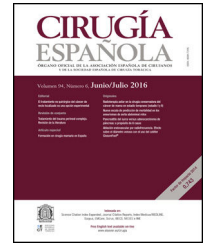




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

Análisis de supervivencia e identificación de factores pronósticos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras resección hepática



Katherine Plúa-Muñiz*, Martín Bailón-Cuadrado, Baltasar Pérez-Saborido, David Pacheco-Sánchez, Pilar Pinto y Enrique Asensio-Díaz

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de agosto de 2021

Aceptado el 25 de enero de 2022

On-line el 7 de marzo de 2022

Palabras clave:

Factores pronósticos

Metástasis hepáticas colorrectales

KRAS

Resección hepática

RESUMEN

Introducción: El único tratamiento curativo para las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal es la cirugía. La identificación de factores pronósticos nos permite individualizar el tratamiento de estos pacientes, mejorando sus resultados oncológicos a largo plazo. El objetivo de nuestro estudio es identificar la supervivencia y los factores pronósticos de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

Métodos: Se trata de un estudio retrospectivo de todos los casos de hepatectomías por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, operadas en un hospital de tercer nivel en España, entre los años 2010 y 2018. Se realizó análisis de supervivencia univariante con las curvas de supervivencia Kaplan-Meier. Mediante el modelo multivariante regresión de Cox se determinaron los factores pronósticos asociados a la supervivencia global.

Resultados: La supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de nuestra serie, a los 5 años fue del 43% y del 33%, respectivamente. En el análisis de supervivencia, las características de las metástasis hepáticas (números, tamaño mayor, distribución bilobar y enfermedad extrahepática) y postoperatorias (transfusión sanguínea, complicaciones graves y margen afecto), así como el KRAS no mutado resultaron estadísticamente significativos. No obstante, después de aplicar la regresión de Cox, solo se identificaron 5 factores de riesgo independientes: mutación del KRAS, metástasis hepáticas >4 cm, transfusión intraoperatoria, complicaciones graves y margen afecto.

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes hemos observado que el tamaño >4 cm de la metástasis hepáticas, la transfusión intraoperatoria, las complicaciones posquirúrgicas graves y el margen afecto se mantienen como factores pronósticos tradicionales vigentes. Mientras que el biomarcador KRAS cobra un valor predictivo importante como factor pronóstico de supervivencia.

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

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: katherineteresa1987@gmail.com (K. Plúa-Muñiz).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.01.021>

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

Survival analysis and identification of prognostic factors in colorectal liver metastasis after liver resection

A B S T R A C T

Keywords:

Predictive factors
Colorectal liver metastases
KRAS
Liver resection

Introduction: Liver resection is the only curative treatment for colorectal liver metastasis. The identification of predictive factors leads to personalize patient management to enhance their long-term outcomes. This population-based study aimed to characterize factors associated with, and survival impact of patients who received hepatectomy for colorectal liver metastasis.

Methods: A retrospective cohort study of all the hepatectomies for colorectal liver metastasis performed at third-level hospital of Spain (2010–2018) was conducted. The Kaplan–Meier method was used for survival analyses. Multivariable Cox and regression models were used to determine prognostic factors associated with overall survival.

Results: The 5-year overall survival and disease-free survival were 42 and 33%, respectively. Survival analysis showed that metastasis features (number, largest size, distribution, and extrahepatic disease) and postsurgical factors (transfusion, major complications, and positive margin resection), as well as *non-mutated* KRAS, showed a significant association with survival. Otherwise, on multivariate analysis, only 5 independent risk factors were identified: major size metastasis > 4 cm, RAS mutation, positive margin resection, intraoperative transfusion, and major complications.

Conclusions: According to our findings, major size metastasis > 4 cm, intraoperative transfusion, and major postoperative complications continue to be traditional prognostic factors. Meanwhile, the KRAS biomarker has a powerful impact as a survival prognostic factor.

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

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad con marcada incidencia y mortalidad alrededor del mundo. En el 2020, fue la patología maligna más frecuentemente diagnosticada en España con una tasa estimada de mortalidad del 14,6%¹. Para finales del 2021 se espera diagnosticar 43.581 nuevos casos¹. El hígado es la localización más común de metástasis en el CCR, entre el 40-50% de los pacientes diagnosticados de CCR desarrollarán alguna metástasis hepática durante los primeros 3 años², mientras que cerca del 20-25% de pacientes tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico³.

El único tratamiento curativo para las metástasis hepáticas hoy en día es la cirugía, con una tasa de supervivencia del 36-58%⁴ a los 5 años. No obstante, solo un 15% de pacientes diagnosticados de metástasis hepáticas (MH) de cáncer colorrectal (MHCCR) son subsidiarios de tratamiento quirúrgico curativo, mientras que el 35% son potencialmente resecables y el 50% irresecables. Sin tratamiento, estos pacientes tienen una esperanza de vida de 5-6 meses⁵.

Está demostrado que el tratamiento quirúrgico agresivo de MHCCR puede mejorar la supervivencia en pacientes debidamente seleccionados⁶, los factores pronósticos desempeñan un rol importante en este proceso de selección. Los primeros factores pronósticos publicados sobre la supervivencia en pacientes operados de MHCCR datan de 1996 por Nordlinger et al.⁷, desde entonces y hasta ahora muchos aspectos en cuanto al tratamiento y manejo de la MHCCR han cambiado radicalmente.

El objetivo principal de nuestro estudio es identificar qué factores pronósticos influyen en la supervivencia de los pacientes con MHCCR tratados quirúrgicamente. Además, discutiremos si los factores pronósticos obtenidos con este estudio son similares a los tradicionalmente conocidos.

Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, que incluyen todas las hepatectomías por MHCCR realizadas en un hospital de tercer nivel de España, desde enero de 2010 hasta agosto de 2018.

Los criterios de inclusión fueron: casos de resección hepática curativa por MHCCR, que se haya confirmado con el estudio anatomopatológico de la pieza. Se excluyeron los casos con imposibilidad de llevar a cabo una cirugía curativa (incluidos aquellos que recibieron tratamiento de termoablación exclusivo), cuando el estudio histológico de la pieza quirúrgica no confirmaba el diagnóstico de MHCCR y los casos en que se practicó la modalidad quirúrgica de cirugía hepática primero (*liver first*), debido a que en varios de ellos no se llegó a completar la resección cólica por progresión de la enfermedad, así como por la minoría de casos. Las rehepatectomías registradas se han considerado como casos nuevos.

En todos los casos se realizó un estudio de extensión con tomografía computarizada toracoabdominal, con el que se descartaba enfermedad metastásica diferente a la hepática. Posteriormente se indicó la resonancia magnética hepática,

para el estudio detallado de la MH. En casos de dudas diagnóstica de presencia de metástasis extrahepática que no se pudiese confirmar ni con la tomografía computarizada ni con la resonancia magnética, se solicitó estudio de tomografía por emisión de positrones. La enfermedad extrahepática irresecable fue considerada contraindicación de cirugía resectiva de MHCCR.

Se consideraron MH sincrónicas aquellas MH presentes al momento del diagnóstico del tumor primario, y la cirugía simultánea solo se indicó en casos en donde factores como la edad, características del tumor primario, el número y tamaño de la metástasis y el remanente hepático futuro fueran óptimos.

Consideramos metástasis *borderline* a aquellas potencialmente modificables para su resección curativa, y son: las metástasis > 5cm, presencia de 4 metástasis o más, o los casos en donde se preveía que el remanente hepático futuro sea inferior al 30%, en estos casos se indicó quimioterapia (QT) neoadyuvante (QTN) de doble terapia (fluorouracilo con oxaliplatino y/o irinotecan) asociado a anticuerpos monoclonales: cetuximab y/o panitumumab para los casos KRAS no mutado o bevacizumab si eran KRAS mutados. En nuestro centro no se realiza QTN en pacientes con metástasis quirúrgicas resecables desde el inicio. Todos los casos fueron evaluados por un equipo multidisciplinar para definir el manejo adecuado e individualizado que cada caso ameritaba.

Las variables a estudio fueron: edad, sexo, grado de ASA, tipo de tumor primario, estadio del tumor primario, tipo de MH, QTN, tipo de KRAS, antígeno carcinoembrionario preoperatorio, tipo de hepatectomía, transfusión intraoperatoria, márgenes de resección, morbilidad postoperatoria y seguimiento postoperatorio a largo plazo.

Se consideró la morbilidad ocurrida en los siguientes 30 días tras la cirugía. Los tipos III, IV y V de la clasificación de Clavien-Dindo⁸ se han catalogado como complicaciones mayores.

El margen de resección fue clasificado como libre si no había células tumorales en 1 mm, un margen inferior a 1 mm se consideró margen afecto. La distribución anatómica de las lesiones hepáticas fue definida según la nomenclatura de Couinaud⁹. Se usó la terminología de Brisbane 2000¹⁰ para las resecciones hepáticas.

Este estudio fue debidamente aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) de nuestra institución.

Mediante laparotomía antes de proceder a la resección hepática, en todos los casos, se practicó una revisión cuidadosa de toda la cavidad abdominal y tras la movilización hepática se procedió a la palpación y a la realización de la ecografía intraoperatoria del hígado. Aunque no de forma sistemática, pero según las necesidades de cada procedimiento, se realizaron maniobras de exclusión vascular hepática. Cuando así se requirió, se usó la maniobra de Pringle intermitente de 10 min de duración seguida de 5 min de perfusión.

De igual forma, la transección hepática fue realizada usando el Cavi-Pulse Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA) junto a métodos de electrocoagulación convencional. Se consideró hepatectomía menor a las resecciones menores

de 2 segmentos hepáticos y hepatectomía mayor a las que incluían 3 o más segmentos.

Los pacientes fueron revisados cada 3-6 meses después de la cirugía, durante los primeros 3 años, y posteriormente cada 6 meses, con tomografía computarizada toracoabdominal y marcadores tumorales. El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta noviembre de 2020, para tener el máximo número posible de pacientes con seguimiento a largo plazo. Ante la presencia de recurrencia, se trataba al paciente siguiendo el mismo esquema inicial, si la MH era resecable cirugía directa, siempre que se descartase enfermedad extrahepática irresecable, en caso de irresecabilidad se optaba por QT de conversión o paliativa según el caso.

Análisis estadístico

Las características basales de la población fueron descritas mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de sus categorías. Se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de los parámetros. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas para su expresión en media aritmética con su desviación típica o en mediana y el rango intercuartílico (RIC).

Se calcularon las tasas de supervivencia mediante el método de estimación de Kaplan-Meier y las curvas de supervivencia obtenidas se compararon con el test *log-rank*. Las variables que mostraron una $p < 0,10$ fueron seleccionadas para el análisis multivariante.

En el análisis multivariante se usó el modelo de regresión de Cox para la identificación de factores de riesgo independientes asociados a la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se consideraron significativas las variables que tuvieron una $p < 0,05$.

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS® versión 25 (IBM Corporation®, Armonk, New York, EE. UU.).

Resultados

Durante el período de estudio, se efectuaron 171 hepatectomías por MHCCR (154 primarias y 17 rehepatectomías), 17 casos fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión (fig. 1). Se analizaron finalmente 154 casos, de los cuales 61 fueron mujeres y 93 hombres, la mediana de edad fue de 65,5 años (RIC: 57-72,3). En 132 (85,7%) casos se realizó cirugía secuencial colon-hígado y en 22 (14,3%), cirugía simultánea. En 53 casos se trató de metástasis bilobulares. En 35 casos (22,7%) el tamaño de la metástasis fue > 4 cm. Todas las características clínicas y patológicas de nuestra serie se describen en la tabla 1.

Recibieron QTN el 50,6% de los casos; se detallan sus características en la tabla 2.

La mediana del tiempo de intervención quirúrgica fue de 230 min (RIC: 180-270). La estancia hospitalaria tuvo como mediana 7 días (RIC: 5,8-9), en el 40,9% de los casos existió estancia prolongada (≥ 8 días). La tasa de transfusión intraoperatoria fue del 21,4%. La tasa de morbilidad fue del 14,9%. La tasa de mortalidad posquirúrgica fue del 1,3%. El

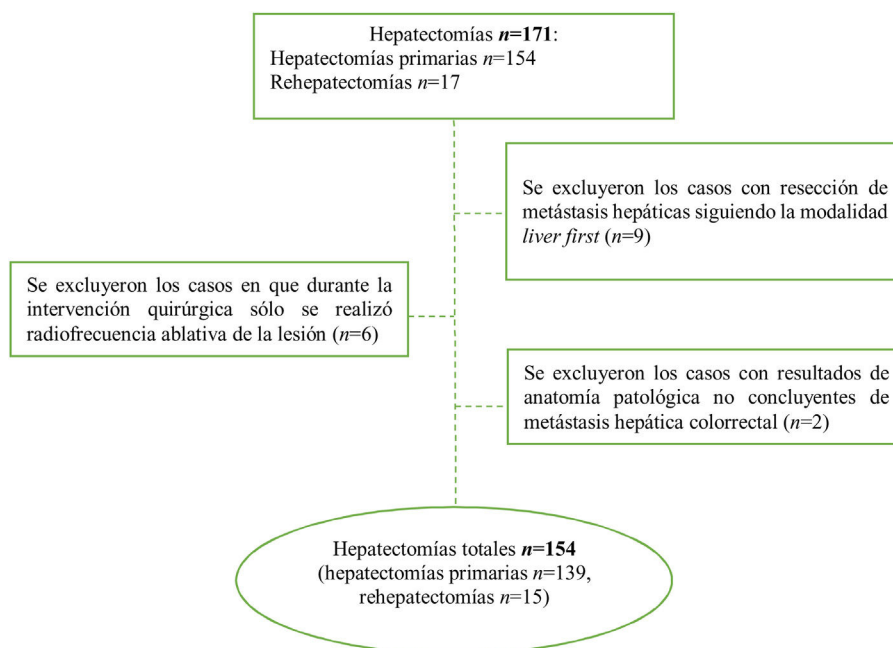


Figura 1 – Diagrama de flujo de los pacientes elegibles incluidos en el análisis.

tiempo de seguimiento máximo fue de 155 meses, con una mediana de 38 meses (RIC: 21- 65).

La SG para nuestra serie fue del 90% al primer año, del 62% a los 3 años y del 43% a los 5 años, mientras que la SLE fue del 58% al primer año, del 40% a los 3 años y del 33% a los 5 años (fig. 2).

Análisis univariante de los factores predictores de supervivencia (tabla 3)

Características basales

Ni la edad, sexo o comorbilidad preoperatoria (tipo de ASA) se asociaron con peores resultados de SG o SLE.

Características del tumor primario

Solo el estadio ganglionar se relacionó de forma significativa con la SG y SLE, los tumores tipo N0 tuvieron una SG del 52,7% a los 5 años comparado con los N+ que alcanzaron una SG de 37,2% a los 5 años ($p = 0,011$). El tipo de T no influyó de forma significativa sobre la supervivencia.

Características de las metástasis hepáticas

Un número > 1 de MH demostró disminuir la SG ($p = 0,04$) y la SLE ($p = 0,011$). El tamaño mayor de la MH > 4 cm también afectó de forma significativa la SG ($p = 0,001$) y la SLE ($p = 0,017$). De la misma forma, la distribución bilobular de las MH y la presencia de enfermedad metastásica extrahepática en el momento de la resección hepática se relacionaron con peor SG y SLE (tabla 3).

La QTN resultó ser un determinante negativo en la SG ($p = 0,011$) y SLE ($P = 0,001$) de nuestra serie.

Características biomoleculares y quirúrgicas

La presencia de KRAS no mutado junto con el antígeno carcinoembrionario ≤ 5 mg/ml se relacionó con un aumento importante de la SG y SLE.

La transfusión de concentrados de hematíes se relacionó con una disminución significativa de la SG ($p = 0,038$) y de la SLE ($p = 0,033$).

Los pacientes con complicaciones graves tuvieron peor SG ($p = 0,011$) y peor SLE ($p = 0,104$) aunque esta última no fue significativa. La estancia posquirúrgica prolongada también se asoció a peor SG ($p = 0,045$).

Finalmente, de las variables relativas al estudio histopatológico de la MH, la presencia de un margen afecto (< 1 mm) también mostró una peor SG ($p = 0,003$) y SLE ($p = 0,004$) (fig. 3).

Análisis multivariante de los predictores de supervivencia

Al aplicar la regresión de Cox, encontramos 5 factores de riesgo asociados con la SG. El KRAS no mutado resultó ser un factor de buen pronóstico independiente, mientras que las MH > 4 cm, la transfusión intraoperatoria, las complicaciones Clavien-Dindo graves y la presencia de margen afecto resultaron ser factores independientes de mal pronóstico (tabla 4).

Discusión

En la literatura podemos encontrar distintas publicaciones con múltiples factores pronósticos, a partir de los cuales se han elaborado diversas escalas pronósticas con el objetivo de hacer

Tabla 1 – Características demográficas y clinicopatológicas de los pacientes sometidos a resección hepática por MHCCR (n = 154)

Características	Valor	%
Edad, mediana (RIC)	65,50 (57-72)	
< 70 años	102	66,2
Hombres	93	60,4
ASA riesgo alto (III)	60	38,9
Tumor primario		
Colon derecho	35	22,7
Colon izquierdo	73	47,4
Recto	46	29,9
Tipo de T:		
T1	3	1,9
T2	17	11,0
T3	101	65,6
T4	32	20,8
Metástasis ganglionares del tumor primario	96	62,3
Tumor primario con invasión linfovascular	67/144	43,5
Tumor primario con invasión perineural	27/144	17,5
Metástasis hepáticas		
MH sincrónicas	72	46,8
MH metacrónicas	82	53,2
Cirugía colon-hígado	132	85,7
Cirugía simultánea	22	14,3
Tamaño de metástasis más grande (> 4 cm)	35	22,7
Metástasis únicas	77	50,0
Metástasis unilobares	101	65,6
Metástasis multilobares	53	34,4
KRAS mutado	51/109	46,8
CEA > 5 ng/ml	85/144	59,0
Quimioterapia neoadyuvante MH	78	50,6
Tiempo quirúrgico (min), mediana (RIC)	230 (180-270)	
Transfusión intraoperatoria	33	21,4
Hepatectomía mayor	66	42,9
Enfermedad extrahepática	10	6,5
Margen libre	127	82,5
Complicaciones leves (Clavien-Dindo I y II)	16	39,6
Complicaciones graves (Clavien-Dindo ≥ III)	23	14,9
Mortalidad	2	1,3
Estancia postoperatoria (días, RIC)	7 (5,75 – 9)	
Tiempo postoperatorio prolongado (> 7 días)	63	40,9
Adyuvancia poshepatectomía	107	69,9
Recidiva al final del seguimiento:	103	66,9
Recidiva específica	23	14,94
Recidiva hepática y extrahepática	58	37,67
Recidiva extrahepática exclusiva	22	14,29

CEA: antígeno carcinoembrionario; MH: metástasis hepáticas; MHCCR: metástasis hepáticas de cáncer colorrectal; RIC: rango intercuartílico.

una mejor selección de pacientes subsidiarios de cirugía hepática. Los criterios de Fong¹¹ es una de las escalas más usadas, sin embargo, también existen muchos datos discordantes y, sobre todo, que se han modificado con el paso de los años¹². En la actualidad es muy difícil contraindicar la cirugía en pacientes donde haya las mínimas posibilidades de obtener una resección R0 o que presenten enfermedad extrahepática resecable¹³.

En nuestra serie, los factores basales tales como sexo, edad o comorbilidades preoperatorias no tuvieron ninguna relación estadística con la supervivencia de los pacientes. Por lo que, apoyando los resultados obtenidos en otros estudios y el

Tabla 2 – Características clínicas de los pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante y de los que no

Características	QTN (n = 78) n (%)	sQTN (n = 76) n (%)
Adyuvancia tumor primario	73 (93)	41 (53,9)
Metástasis ganglionares del tumor primario	38 (53,5)	29 (39,7)
MH sincrónicas	51 (65,4)	21 (27,6)
Metástasis única	31 (39,7)	46 (60,5)
Tamaño de metástasis más grande (> 4 cm)	22 (28,2)	13 (17,1)
Metástasis multilobares	35 (44,9)	18 (23,7)
Adyuvancia poshepatectomía	59 (75,6)	48 (64)

MH: metástasis hepáticas; QTN: quimioterapia neoadyuvante; sQTN: sin quimioterapia neoadyuvante.

nuestro, ni la edad ni el sexo deberían ser factores que contraindiquen rotundamente la cirugía de las MH¹⁴⁻¹⁶.

Muchos estudios han encontrado una correlación importante entre las características del tumor primario y el pronóstico de las MH^{7,11,17}; en nuestra serie no se ha logrado alcanzar esta premisa. Engstrand et al.¹⁸ asociaron una peor supervivencia para las MH con origen en colon derecho comparadas con las de colon izquierdo. A pesar de que nuestro estudio no mostró diferencias según la localización del tumor primario, observamos que al igual que en el estudio de Engstrand, tenemos un mayor número de pacientes con MH de colon izquierdo que de colon derecho (73 vs, 35), lo que podría indicar que los pacientes con MH de colon derecho tienen menos opciones de llegar a la cirugía hepática.

El status TN del tumor primario también ha sido relacionado con un peor resultado en la supervivencia para los pacientes con MH; en nuestro caso, los distintos tipos de T no influyeron sobre la supervivencia de nuestra serie. La N es un fuerte predictor de supervivencia en el CCR, y algunos estudios postulan su importancia también en el pronóstico de las MH^{19,20}; en nuestro caso se relacionó con menor supervivencia en el análisis univariante, pero no así en el multivariante.

El KRAS mutado resultó ser en nuestra serie un factor determinante constante, de peor supervivencia. Varios estudios en la última década postulan la mutación del KRAS como un biomarcador predictivo importante en la enfermedad metastásica hepática del CCR²¹⁻²³, es conocido que su presencia es indicativa de peor biología tumoral con un comportamiento más agresivo de las MH^{24,25}. Passiglia et al.²² encontraron que el KRAS mutado era un biomarcador de pronóstico negativo en pacientes sometidos a resección quirúrgica de MHCCR, recomendando la evaluación de este biomarcador junto a factores clinicopatológicos, para determinar de forma más precisa el riesgo y la supervivencia de los pacientes candidatos a cirugía hepática, mejorando de esta forma su selección.

El objetivo de la QTN en las MHCCR es aumentar la supervivencia, favoreciendo la resección quirúrgica completa, sin embargo, el rol de la QTN es diferente dependiendo de si hablamos de enfermedad resecable o irresecable²⁶. En las MH

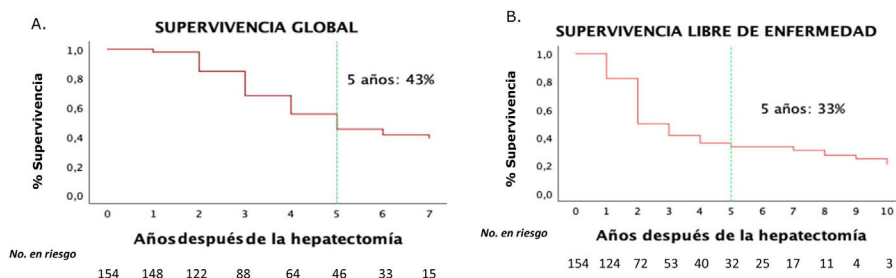


Figura 2 – A. Curvas de Kaplan-Meier, supervivencia global; y B. Curvas de Kaplan-Meier, con la supervivencia libre de enfermedad, con los respectivos pacientes en riesgo según el transcurso de los años después de la hepatectomía.

resecables de entrada, la QTN permitiría conocer la respuesta patológica al tratamiento y determinar la biología del tumor, permitiendo hacer un plan terapéutico individualizado para cada paciente, sin embargo, no existe, todavía, suficiente evidencia científica al respecto^{27,28}. Para las MH no resecables o *borderline*, el objetivo es convertir la enfermedad en resecable (terapia de conversión)²⁹; los estudios publicados muestran un aumento importante de la supervivencia, con tasas de SG a 5 años entre el 25% y el 58%. En nuestro caso, la QTN fue indicada en casos *borderline*, resultando ser un factor negativo para la supervivencia en el análisis univariante, sin significación en el multivariante. Este dato es importante para comparar nuestros resultados con los que existen en la literatura, ya que la SG sí que mejora cuando se compara pacientes inicialmente irresecables que tras quimioterapia se consigue resecar frente a pacientes irresecables con tratamiento de QT exclusivo, pero empeora si se compara pacientes con terapia de conversión frente a pacientes resecables de entrada, como muestran nuestros resultados³⁰⁻³².

Tanto el tamaño como el número de metástasis son indicadores significativos de supervivencia según varias escalas pronósticas publicadas^{7,11,33}. En la actualidad, debido a la introducción de nuevos agentes biológicos, el valor predictivo de las características morfológicas de la MH (número y tamaño) se ha visto modificado, llegando a ser inconcluyentes en otros estudios^{34,35}. En nuestro caso solo el tamaño máximo >4 cm resultó ser un factor predictivo negativo independiente.

Como en la mayoría de los estudios, el margen afecto demostró ser un factor predictivo negativo independiente. Mucho se ha discutido para establecer el tamaño ideal del margen afecto y los estudios han sugerido que un margen >1 cm es óptimo y un factor independiente predictor de supervivencia, sin embargo, los márgenes subcentimétricos también se asocian a resultados favorables y, por lo tanto, no deberían contraindicar la cirugía³⁶. En 2015, el grupo de Expertos en Manejo Onco-Quirúrgico de Metástasis Hepáticas (EGOSLIM) sugirió que un margen libre de 1 mm es suficiente en la cirugía de las MHCCR³⁷.

De nuestros resultados se extrae también que la transfusión sanguínea intraoperatoria es un predictor independiente de supervivencia. Se ha visto una interacción inmunológica relacionada con las transfusiones, que a su vez influye de forma negativa en los resultados oncológicos. Se podría

considerar que a mayor enfermedad mayor dificultad quirúrgica con alto riesgo de sangrado y por lo tanto mayor necesidad de transfusión, con el consecuente e inherente riesgo de recurrencia. Sin embargo, estudios han demostrado, que eliminando todos los factores de confusión como carga tumoral, extensión de la cirugía, anemia preoperatoria, entre otros; la transfusión, por sí misma, conduce a una menor supervivencia específica de cáncer, y que, incluso, este riesgo aumenta a medida que aumenten las unidades transfundidas³⁸.

Las complicaciones quirúrgicas graves también fueron un factor independiente de peor supervivencia en nuestro estudio. Se sabe que las complicaciones posquirúrgicas producen un período prolongado de inmunosupresión, lo que conlleva que células tumorales residuales proliferen y sobrevivan, asociándose a mayor proliferación neoplásica y peor supervivencia^{39,40}.

La selección de pacientes candidatos para la cirugía de la MHCCR se ha basado tradicionalmente en factores pronósticos clinicopatológicos, sin embargo, el hecho de que la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía posteriormente experimenten recidiva refuerza la necesidad de seguir buscando marcadores predictivos más efectivos al momento de decidir el tratamiento a seguir. Nuestro estudio ha demostrado el valor predictivo importante del KRAS, lo que respalda la evidencia emergente de que los marcadores biomoleculares pueden desempeñar un papel importante en una mejor selección de pacientes para el tratamiento quirúrgico⁴¹. Las limitaciones de nuestro estudio son una muestra unicéntrica sin validación externa y por lo tanto no generalizable. Al ser un estudio retrospectivo hay posibilidades de error de selección, especialmente en los pacientes sometidos a QTN que contaban con peor biología tumoral y no fueron aleatorizados.

En conclusión, nuestro estudio identifica 5 factores pronósticos de supervivencia: tamaño mayor de MH >4 cm, transfusiones intraoperatorias, complicaciones posquirúrgicas graves, margen afecto y KRAS mutado. De estos, 4 factores están bien identificados en la literatura y por lo visto siguen teniendo un valor predictivo importante. La mutación del KRAS ha demostrado ser un predictor negativo constante en el pronóstico de los pacientes con MHCCR. No obstante, son necesarios más estudios multicéntricos para afianzar el peso pronóstico de nuestros resultados.

Tabla 3 – Análisis univariante de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años

	N.º. ptes	SG 5 años (%)	Valor p	SLE 5 años (%)	Valor p
Factores clinicopatológicos					
<i>Edad</i>					
< 70	102	46,0		35,2	
> 70	50	34,5	NS	24,9	NS
<i>Sexo</i>					
Femenino	61	43,3		34,8	
Masculino	91	43,0	NS	30,9	NS
<i>ASA</i>					
ASA I-II	93	43,2		31,6	
ASA III	59	40,2	NS	33,8	NS
Factores dependientes del tumor primario					
<i>Localización tumor primario</i>					
Colon	108	45,2		35,8	
Recto	44	37,6	NS	25,2	NS
<i>Tumor primario origen embriológico</i>					
Colon derecho	35	44,1		25,1	
Colon izquierdo	117	41,6	NS	34,6	NS
<i>Estado T</i>					
T1-T2	20	37,1		27,4	
T3-T4	132	44,0	NS	33,4	NS
<i>Estado N</i>					
N0	57	52,7		40,8	
N+	95	37,2	0,011	25,4	0,008
<i>Invasión linfovascular</i>					
Sí	67	40		22,4	
No	76	42,3	NS	38,4	NS
<i>Invasión perineural</i>					
Sí	27	31,5		20	
No	116	44	NS	35,2	NS
Factores dependientes de las metástasis					
<i>Tipo de metástasis</i>					
Metacrónicas	81	46,8		34	
Sincrónicas	71	36,7	NS	27,9	0,040
<i>Número de metástasis</i>					
Una metástasis	77	48,7		39,2	
Más de una metástasis	75	34,7	0,040	25,8	0,011
<i>Mayor tamaño de MH más grande</i>					
> 4 cm	34	25,2		22,7	
< 4 cm	118	48,2	0,001	35,3	0,017
<i>Distribución de las metástasis</i>					
Unilobar	100	48,9		38,5	
Bilobular	52	32,4	0,019	20,8	0,001
<i>QT neoadyuvante</i>					
Sí	77	32,9		21,6	
No	75	51,8	0,011	41,3	0,001
<i>Metástasis extrahepáticas</i>					
Sí	10	15,6		15	
No	142	44,9	0,039	34,4	0,046
<i>KRAS tipo salvaje</i>					
Sí	57	48,5		36,5	
No	51	20,0	0,000	7,8	0,001
<i>CEA prehepatectomía</i>					
CEA < 5	59	52,0		43,7	
CEA > 5	84	38,7	0,008	28,4	0,007

Tabla 3 (Continuación)

	N.º ptes	SG 5 años (%)	Valor p	SLE 5 años (%)	Valor p
Variables quirúrgicas					
Transfusión intraoperatoria					
Sí	32	29,5	0,038	20,8	0,033
No	120	46,8		36	
Tipo de hepatectomía					
Hepatectomía menor	88	47,3	NS	34,6	NS
Hepatectomía mayor	64	36,7		27	
Variables posquirúrgicas					
Estancia posquirúrgica larga					
Sí	61	30,8	0,045	26,4	0,036
No	91	50,4		34,7	
Complicaciones globales					
Sí	82	34,4	0,025	28,3	NS
No	70	51		37,6	
Clavien grave ≥ III					
Sí	21	45,4	0,011	28,6	NS
No	131	26,9		33,3	
Margen afecto					
Sí	26	26	0,003	13,2	0,004
No	126	46,6		36,7	

SG: supervivencia global; SLE: la supervivencia libre de enfermedad.

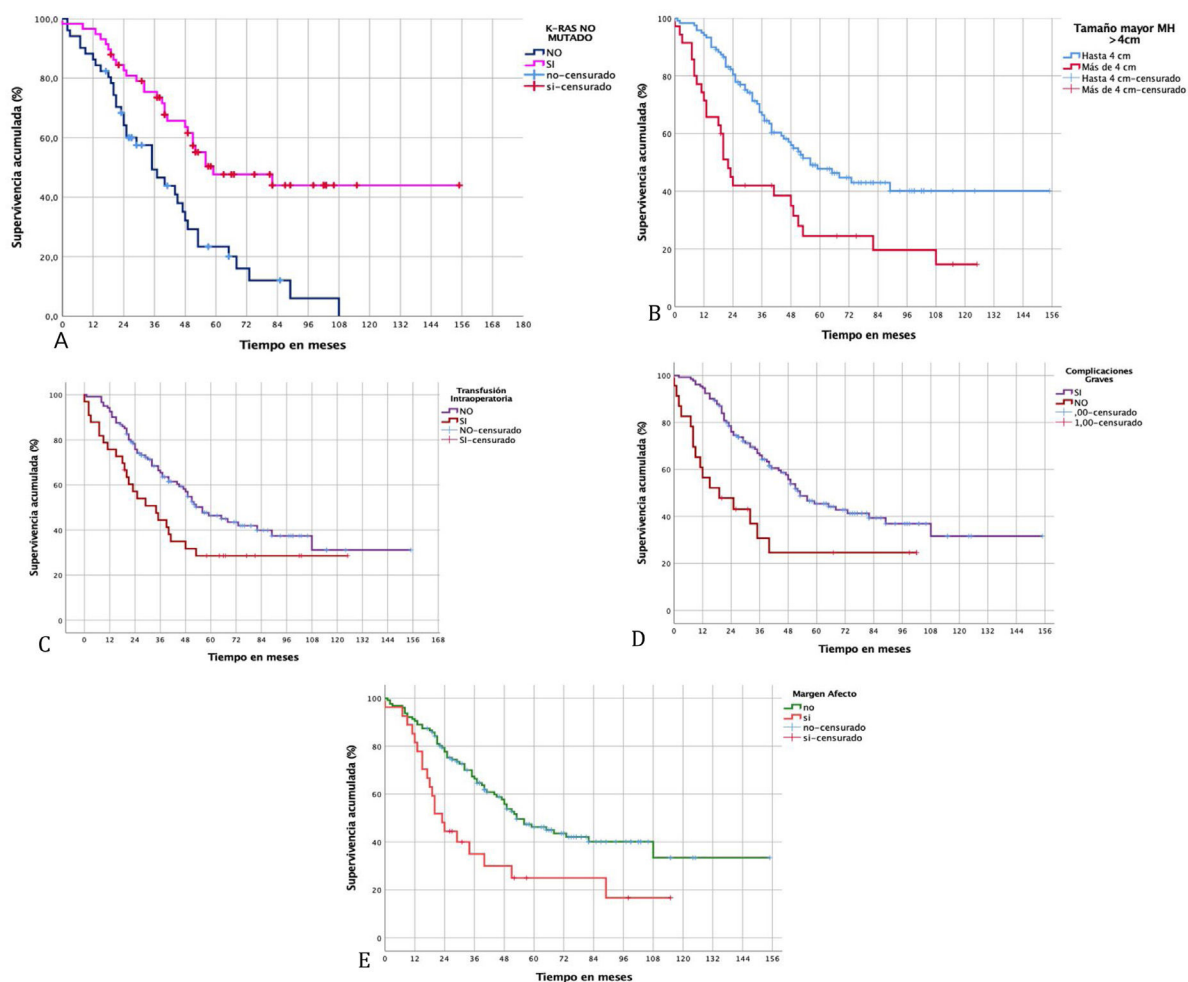


Figura 3 – Curvas de Kaplan-Meier para las variables KRAS mutado (A), metástasis hepáticas grandes > 4 cm (B), transfusión intraoperatoria (C), complicaciones graves (D) y margen afecto (E).

Tabla 4 – Resultados de la regresión de Cox, con la identificación de factores predictores independientes de supervivencia

Factores de riesgo	Hazard ratio	IC 95%	Valor p
KRAS no mutado	0,26	0,14-0,48	0,000
Tamaño de MH > 4 cm	2,02	1,11-3,68	0,021
Transfusión intraoperatoria	4,05	2,07-7,92	0,000
Clavien-Dindo grave ≥ III	2,72	1,19-6,24	0,018
Margen afecto	2,13	1,11-4,08	0,023

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; MH: metástasis hepáticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Oncología Médica. *Cifras del cáncer en España 2021*; 2021 [consultado 5 Jun 2021]. Disponible en: www.seom.org
- Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Iida T, Ohkuma M. Preoperative peripheral blood neutrophil count predicts long-term outcomes following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Oncol Lett*. 2017;13:3688-94. <http://dx.doi.org/10.3892/ol.2017.5873>.
- Lu Y, Xin D, Wang F. Predictive significance of preoperative systemic immune-inflammation index determination in postoperative liver metastasis of colorectal cancer. *Onco Targets Ther*. 2019;12:7791-9. <http://dx.doi.org/10.2147/OTT.S223419>.
- Matias M, Casa-Nova M, Faria M, Pires R, Tato-Costa J, Ribeiro L, et al. Prognostic factors after liver resection for colorectal liver metastasis. *Acta Med Port*. 2015;28:357-69. <http://dx.doi.org/10.20344/amp.4816>.
- Prasanna T, Karapetis CS, Roder D, Tie J, Padbury R, Price T, et al. The survival outcome of patients with metastatic colorectal cancer based on the site of metastases and the impact of molecular markers and site of primary cancer on metastatic pattern. *Acta Oncol (Madr)*. 2018;57:1438-44. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2018.1487581>.
- Sasaki A, Iwashita Y, Shibata K, Matsumoto T, Ohta M, Kitano S. Analysis of preoperative prognostic factors for long-term survival after hepatic resection of liver metastasis of colorectal carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2005;9:374-80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gassur.2004.09.031>.
- 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*. 1996;77:1254-62. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960401\)77:7<1254::AID-CNCR5>3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960401)77:7<1254::AID-CNCR5>3.0.CO;2-I).
- Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111:518-26.
- Couinaud C. *Le foie: Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson. 1957.
- Strasberg SM, Belghiti J, Clavien P-A, Gadzijev E, Garden JO, Lau W-Y, et al. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000;2:333-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1365-182X\(17\)30755-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1365-182X(17)30755-4).
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309-21. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199909000-00004>.
- Acciuffi S, Meyer F, Bauschke A, Settmacher U, Lippert H, Croner R, et al. Analysis of prognostic factors after resection of solitary liver metastasis in colorectal cancer: A 22-year bicentre study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144:593-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00432-018-2583-y>.
- Marín Hernández C, Robles Campos R, Pérez Flores D, López Conesa A, Parrilla Paricio P. Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2009;85:32-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X\(09\)70084-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X(09)70084-3).
- Tufo A, Dunne DF, Manu N, Lacasia C, Jones L, de Liguori Carino N, et al. Changing outlook for colorectal liver metastasis resection in the elderly. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45:635-43. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2018.11.024>.
- Gandy RC, Stavakis T, Haghighi KS. Short- and long-term outcomes of elderly patients undergoing liver resection for colorectal liver metastasis. *ANZ J Surg*. 2018;88:E103-7. <http://dx.doi.org/10.1111/ans.13690>.
- Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5167-75. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167>.
- Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg*. 2008;247:125-35. <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0b013e31815a2c2>.
- Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18:78. <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>.
- Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg*. 2010;252:774-85. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181f3e3e3>.
- Cardona B, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:148-54. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2540-y>.
- Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng ZS, et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:572-8. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-009-0605-3>.
- Passiglia F, Bronte G, Bazan V, Galvano A, Vincenzi B, Russo A. Can KRAS and BRAF mutations limit the benefit of liver resection in metastatic colorectal cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:150-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.12.015>.
- Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy

- for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2013;258:619–26. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5025a>.
24. Varghese HJ, Davidson MTM, MacDonald IC, Nadkarni KV, Groom AC, Chambers AF, et al. Activated ras regulates the proliferation/apoptosis balance and early survival of developing micrometastases. *Cancer Res.* 2002;62:887–91. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/62/3/887>.
 25. Brudvik KW, Mise Y, Chung MH, Chun YS, Kopetz SE, Passot G, et al. RAS mutation predicts positive resection margins and narrower resection margins in patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2635–43. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5187-2>.
 26. Symonds LK, Cohen SA. Use of perioperative chemotherapy in colorectal cancer metastatic to the liver. *Gastroenterol Rep.* 2019;7:301–11. <http://dx.doi.org/10.1093/gastro/goz035>.
 27. Chow FCL, Chok KSH. Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World J Hepatol.* 2019;11:150–72. <http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v11.i2.150>.
 28. Guo M, Jin N, Pawlik T, Cloyd JM. Neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases: A contemporary review of the literature. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(9). <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v13.i9.1043>.
 29. Wimmer K, Schwarz C, Szabo C, Bodingbauer M, Tamandl D, Mittlböck M, et al. Impact of neoadjuvant chemotherapy on clinical risk scores and survival in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:236–43. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-016-5615-3>.
 30. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004;240:644–58. <http://dx.doi.org/10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6>.
 31. Dexiang Z, Li R, Ye W, Haifu W, Yunshi Z, Qinghai Y, et al. Outcome of patients with colorectal liver metastasis: Analysis of 1,613 consecutive cases. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:2860–8. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-012-2356-9>.
 32. Kataoka K, Kanazawa A, Iwamoto S, Kato T, Nakajima A, Arimoto A. Does “conversion chemotherapy” really improve survival in metastatic colorectal cancer patients with liver-limited disease? *World J Surg.* 2014;38:936–46. <http://dx.doi.org/10.1007/s00268-013-2305-1>.
 33. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Wallis Marsh J, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: A proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg.* 1999;189:291–9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515\(99\)00089-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1072-7515(99)00089-7).
 34. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis GA, Sawada Y, Ruzzenente A, et al. The Tumor Burden Score: A new “metro-ticket” prognostic tool for colorectal liver metastases based on tumor size and number of tumors. *Ann Surg.* 2018;267:132–41. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002064>.
 35. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg.* 1999;86:332–7. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01030.x>.
 36. 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. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e31811a962>.
 37. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>.
 38. Søreide K. Blood transfusion in liver surgery for colorectal metastasis: Time for triggers and trials. *Dis Colon Rectum.* 2015;58:3–5. <http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0000000000000232>.
 39. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of postoperative morbidity on long-term survival after resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:929–37. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-010-1352-1>.
 40. Panis Y, Ribeiro J, Chrétien Y, Nordlinger B. Dormant liver metastases: An experimental study. *Br J Surg.* 1992;79:221–3. <http://dx.doi.org/10.1002/bjs.1800790309>.
 41. Tosi F, Magni E, Amatu A, Mauri G, Bencardino K, Truini M, et al. Effect of KRAS and BRAF mutations on survival of metastatic colorectal cancer after liver resection: A systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16:e153–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.01.004>.