



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Original

Análisis retrospectivo de los resultados a largo plazo de la estrategia inversa en pacientes con cáncer colorrectal y enfermedad hepática metastásica sincrónica avanzada



Eric Herrero Fonollosa ^{a,*}, María Galofré Recasens ^a, Alba Zárate Pinedo ^b,
 María Isabel García Domingo ^a, Judith Camps Lasa ^a, Fernando Pardo Aranda ^b,
 Francisco Espin Álvarez ^b y Esteban Cugat Andorrà ^{a,b}

^a Unidad de Cirugía HBP, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^b Unidad de Cirugía HBP, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 25 de noviembre de 2021

Aceptado el 15 de abril de 2022

On-line el 21 de junio de 2022

Palabras clave:

Metástasis hepáticas

Estrategia inversa

Cirugía hepática

Metástasis sincrónicas

RESUMEN

Introducción: La estrategia inversa (EI) es un esquema indicado en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) y metástasis hepáticas sincrónicas (MHS) avanzadas. Incluye quimioterapia neoadyuvante, seguido de resección hepática y, por último, resección del CCR.

Material: Estudio descriptivo retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de hepatectomías por metástasis hepáticas de CCR en 2 centros entre 2007 y 2019. Se incluyeron 88 pacientes con CCR y MHS. La enfermedad hepática fue bilobar en un 65,9%, el número y el tamaño medio de las lesiones fue de 5,5 y 42,7 mm, respectivamente. La respuesta radiológica al tratamiento se evaluó mediante criterios RECIST. La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) media se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier y regresión de Cox.

Resultados: De los 88 pacientes, 75 completaron la EI (85,2%). La respuesta radiológica fue parcial en el 75,7% y la estabilización en el 22,8%. La tasa de morbilidad (Clavien-Dindo \geq IIIA) tras la cirugía hepática y colorrectal fue del 29,4 y 9,3%, respectivamente. No hubo mortalidad a los 90 días. La tasa de recurrencia fue del 76%. Se diagnosticaron 106 recurrencias en 56 pacientes. De estos, se realizó tratamiento quirúrgico asociado a quimioterapia en 34 (32,1%). La SLP fue de 8,5 meses y la SG a 5 años fue del 53%.

Conclusiones: En pacientes con CCR y MHS la EI permite el control inicial de la enfermedad metastásica, seleccionar pacientes respondedores a la neoadyuvancia y optimizar las posibilidades de resección completa, influyendo en la supervivencia a largo plazo.

© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ericherrero@protonmail.com (E. Herrero Fonollosa).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.04.007>

0009-739X/© 2022 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Long-term results of liver-first approach strategy in patients with advanced synchronous liver metastases from colorectal cancer

ABSTRACT

Keywords:

Liver metastases
Liver-first approach
Liver surgery
Synchronous metastases

Background: The “liver-first” approach (LFA) is a strategy indicated for advanced synchronous liver metastases (ASLM) from colorectal cancer (CRC). Includes neoadjuvant chemotherapy, resection of the ASLM followed by CRC resection.

Methods: Retrospective descriptive analysis from a prospective database of hepatectomies from liver metastases (LM) from CRC in two centers. Between 2007-2019, 88 patients with CRC-ASLM were included in a LFA scheme. Bilobar (LM) was present in 65.9%, the mean number of lesions was 5.5 and mean size 42.7 mm. Response to treatment was assessed by RECIST criteria. Progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were estimated using Kaplan-Meier survival curves.

Results: Seventy-five of 88 patients (85.2%) completed the LFA. RECIST evaluation showed partial response in 75.7% and stable disease in 22.8%. Severe morbidity rate (Clavien–Dindo \geq IIIA) after liver and colorectal surgery was present in 29.4% and 9.3%, respectively. There was no 90-day postoperative mortality in both liver and colorectal surgeries. Recurrence rate was 76%, being the liver the most frequent site, followed by the pulmonary. From the total number of recurrences (106) in 56 patients, surgical with chemotherapy rescue treatment was accomplished in 34 of them (32.1%). The mean PFS was 8.5 and 5-year OS was 53%.

Conclusions: In patients with CRC-ASLM the LFA allows control of the liver disease beforehand and an assessment of the tumor response to neoadjuvant chemotherapy, optimising the chance of potentially curative liver resection, which influences long-term survival.

© 2022 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna más frecuente¹ y la segunda causa de muerte por cáncer². El hígado es el órgano más comúnmente afectado por metástasis a distancia³. Hasta un 25% de los pacientes presentan metástasis hepáticas sincrónicas (MHS)⁴, confiriéndoles un peor pronóstico².

La resección completa del CCR y de la enfermedad metastásica, asociada a quimioterapia, se considera el único tratamiento potencialmente curativo que alarga la supervivencia⁵.

La secuencia óptima en el tratamiento del CCR con MHS permanece en controversia².

El abordaje clásico consiste en la resección del CCR, seguido de quimioterapia y, por último, la cirugía de las MHS. Menos del 30% de los pacientes completan el tratamiento. Su principal desventaja es la potencial progresión de la enfermedad hepática en caso de retraso del tratamiento quimioterápico adyuvante por complicaciones derivadas de la cirugía colorrectal⁶.

La resección simultánea del CCR y de las MHS presenta como principal desventaja el aumento de la morbimortalidad postoperatoria, aunque en casos seleccionados los resultados son equiparables a los de otros esquemas^{1,7,8}.

Dado que el pronóstico a largo plazo de estos pacientes lo condicionan las MHS, Mentha et al. en 2006⁹ describieron la estrategia inversa (EI) o «Liver-First Approach». Esta consiste en empezar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante,

seguido de la cirugía hepática y, finalmente, la cirugía del CCR⁹. Está indicada en pacientes con CCR asintomático o sintomático tratable mediante endoprótesis o colostomía y MHS potencialmente reseccables o inicialmente irreseccables. Esta estrategia permite el control sistémico inicial de la enfermedad, la selección de pacientes respondedores a la quimioterapia y la optimización de las posibilidades de resección hepática completa¹.

El objetivo del estudio fue evaluar los resultados a largo plazo (principalmente supervivencia global y libre de progresión, tasa de recidiva y tasa de pacientes que completaron el esquema terapéutico) en pacientes diagnosticados de CCR y MHS potencialmente reseccables o inicialmente irreseccables incluidos en un esquema de EI.

Material y método

Estudio retrospectivo descriptivo sobre una base de datos prospectiva de 609 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) en 2 hospitales terciarios desde junio de 2007 en uno de ellos (Centro 1) y marzo de 2015 en el otro (Centro 2) (momento en el que se constituyó una unidad de cirugía hepática conjunta con los mismos protocolos terapéuticos en ambos hospitales), cerrándose la inclusión en ambos centros en diciembre de 2019 para obtener un seguimiento mínimo de 6 meses.

Se identificaron 88 pacientes diagnosticados de CCR y MHS de forma consecutiva que, tras evaluación en comité multidisciplinar, se incluyeron en un esquema de EI. Los criterios de

inclusión fueron¹: CCR asintomático o sintomático tratable mediante endoprótesis o derivación quirúrgica², MHS potencialmente resecables o inicialmente irresecables (según las NCCN colon cáncer guidelines)³, ausencia de enfermedad extrahepática irresecable⁴, paciente apto para cirugía (ECOG \leq 2)⁵, consentimiento informado. Se consideró fallo en intención de tratar a¹: persistencia de metástasis hepáticas irresecables o progresión de las mismas tras el tratamiento neoadyuvante², progresión de la enfermedad entre la hepatectomía y la colectomía³, sintomatología del CCR no tratable mediante endoprótesis o derivación quirúrgica.

El esquema de la EI consistió en iniciar el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante. La respuesta a la quimioterapia tras el tercer o cuarto ciclo se evaluó mediante los criterios radiológicos RECIST¹⁰, con una tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) con contraste hepato-específico (gadoxetato disódico). En ausencia de progresión, se consideró para cirugía hepática y, finalmente, se realizó la cirugía del CCR. Los pacientes con neoplasia de recto recibieron quimiorradioterapia preoperatoria y una re-estadificación de la enfermedad mediante TC y RM pélvica. Las complicaciones derivadas de ambas cirugías se registraron según la clasificación Clavien-Dindo¹¹.

Quimioterapia neoadyuvante

Se basó en esquema Folfox (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino) en la mayoría de los casos, asociado a anticuerpo monoclonal según el estado mutacional RAS/BRAF. Se revaloró la resecabilidad de las MHS en comité multidisciplinar y los pacientes tributarios a cirugía fueron intervenidos tras un intervalo de unas 4 semanas. En los pacientes tratados con antiangiogénico el intervalo fue de 6 semanas.

Cirugía

El objetivo de la cirugía hepática fue la resección tumoral completa manteniendo un volumen hepático residual suficiente (FLR) $>$ 25% del volumen hepático total. Se realizaron estrategias de incremento del volumen (embolización portal [PVE] o bipartición hepática [ALPPS]) si el FLR era $<$ 25%. El abordaje fue laparoscópico en los casos considerados técnicamente factibles por el equipo quirúrgico.

Análisis estadístico

Los datos categóricos se presentan como números absolutos y porcentajes. Los datos continuos se presentan como medias (con desviaciones estándar). Para el estudio de los factores que influyen en la tasa de resección R0/R1 y la tasa de recidiva se han analizado las variables mediante Chi-cuadrado para el estudio univariante y el método de regresión logística para el análisis multivariante. Considerando la significación estadística significativa una $p < 0,05$. Para el estudio de los factores pronósticos de la supervivencia se realizó el método de Kaplan-Meier y regresión de Cox (univariante) y la regresión de Cox por pasos hacia delante (multivariante). El seguimiento medio se consideró el tiempo transcurrido desde la cirugía colorrectal hasta la fecha de la última visita. La supervivencia global (SG) se consideró el tiempo transcurrido desde el

diagnóstico hasta la fecha de la última visita. La supervivencia libre de progresión (SLP) se consideró el tiempo desde la cirugía del CCR hasta la fecha de la primera recidiva (en caso de haberse realizado una cirugía R0 y que no exista enfermedad metastásica al diagnóstico) o progresión de la enfermedad (en resecciones R1 o enfermedad extrahepática no resecada, principalmente pulmonar). Los análisis se realizaron con el programa SPSS® (versión 26).

Resultados

De los 88 pacientes incluidos en la EI, el 61,4% fueron varones, con una edad media de 61 años (32-80). La localización más frecuente del CCR fue el colon izquierdo (47,7%), seguido del recto (35,2%) y el colon derecho (17%).

La enfermedad hepática fue bilateral en el 65,9%, con una media de 3,6 segmentos afectados (1-8). El número y tamaño medio de las lesiones fue de 5,5 (1-35) y 42,7 mm (1-140), respectivamente.

El 15,9% de pacientes presentaban enfermedad extrahepática inicialmente, siendo la pulmonar la más frecuente (85,7%). Un paciente presentaba metástasis suprarrenal y otro un implante peritoneal localizado (tabla 1).

Setenta y cinco pacientes (85,2%) completaron la EI. Nueve pacientes requirieron colocación de endoprótesis y 3 una colostomía por sintomatología del CCR, permitiendo completar el tratamiento (fig. 1).

Trece pacientes (14,8%) no completaron EI por fallo en intención de tratar. La causa más frecuente fue por progresión durante la quimioterapia neoadyuvante (53,8%), seguido de progresión entre la hepatectomía y colectomía (30,8%) y, finalmente, por sintomatología del CCR no tratable mediante endoprótesis o derivación (15,4%).

La SG a 5 años de este grupo de pacientes fue del 8% (fig. 2).

Tabla 1 – Características preoperatorias de los pacientes con cáncer colorrectal y enfermedad hepática metastásica sincrónica avanzada seleccionados para estrategia inversa

Estrategia inversa	88 pacientes
Hospital (HUMT/HUGTiP)	69/88 (78,4%)/19/88 (21,6%)
Sexo (V/M)	54/88 (61,4%)/34/88 (38,6%)
Edad media (años)	61 (32-80)
CEA inicial (ng/ml)	163,8 \pm 305 (1-1.621)
Localización del tumor primario	
Colon izquierdo	42/88 (47,7%)
Recto	31/88 (35,2%)
Colon derecho	15/88 (17%)
Metástasis hepáticas	
Bilaterales	58/88 (65,9%)
Número medio	5,5 (1-35)
Tamaño medio (mm)	42,7 (1-140)
Número segmentos afectados	3,6 (1-8)
Enfermedad extrahepática	14/88 (15,9%)
Pulmonar	12/14 (85,7%)
Suprarrenal	1/14 (7,1%)
Implante peritoneal localizado	1/14 (7,1%)

CEA: antígeno carcinoembrionario; HUGTiP: Hospital Universitari Germans Trias i Pujol; HUMT: Hospital Universitari Mútua Terrassa; M: mujer; mm: milímetros; V: varón

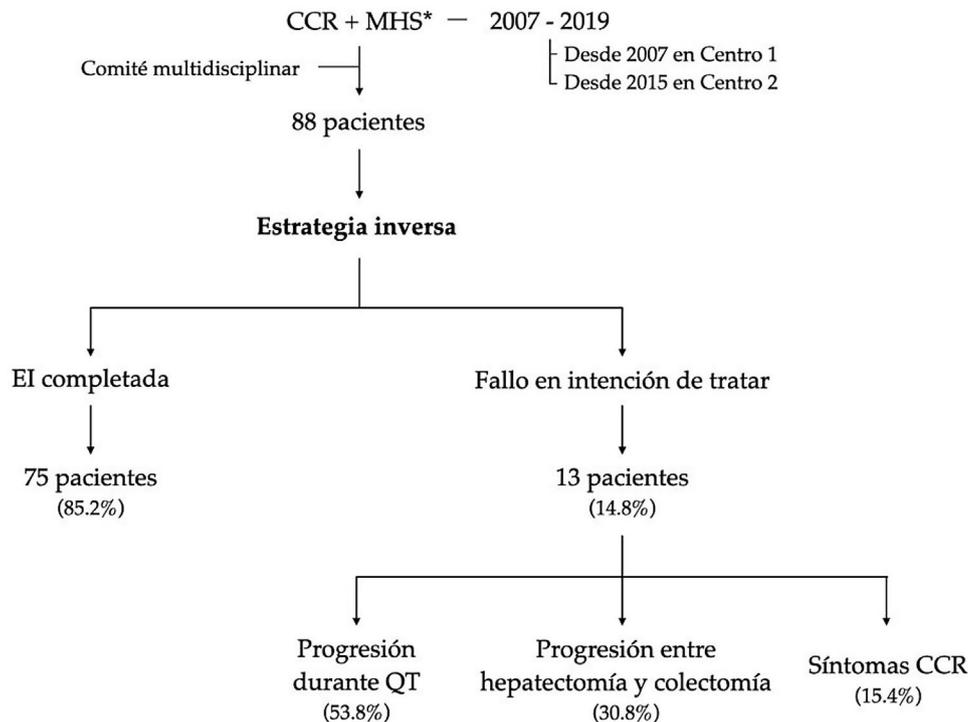


Figura 1 – Evolución de los pacientes incluidos en estrategia inversa.

CCR: cáncer colorrectal; EI: estrategia inversa; MHS: metástasis hepáticas sincrónicas; QT quimioterapia.

Quimioterapia preoperatoria y respuesta radiológica

El 93,3% realizó quimioterapia neoadyuvante intravenosa. El esquema fue Folfox en el 84% de los casos, con una media de 8,5 ciclos \pm 6,5 (2-36). El 54,3% asoció un anticuerpo monoclonal (cetuximab [24,3%], bevacizumab [17,1%] y panitumumab [12,9%]). La respuesta radiológica fue parcial en el 75,7% de los pacientes y estabilización en el 22,8%. El número de ciclos de QT neoadyuvante (mayor o menor de 4 ciclos) y el tipo de respuesta radiológica no tuvieron influencia sobre la recidiva de la enfermedad (tabla 2).

Cirugía

Respecto a la cirugía hepática, el número de procedimientos realizados, el tipo de resección hepática, la vía de abordaje, los procedimientos de incremento de volumen y el análisis del margen de resección se resumen en la tabla 3. En 2 pacientes se asoció otro procedimiento a la resección hepática (una suprarrenalectomía y una resección de un implante peritoneal diafragmático localizado). La distribución bilateral de las metástasis hepáticas fue identificado como un factor de riesgo de obtener una resección R1 tanto en el análisis univariante como en el multivariante. El número de segmentos hepáticos afectados, el número de segmentos resecaos y el tipo de resección hepática realizada no tuvieron influencia en el estado del margen de resección (tabla 4). La morbilidad tras la cirugía hepática fue mayoritariamente grado IIIA en el 18,7% (14 pacientes requirieron un drenaje percutáneo por colección intraabdominal), seguido de grado I en el 16%. Cinco pacientes requirieron una reintervención quirúrgica (2 por hemoperito-

neo y 3 para drenaje de colecciones no accesibles percutáneamente). No hubo mortalidad peroperatoria a los 90 días (tabla 5).

En relación a la cirugía del CCR, las intervenciones más frecuentes fueron la hemicolectomía izquierda (45,6%), la cirugía de recto (31,7%) y la hemicolectomía derecha (21,1%). La intervención fue laparoscópica en el 41,3% de los casos. Todos los pacientes con neoplasia de recto recibieron radioterapia preoperatoria. La cirugía fue R0 en el 89,3% de pacientes, R1 en el 6,7% y R2 en el 2,7%.

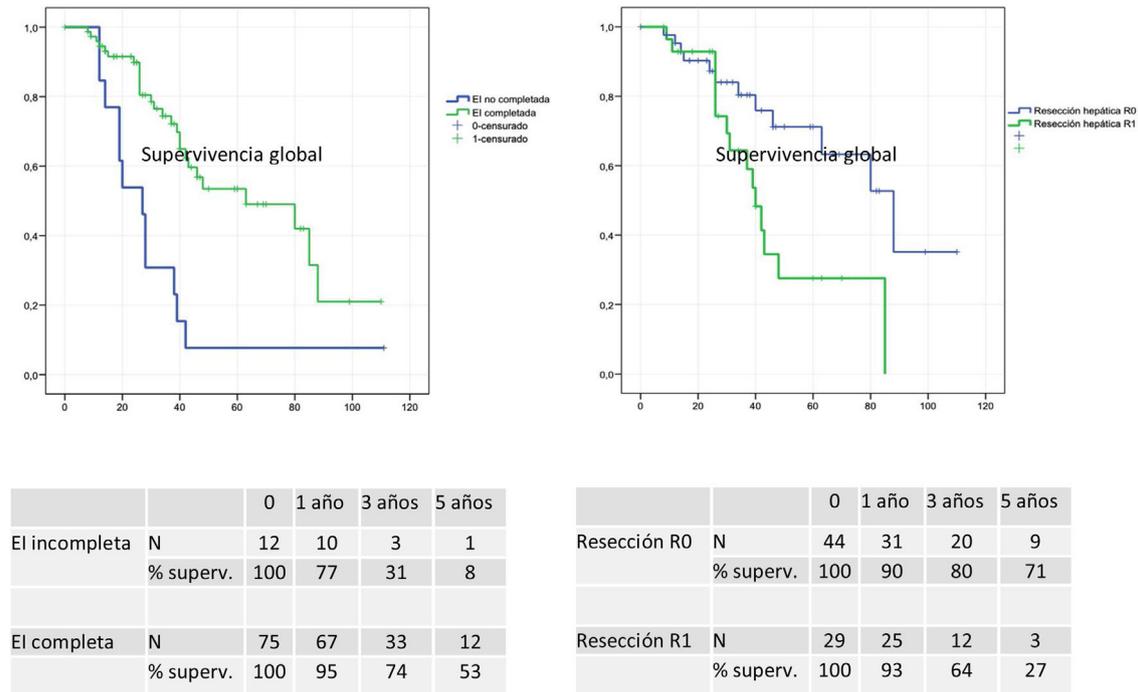
La morbilidad tras la cirugía colorrectal fue grado III o superior en 7 pacientes (9,3%). No hubo mortalidad peroperatoria a los 90 días (tabla 4).

La mediana de días transcurridos entre la hepatectomía y la colectomía fue de 94 días (20-536). La presencia/ausencia de morbilidad grave tras hepatectomía (Dindo > III) no tuvo influencia sobre el intervalo de días transcurridos entre las 2 intervenciones siendo de 83 y 113 días, respectivamente ($p = 0,59$). Un 57,3% de pacientes recibió quimioterapia adyuvante tras la cirugía colorrectal.

Seguimiento

Durante el seguimiento, se diagnosticaron 106 recidivas en 57 pacientes (76%). La más frecuente fue hepática (53%), seguida de pulmonar (34%) y locorregional (13%). El tratamiento de la recidiva tumoral fue quirúrgico asociado a quimioterapia en 34 pacientes (32,1%), incluyendo 20 rehepatectomías, 10 resecciones atípicas pulmonares y 2 cirugías de la recidiva locorregional.

La presencia de enfermedad hepática bilateral y la obtención de un margen de resección hepático positivo fueron



*El Estrategia inversa, N número de pacientes a riesgo

*R0/R1 hace referencia al estado del margen de resección, N número de pacientes a riesgo

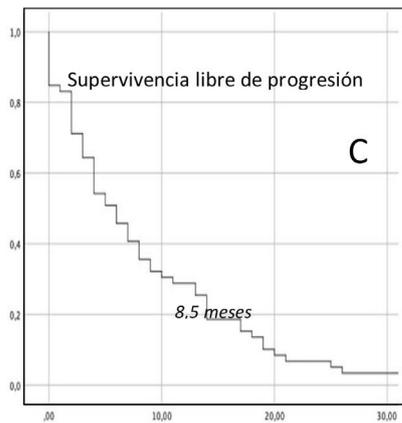


Figura 2 – Curvas de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) a los 5 años.

**A) SG a los 5 años de los pacientes que completaron la EI (color verde) respecto a los que no la completaron (color azul).
B) SG a los 5 años de los pacientes con margen de resección hepático libre (color azul) respecto a los que presentaron margen afecto (color verde).**

C) SLP de los pacientes que completaron la EI.

EI: estrategia inversa; N: número de pacientes a riesgo; R0/R1: hace referencia al estado del margen de resección.

identificados como factores de riesgo para la recidiva de la enfermedad. En el análisis multivariante, únicamente la afectación del margen de resección mantuvo la significación estadística. Otros factores como el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, la respuesta radiológica, el nivel de CEA, la morbilidad tras la cirugía hepática y el intervalo entre la cirugía hepática y colónica no tuvieron influencia sobre la tasa de recidiva (tabla 5).

Tras un seguimiento medio de 27,6 meses, el 64% de pacientes estaban vivos. La SLP fue de 8,5 meses, la SG a 5 años de los pacientes con EI completada fue del 53% respecto al 8% en los pacientes que no la completaron, siendo estas diferencias significativas en el análisis uni y multivariante.

El estado del margen de resección hepático (R0/R1) tuvo impacto sobre la SG a 5 años, siendo del 63,3 y 27,6%, respectivamente, con una significación de p de 0,02 en el

Tabla 2 – Análisis de los factores relacionados con la recidiva en el grupo de pacientes que completaron la EI (test de Chi-cuadrado [univariante], regresión logística [multivariante])

	No recidiva N	Recidiva N	Univariante Valor de p	Multivariante Valor de p
CEA (5 mg/dl)				
< 5	2	14	0,27	ns
> 5	15	44		
CEA (200 mg/dl)				
< 200	12	48	0,27	ns
> 200	5	10		
Número de ciclos QT neoadyuvante				
< 4 ciclos	3	14	0,65	ns
> 4 ciclos	13	44		
Respuesta radiológica (RECIST)				
Enfermedad estable	3	12	0,83	ns
Respuesta parcial	12	41		
Distribución metástasis hepáticas				
Unilateral	10	19	0,05	ns
Bilateral	7	39		
Tipo hepatectomía				
Mayor	3	14		n.s
Mayor + resecc. lim. múltiple	3	13	0,71	
Mayor + resecc. lim. única	3	5		
Menor	8	26		
Tipo resección				
R0	13	31	0,02	0,02
R1	2	27		
Morbilidad hepatectomía				
Dindo < III	15	42	0,18	ns
Dindo > III	2	16		
Intervalo entre IQ				
< 94 días	10	28	0,44	ns
> 94 días	7	30		

CEA: antígeno carcinoembrionario; IQ: intervención quirúrgica; N: ns: no significativo; QT: quimioterapia; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; R0/R1: hace referencia al estado del margen de resección.

análisis multivariante (fig. 2). La tasa de recidiva, las complicaciones graves tras cirugía hepática o el intervalo prolongado entre las 2 cirugías no tuvieron impacto sobre la supervivencia a largo plazo.

Tabla 3 – Resultados de la cirugía hepática

Número de procedimientos de cirugía hepática	124 en 75 pacientes
Hepatectomía derecha	23 (30,7%)
Hepatectomía izquierda	11 (14,7%)
Trisectorectomía derecha	4 (5,3%)
Trisectorectomía izquierda	1 (1,3%)
Bisegmentectomía	31 (41,3%)
Segmentectomía	10 (13,3%)
Resección limitada	15 (20%)
Resección limitada múltiple	29 (38,7%)
Laparoscopia	22/75 (29,3%)
Cirugía en 2 tiempos	
Embolización portal	3/75 (4%)
ALPPS	5/75 (6,7%)
Tipo de resección	
R0 > 1 mm	46/75 (61,3%)
R1 < 1 mm	26/75 (34,7%)
R1 vascular	3/75 (4%)

ALPPS: Associating Liver Partition and Portal vein Ligation for Staged hepatectomy; R0/R1: hace referencia al estado del margen de resección.

Discusión

La EI o «Liver-First Approach» fue introducida por Mentha et al. en 2006 para el tratamiento de las MHS de CCR⁹. Esta incluye la quimioterapia preoperatoria, seguida de resección de las MHS y, finalmente, resección del CCR. Esta estrategia permite obtener un control inicial de la enfermedad metastásica hepática mediante el tratamiento sistémico, por lo que podría optimizar las posibilidades de resección hepática curativa. A diferencia del abordaje clásico, podría minimizar el riesgo de progresión de las MHS, convirtiéndose estas en irreseccables tras la resección intestinal, debido a complicaciones derivadas de la cirugía colorrectal, especialmente en casos de enfermedad hepática avanzada^{7,14,15}.

Este estudio descriptivo evalúa los resultados a largo plazo de la EI en pacientes con CCR y MHS avanzadas en 2 hospitales terciarios durante un período de 12 años.

Se consideró enfermedad hepática avanzada aquella con alta carga tumoral, generalmente metástasis múltiples y bilobares, o bien lesiones que por su localización implicaran resecciones técnicamente complejas.

Mediante este abordaje terapéutico un 85,2% de los pacientes completó el esquema terapéutico, siendo este resultado ligeramente superior al de otras series publicadas previamente (65-84%)^{1,12-14}. Esta diferencia podría deberse a que pacientes con MHS avanzadas diagnosticados en otros

Tabla 4 – Influencia de las características de las metástasis hepáticas y el tipo de resección hepática en la obtención de una resección hepática completa (test de Chi-cuadrado [univariante], regresión logística [multivariante])

	Resección R0	Resección R1 N	Univariante Valor de p	Multivariante Valor de p
<i>Distribución metástasis hepáticas</i>				
Unilateral	22	6	0,01	0,05
Bilateral	22	23		
<i>Segmentos afectos</i>				
< 3	21	9	0,19	ns
> 3	23	19		
<i>Segmentos resecaos</i>				
< 3	23	9	0,07	ns
> 3	21	20		
<i>Tipo de hepatectomía</i>				
Mayor	12	5		
Mayor + resección lim múltiple	6	9	0,24	ns
Mayor + resección lim única	14	4		
Menor	22	11		

N: número de pacientes; R0/R1: hace referencia al estado del margen de resección; ns: no significativo.

centros, únicamente fueron referidos a valoración del comité multidisciplinar en caso de respuesta al tratamiento neoadyuvante, perdiéndose aquellos que no tuvieron respuesta. Esto generaría un sesgo a favor de pacientes respondedores al tratamiento y con mayores posibilidades de completar la EI.

Entre las ventajas descritas de la EI se encuentran una duración menor de la quimioterapia previa a la resección hepática, una tasa de respuesta elevada a la quimioterapia y una mayor tasa de respuesta previa a la hepatectomía, así como maximizar la realización de radioterapia pélvica en los pacientes con neoplasia rectal¹⁴. El análisis de esta serie confirma estas ventajas, ya que la duración media de la quimioterapia neoadyuvante fue de 8 ciclos, optimizándose su efectividad y realizándose la cirugía hepática en fase de respuesta. Únicamente 7 pacientes (8%) progresaron durante la neoadyuvancia y fueron excluidos por fallo en intención de tratar. En el 92% de los pacientes se obtuvo estabilización o respuesta radiológica parcial según criterios RECIST, siendo similar a la descrita en la literatura^{13,16,17}. En esta serie se evaluó la respuesta al tratamiento mediante TC abdominal con contraste intravenoso y RM con contraste hepato-específico (gadaxetato disódico). Esta última podría permitir la detección de lesiones hepáticas no diagnosticadas mediante otras técnicas y, por tanto, modificar la estrategia quirúrgica en algunos pacientes²²⁻²⁴.

La EI está indicada en pacientes con CCR asintomático o con síntomas tratables mediante colocación de endoprótesis o derivación quirúrgica, permitiendo así completar el tratamiento. Otras series reportan sintomatología derivada del CCR

durante el tratamiento entre el 5 y el 7% de pacientes^{1,14}. En la serie actual, el 16% de pacientes requirieron tratamiento por CCR sintomático completando el esquema terapéutico.

El 93,3% realizó quimioterapia neoadyuvante intravenosa, exceptuando dos casos por edad avanzada y comorbilidad que recibieron quimioterapia oral. Solo en el 54,3% de los casos se asoció un anticuerpo monoclonal, probablemente por el diferente criterio por parte de los oncólogos de los 2 centros participantes en cuanto a su indicación en régimen de neoadyuvancia.

En cuanto a la cirugía hepática, un 54-57% de los casos requirió una hepatectomía mayor para obtener una resección R0. En la literatura disponible se reporta entre un 36-89% de hepatectomías mayores^{13,16,17}. Este elevado porcentaje de resecciones hepáticas mayores podría ser debido a que en la mayoría de las series publicadas, incluyendo la actual, los pacientes seleccionados para EI tienden a presentar mayor porcentaje de enfermedad hepática múltiple y bilobar. En esta serie, el 65,9% de los casos presentaban MHS bilaterales, con una media de > 5 lesiones, > 4 cm de tamaño y > 3 segmentos afectos.

En nuestra serie, el 29,3% de hepatectomías fueron por laparoscopia. La bibliografía disponible no muestra diferencias entre el abordaje abierto y el laparoscópico en enfermedad hepática maligna, por lo que la decisión de realizar un abordaje laparoscópico en estos casos debe fundamentarse en la experiencia del equipo quirúrgico¹⁷.

La resección hepática fue R0 en el 61,3% de los pacientes, siendo similar a lo reportado en otras series (50-80%)^{13,16} y R1

Tabla 5 – Morbimortalidad tras la cirugía hepática y colorrectal según la clasificación de Clavien-Dindo

Morbilidad (clasificación Clavien-Dindo) (30 días)	Hepatectomía	Colectomía
Grado I	12 (16%)	13 (17,3%)
Grado II	8 (10,7%)	8 (10,7%)
Grado IIIA (drenaje percutáneo)	14 (18,7%)	3 (4%)
Grado IIIB (re-intervención)	5 (6,7%)	3 (4%)
Grado IVA	3 (4%)	1 (1,3%)
Grado IVB	0	0
Mortalidad perioperatoria (90 días)	0	0

en el 34,7%. La tasa de resecciones R1 está relacionada con la carga tumoral hepática. En el presente estudio únicamente la distribución bilateral de las metástasis se relacionó con una mayor tasa de resecciones R1. El número de segmentos hepáticos afectados y reseçados superior a 3 o el tipo de resección hepática realizada no influyeron en el estado del margen de resección. La obtención de un margen de resección positivo en la cirugía hepática se relacionó con una mayor tasa de recidiva de la enfermedad y una supervivencia a 5 años menor respecto a los pacientes con una resección hepática R0. Sin embargo, en nuestra opinión, la posibilidad de obtener una resección R1 tras cirugía hepática no debería constituir un criterio de irreseccabilidad, ya que en este grupo de pacientes los resultados a largo plazo son superiores a los que no se les realiza ninguna resección¹⁸.

La morbilidad fue principalmente grado IIIA (18,7%) tras la cirugía hepática y grado I (17,3%) tras la cirugía colorrectal, equiparable a otras series descritas¹⁹. No hubo mortalidad perioperatoria a los 90 días. La presencia de complicaciones graves tras la hepatectomía (Dindo > IIIA) constituye una de las preocupaciones al plantear una EI, ya que podría retrasar la cirugía del primario y tener un impacto negativo en la evolución de estos pacientes. Sin embargo, en esta serie la morbilidad post-hepatectomía no se relacionó ni con una mayor tasa de recidivas ni incrementó el intervalo de días entre la cirugía hepática y colorrectal, así como tampoco impactó negativamente en la supervivencia a largo plazo.

No se han demostrado diferencias en la supervivencia de pacientes tratados mediante abordaje clásico o EI^{14,20,21,25}, aunque no existen estudios aleatorizados comparando ambas estrategias. Podría existir una tendencia a incluir en la EI a pacientes con enfermedad hepática más avanzada, lo que impactaría negativamente en la supervivencia de este grupo.

La SLP fue de 8,5 meses. Dado que la mayoría de pacientes incluidos en la EI presentaban enfermedad hepática avanzada y hasta el 15,9% tenían enfermedad extrahepática en el momento del diagnóstico, se consideró más apropiado analizar la SLP y no la supervivencia libre de enfermedad. En el caso de las metástasis pulmonares (localización más frecuente), en muchas ocasiones se logran controlar e incluso cronificar con la quimioterapia sistémica.

La recurrencia en las series de EI no es infrecuente, pero su tasa es variable¹⁴. En nuestra serie, 57 pacientes (76%) presentaron al menos una recidiva. De estos, el 32,1% fueron tratados con cirugía y quimioterapia. Los autores consideran fundamental el manejo de estos pacientes en el marco de un comité multidisciplinar que facilite la detección precoz y el tratamiento de las recidivas.

La SG a los 5 años de los pacientes con la EI completada fue del 53%, similar al de la serie global de hepatectomías (30-72%)^{12,16,17}.

Las limitaciones del presente estudio incluyen que se trata de un análisis retrospectivo con un número limitado de pacientes, únicamente forman parte dos hospitales y no hay grupo control con el que comparar. Algunos datos que podrían tener influencia en el pronóstico, como el estado mutacional (RAS/BRAF), no han sido analizados.

En conclusión, en los pacientes con CCR y MHS avanzadas, la EI permite el control inicial de la enfermedad metastásica, completándose el esquema terapéutico en el 85,2% de los

pacientes, con una morbimortalidad aceptable y una supervivencia global similar a la serie global de hepatectomías.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lam VWT, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *HPB (Oxford)*. 2014;16:101-8.
- Lillemoe HA, Vauthey J-N. Surgical approach to synchronous colorectal liver metastases: Staged, combined, or reverse strategy. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9:25-34.
- Xu F, Tang B, Jin TQ, Dai CL. Current status of surgical treatment of colorectal liver metastases. *World J Clin Cases*. 2018;6:716-34.
- Du Pasquier C, Roulin D, Bize P, Sempoux C, Rebecchini C, Montemurro M, et al. Tumor response and outcome after reverse treatment for patients with synchronous colorectal liver metastasis: A cohort study. *BMC Surg*. 2020;20:1-8.
- Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:729-41.
- Tzeng CWD, Aloia TA. Colorectal Liver Metastases. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:195-202.
- Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a LiverMetSurvey-based study. *Ann Surg*. 2012;256:772-9.
- Nari GA, López-Ben S, Mariot D, Albiol M, Góngora-Ortega J, Figueras J. Synchronous liver metastases from colorectal origin, Simultaneous or staged resection? *Cir Cir*. 2018;86:528-35.
- Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg*. 2006;93:872-8.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45:228-47.
- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:205-13.
- Welsh FKS, Chandrakumaran K, John TG, Cresswell AB, Rees M. Propensity score-matched outcomes analysis of the liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016;103:600-6.
- Tanaka K, Murakami T, Matsuo K, Hiroshima Y, Endo I, Ichikawa Y, et al. Preliminary results of "liver-first" reverse

- management for advanced and aggressive synchronous colorectal liver metastases: A propensity-matched analysis. *Dig Surg.* 2015;32:16–22.
14. Sturesson C, Valdimarsson VT, Blomstrand E, Eriksson S, Nilsson JH, Syk I, et al. Liver-first strategy for synchronous colorectal liver metastases – an intention-to-treat analysis. *HPB (Oxford).* 2017;19:52–8.
 15. Giuliante F, Viganò L, de Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, et al. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:8198–208.
 16. Okuno M, Hatano E, Kasai Y, Nishio T, Seo S, Taura K, et al. Feasibility of the liver-first approach for patients with initially unresectable and not optimally resectable synchronous colorectal liver metastases. *Surg Today.* 2016;46:721–8.
 17. Verhoef C, Van Der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST, Eggermont AMM, De Wilt JHW. The “liver-first approach” for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:23–30.
 18. Dávila D, Palacios Ó, Naranjo C. Metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal: estrategias terapéuticas y recomendaciones actuales. *Rev Colomb Cir.* 2017;32.
 19. Andreou A, Knitter S, Schmelzle M, Kradolfer D, Maurer MH, Auer TA, et al. Recurrence at surgical margin following hepatectomy for colorectal liver metastases is not associated with R1 resection and does not impact survival. *Surgery.* 2021;169:1061–8.
 20. 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.* 2007;246:295–300.
 21. Magouliotis DE, Tzovaras G, Diamantis A, Tasiopoulou VS, Zacharoulis D. A meta-analysis of liver-first versus classical strategy for synchronous colorectal liver metastases. *Int J Colorectal Dis.* 2020;35:537–46.
 22. Morin C, Drolet S, Daigle C, Deshaies I, Ball C, Dixon E, et al. Additional value of gadoxetic acid-enhanced MRI to conventional extracellular gadolinium-enhanced MRI for the surgical management of colorectal and neuroendocrine liver metastases. *HPB (Oxford).* 2020;22:710–5.
 23. Kang S, Kim D, Cho JY, Park J, Lee KH, Son IT, et al. Is MRI of the Liver Needed During Routine Preoperative Workup for Colorectal Cancer? *Dis Colon Rectum.* 2017;60:936–44.
 24. Zech CJ, Korpraphong P, Huppertz A, Denecke T, Kim MJ, Tanomkiat W, et al., VALUE study group. Randomized multicentre trial of gadoxetic acid-enhanced MRI versus conventional MRI or CT in the staging of colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2014;101:613–21.
 25. Gavriilidis P, Katsanos K, Sutcliffe RP, Constantinos Simopoulos C, Azoulay D, Roberts KJ. Simultaneous, delayed and liver-first hepatic resections for synchronous colorectal liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *J Clin Med Res.* 2019;11:572–82.