas de subespecialización de los cirujanos que asisten a la sesión, ya que el servicio de Cirugía General del hospital está conformado en unidades programáticas: Esofagogástrico, Colorrectal, Hepatopancreatobiliar, Pared abdominal, Endocrinológica, Mastología y Emergencias quirúrgicas. En buena práctica, los miembros de las primeras tres deberían asistir de forma regular a la sesión, pero esto no ocurre por diversos motivos. Una solución podría ser la subdivisión de la sesión en cada una de estas áreas de subespecialización, de forma que se le ofrezca una mayor atención a los casos y se garantice la participación de profesionales afines y apropiados, tal y como ocurre para otras patologías oncológicas que tienen

sesiones propias tales como cáncer de mama, melanoma y cáncer pulmonar entre otros. (35)

En el estudio se encuentra que un 43,8% de los casos discutidos corresponden a pacientes con un estadio clínico IV, lo que sugiere que muchos pacientes con estadios I o II —quienes no requieren un tratamiento sistémico— no son llevados a la sesión multidisciplinaria por sus médicos tratantes, lo cual es adecuado para no causar una saturación del servicio. La Unidad de Cirugía Colorrectal tiene como política interna que todos los pacientes operados sean egresados con referencia al servicio de oncología médica, lo anterior ante la posibilidad de requerirse un tratamiento sistémico de acuerdo con el reporte de patología. Esta práctica se considerado beneficiosa a favor de pacientes con estadio III patológico que no requieren de una sesión multidisciplinaria. En este sentido, los casos que se consideran para neoadyuvancia o aquellos que son estadio IV son los que se deberían estar discutiendo en la sesión multidisciplinaria.

A nivel de los casos generales, se ve una predominancia de casos con un primario a nivel de recto en comparación al colon, con una relación de 2,3:1. Esta tendencia no se reproduce en la población con MCCR, donde la relación es prácticamente de 1:1, lo cual se puede deber a la tendencia actual de discutir los casos de neoadyuvancia para tumores rectales, lo que aumentaría el número de estos en la sesión. Lo contrario ocurre en los pacientes metastásicos en quienes no existe una correlación directa del sitio del primario con la enfermedad

hepática, tal y como se evidencia en la literatura. Este comportamiento podría suponer que la selección de casos para ser discutidos en la sesión es adecuada.

Aun cuando el presente trabajo no constituye un estudio de prevalencia o de incidencia, se encontró que un 26,4% de los casos discutidos fueron diagnosticados con MCCR. Considerando la amplia incidencia de un 20-70%, se podría considerar que nos encontramos dentro del rango reportado por la literatura. (4) De igual forma, se observa que un 60,3% de los casos clasificados como estadio IV presentaban MCCR, lo cual también se encuentra dentro de lo estimado por la literatura. Un 100% de los casos discutidos correspondieron a un adenocarcinoma común, lo cual resulta esperable dada la dimensión de la población estudiada. Además, como se ha descrito previamente, el grado de diferenciación histológica realmente no influye en el pronóstico. (24)

En cuanto a la subclasificación oncológica al momento del diagnóstico, se encontró que un 86,8% de los pacientes tenían tumores T3 o mayor, y que un 76,6% tenían una enfermedad regional N1 o mayor. Estos dos hallazgos van acordes con lo descrito en la literatura sobre el comportamiento tumoral; si bien existe una influencia de la carga tumoral, la enfermedad regional es un determinante de la presencia de enfermedad metastásica. (23) A pesar de la estirpe, resulta interesante que un 26,3% de los pacientes se clasificaron como M1b o M1c al momento del diagnóstico, lo cual es muy inferior al 49,9% reportado en la literatura. (12) Igualmente, los pacientes con enfermedad peritoneal (M1c) correspondieron a un 10,5% lo cual es muy inferior al 20,1% reportado en la

literatura. (12) Estos últimos dos hallazgos insinúan un comportamiento más noble de los tumores, lo cual podría ser precisado mediante un estudio a mayor escala.

Debido a que es un estudio transversal de 1 año, la estadística de casos sincrónicos y metacrónicos encontrada no resulta comparable a la literatura, ya que es esperable que la mayoría de los casos discutidos sean sincrónicos. De forma similar, el año de diagnóstico es principalmente el 2018 y en segundo lugar el 2017, ya que corresponden a los casos de recién diagnóstico durante el periodo estudiado. Los casos del 2017 y antes constituyen en su mayoría casos que son metacrónicos, lo que hace sospechar que una importante cantidad de casos de MCCR son diagnosticados como metastásicos dentro del primer año de evolución, siendo necesarios otros estudios para identificar medidas para mejorar esta situación.

También, se encontró que un 39,5% de los pacientes con MCCR tenían un tumor primario no resecable, lo cual contraindicó el manejo quirúrgico, asimismo, un 39,5% de los pacientes con MCCR tenía enfermedad extrahepática que hizo que se contraindicara la resección de las lesiones hepáticas. Luego de tomar en cuenta estos dos criterios, un total de 19 (50%) pacientes fueron considerados para una intervención quirúrgica, lo cual no fue posible en 7 de ellos. Por lo tanto, se le ofreció tratamiento quirúrgico con intención curativa a 12 (31,58%) de los pacientes con MCCR. Esto resulta de importancia, ya que es

superior al 20% que reporta la literatura, lo que demuestra un adecuado manejo de los pacientes. (88)

A pesar de la evidencia del beneficio de la neoadyuvancia en esta población, de los 12 pacientes a los que se les realizó tratamiento con intención curativa, a un 33,3% no se les administró tratamiento sistémico. Inclusive, existió una importante variabilidad en cuanto al esquema administrado, siendo lo más frecuente el uso de la capecitabina. De los 8 casos que recibieron quimioterapia, a 6 de ellos se les administró hasta un máximo de 8 ciclos, a pesar de la recomendación de no superar 6 ciclos para controlar el efecto secundario sobre la morbimortalidad postoperatoria. (69) De igual manera, solamente a 2 de los 12 pacientes se les administró inmunoterapia, ambos con bevacizumab. Esta situación se presenta a pesar de que se ha demostrado el beneficio con los tratamientos biológicos, con la consideración del perfil genético previo. (79)

En cuanto a los tipos de resección, prácticamente a un 60% de los casos se les realizó una resección anatómica (definida como la exéresis de más de un segmento funcional según la clasificación de Coinaud), a un 17% una metastasectomía (acorde a los preceptos de la resección con preservación de parénquima) y a un 25% se les practicó una hepatectomía en 2 tiempos. A pesar de que esta investigación no indaga las razones por las cuales se seleccionó el abordaje en cada caso, ya que puede corresponder a múltiples razones como carga tumoral en cuanto a tamaño o número, distribución de las lesiones o hepatopatías subyacentes, se debe resaltar la importancia de la RPP por sus múltiples

beneficios, especialmente cuando se ha demostrado su no inferioridad con respecto a las resecciones anatómicas y a la luz de la evidencia a favor de un margen de resección de por lo menos 1 mm como oncológicamente seguro. (7) No fue constatado en ninguna de las actas de la sesión que se decidiera ofrecer alternativas ablativas a los pacientes, independientemente de su posibilidad de resección.

Se debe entender que ese estudio contó con limitaciones importantes. Es claro que existe un sesgo de selección, ya que como se propuso previamente, existe la sospecha de que un número importante de casos no están siendo discutidos a nivel de la sesión multidisciplinaria del hospital. Es importante tener en cuenta la posible presencia de un sesgo de medición en cuanto a los criterios de resecabilidad, el estadiaje clínico y otras facetas del diagnóstico y manejo de las MCCR. A pesar de que se trabajó con una fuente primaria — registros médicos en las actas de la sesión—, se encontró que una importante cantidad de ellas presentaba información incompleta, tal y como es ilustrado por el 27,8% de los casos discutidos a los que cuales no se les pudo determinar la provincia de procedencia. Sin embargo, esta fuente se consideró pertinente, confiable, de calidad adecuada y comparable.

CONCLUSIONES

- 1) Las metástasis son el principal determinante de la evolución de los pacientes con CCR, lo cual resalta la importancia de su tratamiento oportuno.
 - a) Es fundamental determinar el tratamiento mediante equipos de trabajo multidisciplinario hepatobiliopancreático.
 - b) El tratamiento sistémico es un estándar de tratamiento como preparación para la intervención quirúrgica, tomando en cuenta las limitaciones de su posología.
 - c) Las terapias biológicas son una herramienta que debe ser utilizada en esta población.
 - d) La ablación tisular quirúrgica es la única modalidad de tratamiento cuya aplicación ha demostrado afectar la supervivencia de los pacientes.
 - e) La tendencia actual en resección es la preservación de parénquima y los márgenes mayores a 1 mm.
 - f) Existen alternativas, en desarrollo, a la cirugía convencional para el tratamiento de las MCCR, como lo son el trasplante hepático y las terapias ablativas percutáneas.
 - g) Con un esquema terapéutico adecuado, se ha descrito la curación de pacientes con MCCR.

- h) Aun ante una recurrencia, la resección quirúrgica es la modalidad de tratamiento con intención curativa de primera línea.
- 2) Indiscutiblemente, el CCR es un problema de salud a nivel mundial y por consecuente en Costa Rica, en donde se encuentra dentro de los primeros diagnósticos oncológicos en incidencia y mortalidad.
- 3) La estadística del Hospital México se encuentra en concordancia con las referencias internacionales, teniendo más de un 25% de los casos de CCR como metastásicos a hígado.
- a) 86,8% de los pacientes tenían tumores primarios T3 o mayor y 76,6% tenían una enfermedad regional N1 o mayor.
 - b) 26,3% de los pacientes se clasificaron como M1b o M1c al momento del diagnóstico.
 - c) 39,5% de los pacientes con MCCR tenían un tumor primario no resecable que contraindicó el manejo quirúrgico. De igual forma, un 39,5% de los pacientes con MCCR tenían enfermedad extrahepática que también contraindicó la resección.
- 4) Prácticamente un 32% de los MCCR fueron manejados con intención curativa, lo cual también está en acuerdo con la evidencia existente en este aspecto.
- a) Se encontró una importante limitación de la administración de tratamientos sistémicos previo a la cirugía de estos pacientes, particularmente de las terapias biológicas.

- b) El principal tipo de intervención quirúrgica corresponde a resecciones anatómicas mayores a un segmento funcional de la clasificación de Coinaud (85%), lo cual va en contra de las recomendaciones de metastasectomías con preservación de parénquima en la literatura.
 - c) No se constató en las actas de la sesión el uso de técnicas ablativas alternativas a la resección quirúrgica, ni con intención curativa ni ablativa.
 - d) De acuerdo con lo observado en el estudio, los pacientes considerados como resecables posiblemente estén recibiendo el mejor tratamiento posible desde un punto de vista quirúrgico, a pesar de las limitaciones ya mencionadas.
- 5) De acuerdo con la forma en cómo se administra la sesión multidisciplinaria de tumores gastrointestinales actualmente, existen fallas de planificación y ejecución a múltiples niveles:
- a) La participación de los especialistas necesarios para el manejo multidisciplinario no es regular ni constante.
 - b) Los casos que se consideran para neoadyuvancia o aquellos que son estadio IV son los que se deberían estarse discutiendo en la sesión multidisciplinaria.

- c) Acorde con lo encontrado, se podría suponer que la selección de casos para ser discutidos en la sesión es adecuada en la mayoría de las ocasiones.

RECOMENDACIONES

- Con el objetivo guiar el manejo de pacientes en los diferentes niveles de atención, se debe considerar la elaboración de guías de tratamiento locales y regionales (o inclusive nacionales) para los pacientes con cáncer colorrectal y para aquella subpoblación con metástasis hepáticas.
- Los registros médicos a nivel nacional pueden ser sujetos a mejora para tener mejores estadísticas e indicadores de salud a nivel nacional, lo anterior tanto en el sistema público como privado.
- Se deben revisar las prácticas locales de los servicios de oncología y cirugía según las particularidades de los pacientes para optimizar el tratamiento con intención curativa.
- Debería establecerse el objetivo de aumentar la captación de los pacientes para la terapia de conversión con el fin de optimizar los resultados oncológicos a mediano y largo plazo.
- Se debería reglamentar adecuadamente la sesión multidisciplinaria o fragmentarla de forma que la participación de los especialistas apropiados ocurra de forma regular, constante y activa.
- Como se mencionó en la discusión de resultados, existen varias áreas de la atención de los pacientes que son tributarios a estudios posteriores para su análisis y optimización de los procesos de atención.

- Los alcances de esta investigación podrían extenderse mediante trabajos futuros que analicen la supervivencia de los pacientes y su comportamiento perioperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez I. Cáncer colorrectal aumenta en ticos entre los 25 y 50 años. La Nación [Internet]. 2017; Available from:
<https://www.laprensalibre.cr/Noticias/detalle/119327/cancer-colorrectal-ataca-a-personas-jovenes-en-el-pais>
2. Cáncer colorrectal pone en alerta el país. Diario Extra [Internet]. 2017; Available from:
<http://www.diarioextra.com/Noticia/detalle/341315/cancer-colorrectal--pone-en-alerta-el-pais>
3. Cascante Lizano S. Cáncer colorrectal ataca a personas jóvenes en el país. La Prensa Libr [Internet]. 2017; Available from:
<https://www.laprensalibre.cr/Noticias/detalle/119327/cancer-colorrectal-ataca-a-personas-jovenes-en-el-pais>
4. Penna C, Nordlinger B. Colorectal metastasis (liver and lung). Vol. 82, Surgical Clinics of North America. 2002. p. 1075–90.
5. HJ Wanebo, C Semoglou, F Attiyeh et al. Surgical management of patients with primary operable colorectal cancer and synchronous liver metastases. Am J Surg. 1978;(135):81–5.
6. SM Wilson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. Arch Surg. 1976;(111):330–3.
7. Memeo R, de Blasi V, Adam R, Goéré D, Azoulay D, Ayav A, et al.

- Parenchymal-sparing hepatectomies (PSH) for bilobar colorectal liver metastases are associated with a lower morbidity and similar oncological results: a propensity score matching analysis. *Hpb*. 2016;18(9):781–90.
8. Salud OM de la. Global Cancer Observatory (GCO) [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
 9. Registro Nacional de Tumores. 2.1. Situación Epidemiológica del Cáncer [Internet]. San Jose; 2015 [cited 2019 Feb 3]. Available from: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>
 10. Michael W. Mulholland, Keith D. Lillemoe, Gerard M. Doherty, Gilbert R. Upchurch, Hasan B. Alam TMP, editor. *Greenfield's SURGERY: Scientific Principles & Practice*. 6th ed. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, a WOLTERS KLUWER; 2017.
 11. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. *Clin Radiol* [Internet]. 2017;72(8):617–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2017.05.016>
 12. Hugen N, Van de Velde CJH, De Wilt JHW, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014;25(3):651–7.
 13. N Hugen, RH Verhoeven, SA Radema et al. Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma. *Ann*

- Oncol. 2013;(24):2819–24.
14. LJ Mekenkamp, KJ Heesterbeek MK et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2012;(48):501–9.
 15. JR Hyngstrom, CY Hu, Y Xing et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer DataBase. *Ann Surg Oncol*. 2012;(19):2814–21.
 16. Quesada-soto P, Ramos-esquivel A. Liver Metastasectomy and Systemic Therapy Improve Overall Survival Compared With Surgery Alone After Curative Liver Resection of Colorectal Metastases in a Developing Country. *J Glob Oncol*. 2018;3(1).
 17. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg* [Internet]. 1992 Oct [cited 2019 Jan 10];216(4):493-504; discussion 504-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1417198>
 18. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M, J Scheele, R Stang, A Altendorf-Hofmann MP, Scheele J, et al. Resection of colorectal liver metastases. - PubMed - NCBI. *World J Surg* [Internet]. 1995 [cited 2019 Jan 10];19(1):59–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7740812>
 19. Vibert E, Bretagnol F, Alves A, Pocard M, Valleur P, Panis Y. Multivariate Analysis of Predictive Factors for Early Postoperative Death After Colorectal

- Surgery in Patients with Colorectal Cancer and Synchronous Unresectable Liver Metastases. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2007 Nov [cited 2019 Jan 10];50(11):1776–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17710496>
20. Bozzetti F, Doci R, Bignami P, Morabito A, Gennari L. Patterns of failure following surgical resection of colorectal cancer liver metastases. Rationale for a multimodal approach. *Ann Surg* [Internet]. 1987 Mar [cited 2019 Jan 10];205(3):264–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3827362>
 21. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Pattern of recurrence in liver resection for colorectal secondaries. *World J Surg* [Internet]. 1987 Aug [cited 2019 Jan 10];11(4):541–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3630198>
 22. Knösel T, Schlüns K, Stein U, Schwabe H, Schlag PM, Dietel M, et al. Chromosomal alterations during lymphatic and liver metastasis formation of colorectal cancer. *Neoplasia* [Internet]. [cited 2019 Jan 10];6(1):23–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15068668>
 23. R Stangl, A Altendorf-Hofmann, RM Charnley et al. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;(343):1405–10.
 24. Jarnagin W, editor. Blumgart's Surgery of the Liver, Biliary Tract, and

- Pancreas. 6th ed. Elsevier Inc; 2017.
25. Norstein J, Silen W. Natural history of liver metastases from colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg* [Internet]. [cited 2019 Jan 10];1(5):398–407. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17061331>
 26. Ballantyne GH, Quin J. Surgical treatment of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 1993 Jun 15 [cited 2019 Jan 10];71(12 Suppl):4252–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8508388>
 27. Cady B, Stone MD, McDermott W V, Jenkins RL, Bothe A, Lavin PT, et al. Technical and biological factors in disease-free survival after hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Arch Surg* [Internet]. 1992 May [cited 2019 Jan 10];127(5):561-8; discussion 568-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1575626>
 28. Tzeng C-WD, Cooper AB, Vauthey J-N, Curley SA, Aloia TA. Predictors of morbidity and mortality after hepatectomy in elderly patients: analysis of 7621 NSQIP patients. *HPB* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jan 10];16(5):459–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24033514>
 29. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE, Gonen M, Downey R, Jarnagin WR, et al. Outcomes after Resection of Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Metastases. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Jan 10];205(2):231–8. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17660069>

30. Mise Y, Kopetz S, Mehran RJ, Aloia TA, Conrad C, Brudvik KW, et al. Is Complete Liver Resection Without Resection of Synchronous Lung Metastases Justified? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2015 May 6 [cited 2019 Jan 10];22(5):1585–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373535>
31. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving Resectability of Hepatic Colorectal Metastases: Expert Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2006 Oct 6 [cited 2019 Jan 10];13(10):1271–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16955381>
32. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, DeMatteo R, Fong Y, Gönen M, et al. Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer in Patients with Concurrent Extrahepatic Disease: Results in 127 Patients Treated at a Single Center. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 Aug 3 [cited 2019 Jan 10];16(8):2138–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19495884>
33. 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. *Association Française de Chirurgie. Cancer* [Internet]. 1996 Apr 1 [cited 2019 Jan 10];77(7):1254–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608500>

34. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 Jan 10];240(6):1052-61; discussion 1061-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15570210>
35. De Greef K, Rolfo C, Russo A, Chapelle T, Bronte G, Passiglia F, et al. Multidisciplinary management of patients with liver metastasis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22(32):7215–25.
36. Ito K, Govindarajan A, Ito H, Fong Y. Surgical Treatment of Hepatic Colorectal Metastasis. *Cancer J* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 Jan 10];16(2):103–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404606>
37. Pawlik TM, Choti MA. Surgical Therapy for Colorectal Metastases to the Liver. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2007 Jul 10 [cited 2019 Jan 10];11(8):1057–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17530336>
38. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey J, et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB* [Internet]. 2013 Feb [cited 2019 Jan 10];15(2):91–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23297719>
39. Choti MA, Sitzmann J V., Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R,

- Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. In: *Annals of Surgery*. 2002.
40. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. 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* [Internet]. 2004 Sep [cited 2019 Jan 10];240(3):438-47; discussion 447-50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15319715>
 41. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Jan 10];241(5):715–22, discussion 722-4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15849507>
 42. Aubin J-M, Bressan A, Grondin S, Dixon E, Maclean AR, Gregg S, et al. Assessing resectability of colorectal liver metastases: How do different subspecialties interpret the same data? *Can J Surg*. 2018;61(4):251–6.
 43. Norén A, Sandström P, Gunnarsdottir K, Ardnor B, Isaksson B, Lindell G, et al. Identification Of Inequalities In The Selection Of Liver Surgery For Colorectal Liver Metastases In Sweden. *Scand J Surg*. 2018;1–8.
 44. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* [Internet]. 1992 Jun [cited 2019

- Jan 10];10(6):896–903. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1534121>
45. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouché O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. *J Clin Oncol* [Internet]. 1997 Feb [cited 2019 Jan 10];15(2):808–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9053508>
46. Meta-Analysis Group in Cancer (MAGIC): Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):301–8.
47. Dangelica MI, Shoup MC, Nissan A. Randomized clinical trials in advanced and metastatic colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2002 Jan [cited 2019 Jan 10];11(1):173–91, ix. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11928799>
48. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2000 Mar 25 [cited 2019 Jan 10];355(9209):1041–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10744089>
49. Saltz LB, Cox J V., Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al.

- Irinotecan plus Fluorouracil and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 Sep 28 [cited 2019 Jan 10];343(13):905–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11006366>
50. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A Randomized Controlled Trial of Fluorouracil Plus Leucovorin, Irinotecan, and Oxaliplatin Combinations in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jan 1 [cited 2019 Jan 10];22(1):23–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14665611>
51. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and Fluorouracil With or Without Oxaliplatin as First-Line Treatment in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 Aug 16 [cited 2019 Jan 10];18(16):2938–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10944126>
52. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III Randomized Trial of FOLFIRI Versus FOLFOX4 in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer: A Multicenter Study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2019 Jan 10];23(22):4866–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15939922>
53. 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. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004 Jan 15 [cited 2019 Jan 10];22(2):229–37. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14657227>
54. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2001 May [cited 2019 Jan 10];8(4):347–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352309>
55. Adam RR, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Levi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: Is there a possibility of cure? *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Apr 10 [cited 2019 Jan 10];27(11):1829–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19273699>
56. Clavien P-A, Selzner N, Morse M, Selzner M, Paulson E. Downstaging of hepatocellular carcinoma and liver metastases from colorectal cancer by selective intra-arterial chemotherapy. *Surgery* [Internet]. 2002 Apr [cited 2019 Jan 10];131(4):433–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11935134>
57. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil,

- leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 1999 Jun [cited 2019 Jan 10];10(6):663–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10442188>
58. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2019 Jan 10];15(6):933–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>
59. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy Regimen Predicts Steatohepatitis and an Increase in 90-Day Mortality After Surgery for Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 May 1 [cited 2019 Jan 10];24(13):2065–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648507>
60. Wein A, Riedel C, Köckerling F, Martus P, Baum U, Brueckl WM, et al. Impact of surgery on survival in palliative patients with metastatic colorectal cancer after first line treatment with weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and folinic acid. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Jan 10];12(12):1721–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843250>
61. 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. *J Clin Oncol*

- [Internet]. 2008 Nov 20 [cited 2019 Jan 10];26(33):5344–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18936472>
62. Shindoh J, Loyer EM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Maru DM, Chun YS, et al. Optimal Morphologic Response to Preoperative Chemotherapy: An Alternate Outcome End Point Before Resection of Hepatic Colorectal Metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2019 Jan 10];30(36):4566–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23150701>
63. Chun YS, Vauthey J-N, 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* [Internet]. 2009 Dec 2 [cited 2019 Jan 10];302(21):2338. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19952320>
64. 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* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2019 Jan 10];116(6):1502–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20120032>
65. 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? *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Aug 20 [cited 2019 Jan

- 10];24(24):3939–45. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16921046>
66. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, et al. Outcome of Posthepatectomy-Missing Colorectal Liver Metastases after Complete Response to Chemotherapy: Impact of Adjuvant Intra-arterial Hepatic Oxaliplatin. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Oct 15 [cited 2019 Jan 10];14(11):3188–94. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17705091>
67. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete Pathologic Response After Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Myth or Reality? *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Apr 1 [cited 2019 Jan 10];26(10):1635–41. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375892>
68. Zalinski S, Abdalla EK, Mahvash A, Vauthey J-N. A Marking Technique for Intraoperative Localization of Small Liver Metastases Before Systemic Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2009 May 12 [cited 2019 Jan 10];16(5):1208–11. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19214636>
69. Kneuertz PJ, Maithel SK, Staley CA, Kooby DA. Chemotherapy-Associated Liver Injury : Impact on Surgical Management of Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;(July 2010):181–90.
70. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey JN, Conrad C.

- Parenchymal-sparing hepatectomy in colorectal liver metastasis improves salvageability and survival. *Ann Surg*. 2016;
71. Parikh AA, Gentner B, Wu T-T, Curley SA, Ellis LM, Vauthey J-N. Perioperative complications in patients undergoing major liver resection with or without neoadjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Jan 10];7(8):1082–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675719>
 72. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg* [Internet]. 2003 Dec [cited 2019 Jan 10];7(8):1034–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14675713>
 73. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver Histology and Surgical Outcomes After Preoperative Chemotherapy With Fluorouracil Plus Oxaliplatin in Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Nov 1 [cited 2019 Jan 10];24(31):4983–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075116>
 74. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 Jan 10];15(3):460–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14998849>

75. Xiong W, Hu L, Jian Y, He Y, Zhou W, Guo X, et al. Focal peliosis hepatis in a colon cancer patient resembling metastatic liver tumor. *World J Gastroenterol*. 2012;18(41):5999–6002.
76. Mcgregor M, Price TJ. Panitumumab in the treatment of metastatic colorectal cancer , including wild-type RAS , KRAS and NRAS mCRC. *Futur Oncol*. 2018;
77. Ohhara Y, Fukuda N, Takeuchi S, Honma R, Shimizu Y, Kinoshita I. Role of targeted therapy in metastatic colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2016;8(9):642–55.
78. Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E. Combined Analysis of Efficacy : The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil / Leucovorin Improves Survival for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(16).
79. Modest DP, Pant S, Sartore-bianchi A. Treatment sequencing in metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:70–83.
80. Price TJ, Tang M, Gibbs P, Haller DG, Peeters M, Arnold D, et al. Targeted therapy for metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* [Internet]. 2018;0(0):1. Available from: <https://doi.org/10.1080/14737140.2018.1502664>
81. Babineau TJ, Lewis WD, Jenkins RL, Bleday R, Steele GD, Forse RA. Role of staging laparoscopy in the treatment of hepatic malignancy. *Am J Surg* [Internet]. 1994 Jan [cited 2019 Jan 10];167(1):151-4; discussion 154-5.

Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8311127>

82. Jarnagin WR, Bodniewicz J, Dougherty E, Conlon K, Blumgart LH, Fong Y. A prospective analysis of staging laparoscopy in patients with primary and secondary hepatobiliary malignancies. *J Gastrointest Surg* [Internet]. [cited 2019 Jan 10];4(1):34–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10631360>
83. John TG, Greig JD, Crosbie JL, Miles WF, Garden OJ. Superior staging of liver tumors with laparoscopy and laparoscopic ultrasound. *Ann Surg* [Internet]. 1994 Dec [cited 2019 Jan 10];220(6):711–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7986136>
84. Jarnagin WR, Conlon K, Bodniewicz J, Dougherty E, DeMatteo RP, Blumgart LH, et al. A clinical scoring system predicts the yield of diagnostic laparoscopy in patients with potentially resectable hepatic colorectal metastases. *Cancer* [Internet]. 2001 Mar 15 [cited 2019 Jan 10];91(6):1121–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11267957>
85. Floriani I, D’Onofrio M, Rulli E, Chen M-H, Li R, Musicco L. Performance of Imaging Modalities in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultraschall der Medizin - Eur J Ultrasound* [Internet]. 2012 Dec 13 [cited 2019 Jan 10];34(05):454–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23238800>
86. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic Imaging of Colorectal Liver

Metastases with CT, MR Imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: A Meta-Analysis of Prospective Studies Including Patients Who Have Not Previously Undergone Treatment. *Radiology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2019 Jan 10];257(3):674–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829538>

87. Shin DS, Ingraham CR, Dighe MK, Wang C, Vaidya S, Moshiri M, et al. Surgical resection of a malignant liver lesion: What the surgeon wants the radiologist to know. *American Journal of Roentgenology*. 2014.
88. Jang KU, Kim CW, Kim KH, Lim SB, Yu CS, Kim TW, et al. Prognostic factors in terms of the number of metastatic nodules in patients with colorectal cancer liver metastases. *Ann Coloproctol*. 2016;32(3):92–100.
89. Xie M, Zhu J, He X, Yang Z, Chen X, Lan P, et al. Liver Metastasis from Colorectal Cancer in the Elderly: Is Surgery Justified? *Digestive Diseases and Sciences*. 2015.
90. Bertot LC, Gómez IEV, Laritza II, Enriquez L. Modelos pronósticos para la cirrosis hepática Prognostic models for hepatic cirrhosis. *Rev Cubana Med*. 2011;50(2):190–201.
91. Madoff DC, Hicks ME, Ahrar K, Wallace MJ, Gupta S. Vein Embolization : tions , and Techni- cal Considerations 1. *RadioGraphics*. 2002;22(5):1063–76.
92. Ganeshan DM, Szklaruk J. Portal Vein Embolization : *Am Roentgen Ray J*. 2012;199(December):1275–82.

93. Lee EC, Kim HB, Kim SH, Lee SD, Lee IJ, Han S-S, et al. Mortality after portal vein embolization. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(6):e5446.
94. Pittau G, Tedeschi M, Castaing D. Intraoperative and Laparoscopic Ultrasound During Liver Surgery. In: Hagopian E, Machi J, editors. *Abdominal Ultrasound for Surgeons*. 2014. p. 201–2015.
95. Boldrini G, de Gaetano AM, Giovannini I, Castagneto M, Colagrande C, Castiglioni G. The systematic use of operative ultrasound for detection of liver metastases during colorectal surgery. *World J Surg [Internet]*. 1987 Oct [cited 2019 Jan 10];11(5):622–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3314181>
96. Machi J, Isomoto H, Yamashita Y, Kurohiji T, Shirouzu K, Kakegawa T. Intraoperative ultrasonography in screening for liver metastases from colorectal cancer: comparative accuracy with traditional procedures. *Surgery [Internet]*. 1987 Jun [cited 2019 Jan 10];101(6):678–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3296262>
97. Olsen AK. Intraoperative ultrasonography and the detection of liver metastases in patients with colorectal cancer. *Br J Surg [Internet]*. 1990 Sep [cited 2019 Jan 10];77(9):998–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207593>
98. Mayo SC, Heckman JE, Shore AD, Nathan H, Parikh AA, Bridges JFP, et al. Shifting trends in liver-directed management of patients with colorectal liver metastasis: A population-based analysis. *Surgery [Internet]*.

- 2011;150(2):204–16. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2011.06.013>
99. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, Geller DA, Steel J, Thomas MT, et al. Minimally Invasive Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 Jan 10];250(5):842–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19806058>
100. 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.
101. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber J-C, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg* [Internet]. 2003 Mar [cited 2019 Jan 10];185(3):221–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12620560>
102. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, et al. High Survival Rate After Two-Stage Resection of Advanced Colorectal Liver Metastases: Response-Based Selection and Complete Resection Define Outcome. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Mar 10 [cited 2019 Jan 10];29(8):1083–90. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21263087>
103. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage

- hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg* [Internet]. 2000 Dec [cited 2019 Jan 10];232(6):777–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11088072>
104. Torzilli G, Procopio F, Botea F, Marconi M, Del Fabbro D, Donadon M, et al. One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: A feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery* [Internet]. 2009 Jul [cited 2019 Jan 10];146(1):60–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19541011>
105. 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-Stage Extended Right Hepatic Resection in Small-for-Size Settings. *Ann Surg* [Internet]. 2012 Mar [cited 2019 Jan 10];255(3):405–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22330038>
106. Fischer JE. *Fischer's mastery of surgery*. 7th ed. Wolters Kluwer; 2019.
107. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Jan 10];143(3):384–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18291260>
108. Fong Y. Surgical therapy of hepatic colorectal metastasis. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 1999;49(4):231–55. Available from:

<http://doi.wiley.com/10.3322/canjclin.49.4.231>

109. De Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: Is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008;248(4):626–36.
110. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* [Internet]. 1997 Aug [cited 2019 Jan 10];84(8):1077–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9278644>
111. Are C, Gonen M, Zazzali K, DeMatteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The Impact of Margins on Outcome After Hepatic Resection for Colorectal Metastasis. *Ann Surg* [Internet]. 2007 Aug [cited 2019 Jan 10];246(2):295–300. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667509>
112. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol* [Internet]. 2007 Jul 1 [cited 2019 Jan 10];18(7):1190–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434896>
113. Hamady ZZR, Cameron IC, Wyatt J, Prasad RK, Toogood GJ, Lodge JPA. Resection margin in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver

- metastasis: A critical appraisal of the 1cm rule. *Eur J Surg Oncol* [Internet]. 2006 Jun [cited 2019 Jan 10];32(5):557–63. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074879830600045X>
114. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7983–91.
115. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The “50-50 criteria” on postoperative day 5: an accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg* [Internet]. 2005 Dec [cited 2019 Jan 10];242(6):824–8, discussion 828-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16327492>
116. 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* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Jan 10];149(5):713–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21236455>
117. Hagness M, Foss A, Line P-D, Scholz T, Jorgensen PF. Liver Transplantation for Nonresectable Liver Metastases From. *Ann Surg*. 2013;257(5).
118. Grut H, Solberg S, Seierstad T, Revheim ME, Egge TS, Larsen SG, et al. Growth rates of pulmonary metastases after liver transplantation for unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2018;105:295–301.
119. McCarley J, Soulen MC. Percutaneous Ablation of Hepatic tumors. *Semin Intervent Radiol* [Internet]. 2010;27(3):337–48. Available from:

http://link.springer.com/10.1007/3-540-26354-3_24

120. Rojas-marín CE, Alejandra E, Sebastián-huerta J. Radiología Intervencionista Oncológica en metástasis hepáticas. 2013;12(5):344–53.
121. Silk M, Tahour D, Srimathveeravalli G, Solomon SB, Thornton RH. The state of irreversible electroporation in interventional oncology. *Semin Intervent Radiol*. 2014;31(2):111–7.
122. Høyer M, Swaminath A, Bydder S, Lock M, Méndez Romero A, Kavanagh B, et al. Radiotherapy for liver metastases: A review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(3):1047–57.
123. Sawrie SM, Fiveash JB, Caudell JJ. Stereotactic body radiation therapy for liver metastases and primary hepatocellular carcinoma: Normal tissue tolerances and toxicity. *Cancer Control*. 2010;17(2):111–9.
124. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575–80.
125. 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* [Internet]. 2009 Sep [cited 2019 Jan 10];250(3):440–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19730175>
126. Nordlinger B, Quilichini MA, Parc R, Hannoun L, Delva E, Huguet C. Hepatic

- resection for colorectal liver metastases. Influence on survival of preoperative factors and surgery for recurrences in 80 patients. *Ann Surg* [Internet]. 1987 Mar [cited 2019 Jan 10];205(3):256–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3827361>
127. Bozzetti F, Bignami P, Montalto F, Doci R, Gennari L. Repeated hepatic resection for recurrent metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 1992 Feb [cited 2019 Jan 10];79(2):146–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555063>
128. Lange JF, Leese T, Castaing D, Bismuth H. Repeat hepatectomy for recurrent malignant tumors of the liver. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1989 Aug [cited 2019 Jan 10];169(2):119–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2547252>
129. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y, Kurachi K, Okamoto K, Okumura T, et al. Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases. *Surgery* [Internet]. 2001 Apr [cited 2019 Jan 10];129(4):421–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11283532>