



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia


Original

¿Hemos mejorado los resultados posoperatorios y a largo plazo de la hepatectomía por metástasis de cáncer colorrectal? Análisis de 1.736 hepatectomías realizadas a lo largo de tres décadas en un solo centro



Kristel Mils^{a,*}, Laura Lladó^a, Josefina Lopez-Dominguez^a, Oriana Barrios^a, David Leiva^b, Cristina Santos^c, Teresa Serrano^d y Emilio Ramos^a

^aUnidad de Cirugía Hepato-Biliar y Trasplante Hepático, Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario de Bellvitge, Cataluña, España

^bServicio de Radiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Cataluña, España

^cServicio de Oncología, Hospital Universitario de Bellvitge, Cataluña, España

^dServicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de Bellvitge, Cataluña, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2023

Aceptado el 27 de noviembre de 2023

On-line el 8 de febrero de 2024

Palabras clave:

Cirugía hepática

Metástasis hepáticas

Análisis supervivencia

Factores pronósticos

RESUMEN

Introducción: La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) y su indicación y resultados han variado en los últimos 30 años.

Métodos: Todos los pacientes operados por MHCCR en nuestro centro, de 1990 a 2021, fueron registrados de manera prospectiva y se establecieron tres subgrupos en función del año de la hepatectomía: grupo A (1990-1999), grupo B (2000-2010) y grupo C (2011-2021). Se compararon las características clínicas, supervivencia, recidiva y los factores pronósticos.

Resultados: Se incluyeron 1.736 hepatectomías (grupo A n = 208; grupo B n = 770; grupo C n = 758). En este último mejoró la supervivencia a cinco y 10 años (A: 40,5/28,2%; B: 45,9/32,2%; C: 51,6/33,1%, p = 0,013), sin encontrar diferencias en la recidiva global (RG) a cinco y 10 años (A: 73/75,7%; B: 67,6/69,2%; C: 63,9/66%, p = 0,524), ni en la recidiva hepática (RH) (A: 46,4/48,2%; B: 45,8/48,2%; C: 44,4/48,4%, p = 0,899). Se observó una mejoría en la supervivencia mediana tras la recidiva, siendo de 19, 23 y 31 meses (grupos A, B y C, respectivamente). Los factores pronósticos de supervivencia a largo plazo variaron en las tres épocas, los únicos que mantuvieron relevancia en la última década fueron la presencia de > 4 metástasis, la enfermedad extrahepática al momento de la hepatectomía y la transfusión perioperatoria.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: kristel.mils@bellvitgehospital.cat (K. Mils).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2023.11.012>

0009-739X/© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: En los pacientes operados por MHCCR, la supervivencia ha aumentado de forma significativa, sin que pueda explicarse por una reducción de la RG y RH, pero sí por una mejoría después de la recidiva. La afectación del margen de resección ha perdido valor pronóstico en la última década.

© 2024 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Have we improved postoperative and long-term outcomes of liver surgery for colorectal cancer metastasis? Analysis of 1736 hepatectomies performed over 3 decades in a single center

A B S T R A C T

Keywords:

Liver surgery
Liver metastases
Survival
Prognostic factors

Introduction: Surgery is the only potentially curative treatment for colorectal cancer liver metastases (CRCLM) and its indication and results have varied in the last 30 years.

Methods: All patients operated on for CRCLM in our center from 1990 to 2021 were prospectively collected, establishing three subgroups based on the year of the first surgery: group A 1990–1999, group B 2000–2010, group C 2011–2021. Clinical characteristics and the results of survival, recurrence and prognostic factors were compared.

Results: One thousand seven hundred thirty-six hepatectomies were included (Group A $n = 208$; Group B $n = 770$; Group C $n = 758$). Patients in group C had better survival at 5 and 10 years (A 40.5%/28.2%; B 45.9%/32.2%; C 51.6%/33.1%, $p = 0.013$), although there were no differences between groups in overall recurrence at 5 and 10 years (A 73%/75.7%; B 67.6%/69.2%, and C 63.9%/66%, $p = 0.524$), nor in liver recurrence (A 46.4%/48.2%; B 45.8%/48.2%; and C 44.4%/48.4%, $p = 0.899$). An improvement was observed in median survival after recurrence, being 19 months, 23 months, and 31 months (groups A, B and C respectively). Prognostic factors of long-term survival changed over the three study periods. The only ones that remained relevant in the last decade were the presence of > 4 liver metastasis, extrahepatic disease at the time of hepatectomy, and intraoperative blood transfusion.

Conclusions: Survival after surgery for CRCLM has improved significantly, although this cannot be explained by a reduction in overall and hepatic recurrence, but rather by an improvement in post-recurrence survival. Involvement of the resection margin has lost prognostic value in the last decade.

© 2024 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en Europa. Hasta 40% de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas (MH), siendo estas el origen de la mayoría de las muertes¹⁻³. La indicación más frecuente de cirugía hepática son las MH de CCR por ser el único tratamiento potencialmente curativo que mejora la supervivencia^{2,3}, que se describe de 40-60% a cinco años, y de 25-30% a 10 años⁴⁻⁸.

Desde el inicio de la cirugía hepática por MHCCR, las características de los pacientes han evolucionado y han ganado complejidad. Hemos visto emerger la quimioterapia (QT) perioperatoria, las resecciones en la enfermedad bilobulillar y más avanzada, las resecciones ahorradoras de parénquima y con abordajes mínimamente invasivos, la cirugía combinada con ablación de lesiones difícilmente accesibles a la resección, así como importantes mejoras en las técnicas radiológicas diagnósticas e intervencionistas y de cuidados perioperatorios⁹⁻¹¹.

Los factores pronósticos que confieren peor supervivencia a largo plazo a los sujetos operados por MHCCR han variado

con el tiempo, pero incluyen: valor de antígeno carcinoembrionario (CEA) > 200 ng/mL, enfermedad extrahepática sincrónica, número de MH, MH sincrónicas, transfusiones perioperatorias, complicaciones graves posoperatorias, invasión del margen quirúrgico o la imposibilidad de recibir QT perioperatoria^{4-7,10,12}.

Los objetivos de este estudio fueron el análisis de la evolución de las características de los pacientes con indicación de cirugía por MHCCR en tres periodos históricos en los últimos 30 años, la comparación de los resultados de morbilidad, supervivencia y recidiva tumoral, y el estudio de la evolución de los factores pronóstico en esos tres momentos.

Métodos

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a una hepatectomía por MHCCR entre 1990 y 2021, se recogieron los datos de manera prospectiva y se realizó un análisis retrospectivo. Se excluyeron aquellos que resultaron irresecables durante la cirugía, a los que únicamente se les hizo una ablación, así como aquellos cuya anatomía patológica definitiva fue

diferente a MHCCR. Los casos se dividieron en tres décadas en función del año de hepatectomía: grupo A (1990-1999), grupo B (2000-2010) y grupo C (2011-2021).

Para el diagnóstico y la estadificación preoperatoria, se siguieron las guías de manejo de MHCCR disponibles en cada periodo. Se indicó cirugía si el tratamiento completo de todas las lesiones podía llevarse a cabo manteniendo un remanente hepático suficiente. Todos los casos se discutieron en un comité multidisciplinar. Las MH se definieron como sincrónicas cuando su diagnóstico fue simultáneo al tumor primario o en los siguientes seis meses¹³. Se describió el tipo de resección hepática siguiendo la terminología de Brisbane¹⁴.

En la morbilidad se tuvo en cuenta cualquier grado de complicación Clavien-Dindo¹⁵. La insuficiencia hepática, fístula biliar y hemorragia posoperatoria se definieron según la clasificación del *International Study Group of Liver Surgery* (ISGLS)¹⁶⁻¹⁸. La mortalidad posoperatoria se explicó como el fallecimiento en los 90 días posteriores a la cirugía o antes del alta hospitalaria. Para establecer el número de metástasis reseçadas y su tamaño, se tuvo en cuenta el informe definitivo de anatomía patológica. La estancia hospitalaria prolongada fue aquella que se alargó más de nueve días, basándonos en la definición de «textbook outcome» propuesta por Görges et al.¹⁹

Las rehepatectomías por recidiva hepática (RH) se consideraron pacientes nuevos, aunque para el análisis de supervivencia se excluyeron al ser los mismos sujetos. En caso de cirugía hepática en dos tiempos, se calculó la supervivencia a partir del segundo procedimiento (en caso de no completarse, desde el primero). En aquellos en que la intervención hepática se realizó antes de la cirugía del primario («liver-first»), la supervivencia se estimó desde la fecha de la operación hepática.

Análisis estadístico

Las variables continuas se presentaron como frecuencias y porcentajes, y se analizaron mediante la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de un factor. Las variables categóricas se establecieron como media y desviación estándar (DE), y se analizaron mediante la prueba X^2 o la F de Fisher. La supervivencia global (SG) se calculó desde la fecha de hepatectomía hasta el último contacto de seguimiento. Los datos de recidiva global (RG) y recidiva hepática (RH) se estimaron desde la fecha de la hepatectomía hasta la recidiva. La supervivencia después de esta última se calculó desde el momento de la primera recidiva hasta el último contacto de seguimiento. Para el análisis de supervivencia y recidiva se usó el método Kaplan-Meier y se compararon mediante *log-rank*. Las variables con significación estadística ($p < 0,05$) fueron seleccionadas para el análisis multivariante con el modelo de regresión de Cox. Un valor de p inferior a 0,05 se consideró significativo. Se usó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) v21.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) para Windows.

Resultados

Desde enero de 1990 hasta diciembre de 2021, se realizaron 1.736 resecciones hepáticas que cumplían los criterios de inclusión. Según la década en la que se efectuó la hepatecto-

mía, los casos fueron divididos en tres grupos: 208 pacientes en el grupo A (1990-1999), 770 en el grupo B (2000-2010) y 758 en el C (2011-2021).

Las características demográficas y clínicas de los tres grupos se pueden ver en la [tabla 1](#).

En el último periodo, los pacientes fueron mayores, tenían un estadio T4 del tumor primario en mayor proporción y había más MH sincrónicas y bilobulares. En cambio, el CEA previo a la resección y el tamaño de las MH fueron menores. El estadio N del tumor primario, el número de MH o la enfermedad extrahepática al momento de la hepatectomía no variaron significativamente ([tabla 1](#)).

La evolución de las variables relacionadas con la técnica quirúrgica se ha enfocado en la disminución de la proporción de resecciones mayores y anatómicas, con mayor utilización de la ablación asociada a la cirugía. De forma paralela, existe una menor necesidad de transfusión perioperatoria y de pinzamiento hiliar, así como el empleo progresivamente mayor de la cirugía mínimamente invasiva. Como punto aparentemente negativo vemos que en la última época hay más proporción de afectación del margen quirúrgico ([tabla 1](#)).

Aunque, en general, la morbilidad posoperatoria se ha mantenido estable, podemos observar una disminución discreta en la estancia hospitalaria y más llamativa en la mortalidad posoperatoria. Desglosando la morbilidad, la insuficiencia hepática ha sido menor en el último periodo, pero el resto de las complicaciones (fístula biliar, hemorragia o reintervención quirúrgica) se han mantenido estables. El uso de QT perioperatoria fue significativamente mayor en el los últimos tiempos ([tabla 1](#)).

La SG ha mejorado en cada periodo histórico ([fig. 1.A](#)), siendo a cinco y 10 años de 40,5 y 28,2% en el grupo A; de 45,9 y 32,2% en el B y de 51,6 y 33,2% en el C ($p = 0,013$). En cambio, la RG y la RH se han mantenido estables ([fig. 1.B y C](#)). Se han identificado cinco pacientes en el grupo A, ocho en el B y cinco en el C, con una RG después de cinco años de seguimiento. El aumento de SG a pesar de una tasa de RG y RH estable entre periodos queda reflejado por el aumento de la supervivencia tras la recidiva ([fig. 1.D](#)).

De los factores pronósticos negativos para los tres grupos del análisis univariante ([tabla 2](#)), únicamente mantuvieron significación estadística en el análisis multivariante el número de MH ≥ 4 , la presencia de enfermedad extrahepática, la invasión del margen quirúrgico y la transfusión de hemoderivados. La QT adyuvante a las metástasis y la pertenencia al grupo histórico C fueron factores pronósticos positivos. Se realizó un análisis multivariante por subgrupos históricos ([tabla 3](#)) y destaca que en el último periodo (2011-2021) los únicos factores pronósticos negativos que mantienen la significación estadística son el número de MH ≥ 4 , la presencia de enfermedad extrahepática y la transfusión perioperatoria. Respecto a los dos momentos anteriores, en el grupo C han perdido la significación las variables como la invasión del margen quirúrgico, o la QT perioperatoria.

Discusión

La cirugía de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (MHCCR) sigue siendo el único tratamiento con potencial

Tabla 1 – Comparación entre grupos de las características demográficas y clínicas de los pacientes operados por MHCCR

	Grupo A (n = 208)	Grupo B (n = 770)	Grupo C (n = 758)	Total (n = 1.736)	p
Sexo	132 (63,5)	523 (67,9)	554 (73,1)	1.209 (69,6)	0,042
Hombres, n (%)					
Edad (años)*	60,3 (± 9,8)	62,4 (± 10)	64,9 (± 10,6)	63,3 (± 10,4)	< 0,001
Edad ≥ 70, n (%)	34 (16,3)	216 (28,1)	287 (37,9)	537 (30,9)	< 0,001
CEA pre-hepatectomía (ng/mL)*	48,1 (± 92,5)	25,8 (± 52,4)	22,8 (± 75,5)	27,3 (± 69,8)	< 0,001
Localización tumor primario, n (%)					0,174
Colon	126 (60,6)	476 (61,8)	482 (63,6)	1.084 (62,4)	
Recto	82 (39,4)	293 (38,2)	270 (35,6)	645 (37,2)	
T tumor primario, n (%)					< 0,001
Tx	0	2 (0,3)	22 (2,9)	24 (1,4)	
T1	3 (1,4)	8 (1)	15 (2)	26 (1,5)	
T2	13 (6,3)	81 (10,5)	69 (9,1)	163 (9,4)	
T3	169 (81,3)	544 (70,6)	499 (65,8)	1.212 (69,8)	
T4	20 (9,6)	129 (16,8)	142 (18,7)	291 (16,8)	
N tumor primario, n (%)					0,189
N0	87 (41,8)	274 (35,6)	282 (37,2)	643 (37)	
N1	80 (38,5)	298 (38,7)	279 (36,8)	657 (37,8)	
N2	39 (18,8)	193 (25,1)	184 (24,3)	416 (24)	
Número MH en AP*	2,1 (± 1,7)	2,4 (± 2,4)	2,4 (± 2,3)	2,4 (± 2,2)	0,157
Tamaño máximo (cm) MH en AP*	3,9 (± 2,6)	3,6 (± 2,1)	3,1 (± 2,1)	3,5 (± 2,2)	< 0,001
MH sincrónicas, n (%)	67 (32,2)	381 (49,5)	421 (55,5)	869 (50,1)	< 0,001
MH bilobulares, n (%)	61 (29,3)	321 (41,7)	298 (39,5)	680 (39,2)	0,005
Enfermedad extrahepática, n (%)	28 (13,5)	107 (13,9)	136 (17,9)	271 (15,6)	0,062
Resección mayor, n (%)	119 (57,2)	421 (54,7)	262 (34,7)	802 (46,3)	< 0,001
Resección anatómica, n (%)	196 (94,2)	596 (77,4)	411 (54,2)	1.203 (69,3)	< 0,001
Ablación (RF, MW) asociada IQ, n (%)	1 (0,5)	71 (9,2)	79 (10,3)	151 (8,7)	< 0,001
Abordaje quirúrgico, n (%)					< 0,001
Laparoscopia	0	7 (0,9)	65 (8,6)	72 (4,1)	
Laparotomía	208 (100)	761 (98,8)	629 (83,1)	1.598 (92,1)	
Conversión no planeada	0	2 (0,3)	20 (2,6)	22 (1,3)	
Primer tiempo (movilización)	0	0	42 (5,5)	42 (2,4)	
Tiempo quirúrgico, min*	240 (± 81)	281 (± 72)	263 (± 72)	271 (± 73)	< 0,001
Tiempo pinzamiento hiliar, min*	40 (± 16)	27 (± 23)	21 (± 19)	26 (± 21)	< 0,001
Transfusión perioperatoria, n (%)	53 (25,5)	149 (19,5)	127 (16,9)	329 (19,1)	0,034
IQ simultánea con colon, n (%)	20 (9,6)	64 (8,4)	46 (6,1)	130 (7,5)	0,113
Invasión margen (< 1 mm), n (%)	20 (9,6)	142 (18,5)	192 (25,8)	354 (20,6)	< 0,001
Morbilidad pos-IQ, n (%)	88 (42,3)	227 (29,5)	296 (39,3)	611 (35,3)	< 0,001
Fístula biliar, n (%)	22 (10,6)	68 (8,8)	51 (6,8)	141 (8,2)	0,144
Hemorragia grado C, n (%)	1 (0,5)	6 (0,8)	13 (1,7)	20 (1,2)	0,141
Insuficiencia hepática, n (%)	7 (3,4)	60 (7,8)	19 (2,5)	86 (5)	< 0,001
Reintervención quirúrgica, n (%)	8 (3,8)	22 (2,9)	22 (2,9)	52 (3)	0,754
Mortalidad pos-IQ, n (%)	11 (5,3)	24 (3,1)	12 (1,6)	47 (2,7)	0,010
Estancia hospitalaria, días*	12,8 (± 9)	11,2 (± 8,2)	10,3 (± 9,9)	11 (± 9)	0,002
QT neoadyuvante a las MH, n (%)	27 (13)	259 (33,7)	520 (68,8)	806 (46,5)	< 0,001
QT adyuvante a las MH, n (%)	102 (49)	519 (72,1)	480 (73,3)	1.101 (69,6)	< 0,001
Re-hepatectomías, n (%)	15 (7,2)	55 (7,1)	81 (10,7)	151 (8,7)	0,035

AP: anatomía patológica; CEA: antígeno carcinoembrionario; DE: desviación estándar; IQ: intervención quirúrgica; MH: metástasis hepáticas; MHCCR: metástasis hepáticas de cáncer colorrectal; Min: minutos; MW: microondas; QT: quimioterapia; RF: radiofrecuencia.

* Las variables continuas son informadas como media (± DE).

En negrita se muestran las variables estadísticamente significativas.

curativo^{4,5,20-25}. Aunque tradicionalmente la indicación de cirugía se basaba en la carga tumoral hepática (número de lesiones, tamaño o distribución en el hígado), en la actualidad, la reseccabilidad se define como la posibilidad de conseguir una extirpación completa de la enfermedad (R0) manteniendo un volumen hepático suficiente^{2,9,26}, de modo que todos los pacientes con MHCCR son candidatos potenciales para la resección^{22,27}. Este concepto ha hecho emerger técnicas quirúrgicas y complementarias al procedimiento que hoy en día permiten abordar las MH que se habrían considerado irresecables hace 30 años²⁸⁻³⁰. Dada la constante evolución del

manejo de las MHCCR, nos planteamos este estudio con el objetivo de evaluar los resultados posoperatorios y a largo plazo en nuestra experiencia de más de 30 años, en un centro de alto volumen.

En nuestra serie, los pacientes de los últimos dos periodos históricos tienen más edad, más MH bilobulares, sincrónicas, enfermedad extrahepática y más frecuentemente se asocian a un estadio T4 del tumor primario. Es decir, son personas mayores y con enfermedad avanzada, que han recibido más QT previa a la cirugía con sus posibles consecuencias (esteatohepatitis, síndrome de obstrucción sinusoidal,

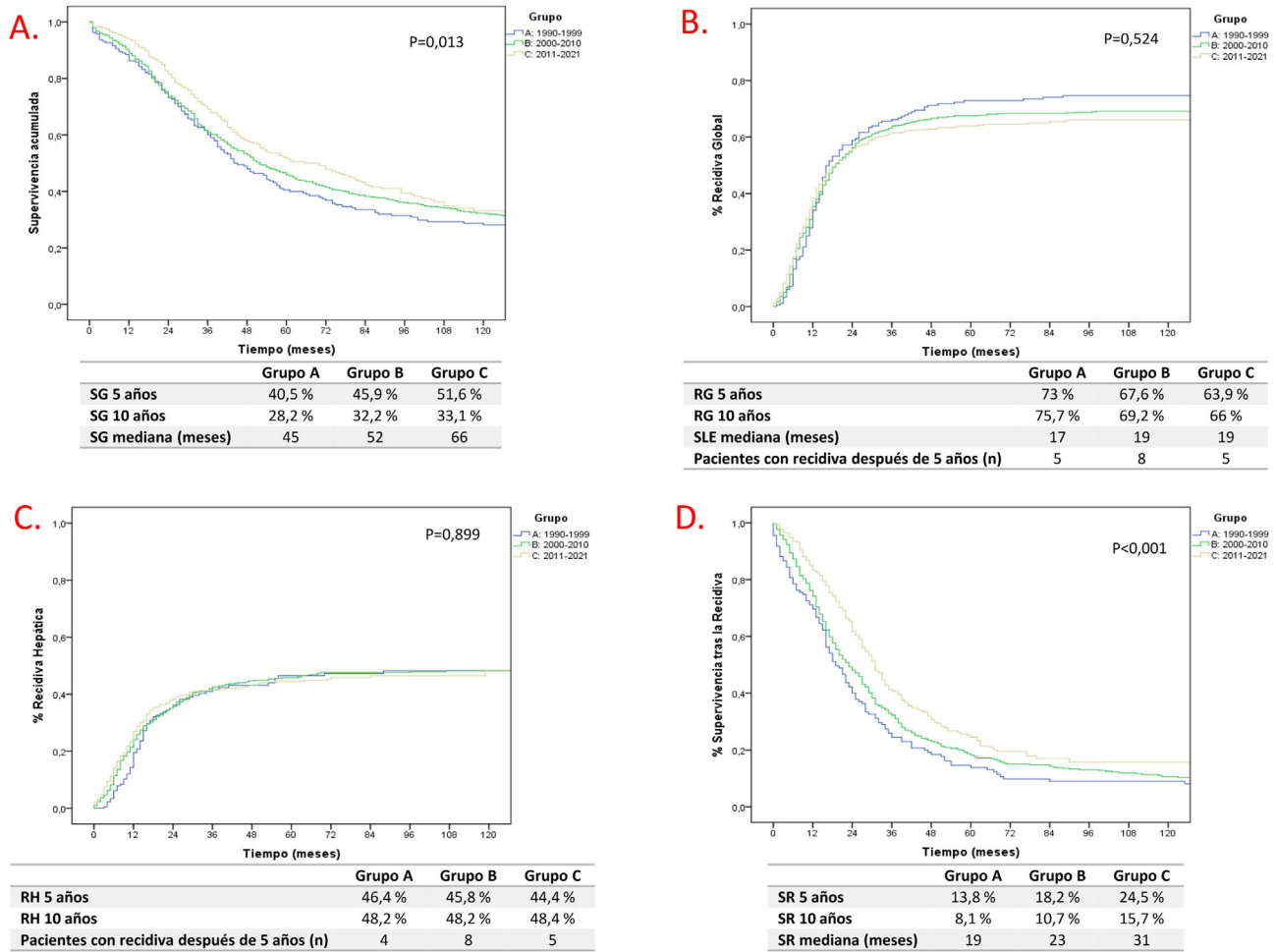


Figura 1 – A) Supervivencia global (SG); B) Recidiva global (RG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE); C) Recidiva hepática (RH) y D) Supervivencia tras la recidiva (SR).

etc.)³¹. A pesar de eso, se ha reducido significativamente la incidencia de insuficiencia hepática, y se ha visto una tendencia a la baja en la de fístula biliar y en la necesidad de reintervención quirúrgica (aunque sin alcanzar la significación). La mortalidad posoperatoria y la estancia hospitalaria han aminorado de forma evidente en el último periodo de estudio. Esta mejora en los resultados posquirúrgicos posiblemente esté influenciada por la evolución hacia la cirugía mínimamente invasiva y conservadora de parénquima, con una disminución de resecciones mayores y un aumento de los tratamientos ablativos simultáneos. Probablemente, la técnica quirúrgica menos agresiva puede explicar la menor necesidad de transfusión perioperatoria y la reducción de los tiempos de pinzamiento hilar. Las técnicas quirúrgicas menos agresivas se han descrito como opciones efectivas en pacientes con enfermedad bilobular, y junto con una mejora en los cuidados perioperatorios, han contribuido a mantener una morbilidad posoperatoria estable a pesar del incremento de la complejidad de la cirugía y de los sujetos^{10,32,33}, con unos resultados a largo plazo comparables a las hepatectomías mayores^{28–30}.

De forma similar a otras series históricas¹⁰, hay dos características oncológicas que muestran diferencias en el último periodo: tanto el CEA prehepatectomía como el tamaño

de las MH son menores. Krüger et al.¹⁰ lo justifican por el avance en las técnicas de imagen y del seguimiento tras la cirugía del tumor primario, permitiendo un diagnóstico precoz de la enfermedad metastásica. En nuestro trabajo, debido a que tanto el CEA como el tamaño de las metástasis se registraron tras la QT neoadyuvante, es probable que el tratamiento quimioterápico explique la reducción de las MH y del CEA. En este contexto, la administración de QT ha representado un mecanismo de selección para la resección quirúrgica, de forma que una buena respuesta a la QT neoadyuvante traduce una biología tumoral más favorable.

En las últimas décadas ha aumentado la SG tras la cirugía por MHCCR, siendo actualmente cercana a 60% a los cinco años^{4–6,25,34–36}, a pesar de que la RG y RH se han mantenido estables (alrededor de 70 y 50%, respectivamente)^{4,7,8,20,37}. En nuestra serie, la SG a cinco años ha pasado de 40% en la década de los 90, a 51% en la actualidad. El aumento de la supervivencia se ha dado a pesar de que los pacientes del último periodo son de mayor edad y con enfermedad más avanzada. Aunque la recidiva después de la cirugía hepática sigue siendo alta en el último momento histórico, posiblemente debido a la mayor gravedad de la entidad oncológica, ha mejorado de forma llamativa la supervivencia tras la recidiva,

Tabla 2 – Predictores de supervivencia global a largo plazo: análisis univariante Kaplan-Meier y multivariante COX

	Univariante Kaplan-Meier			Multivariante COX	
	SPV (%)		valor p	HR (IC 95%)	valor p
	5 años	10 años			
Edad					
< 70 años	48,7	36,1	< 0,001	-	ns
≥ 70 años	44,2	23,9			
Sexo					
Hombre	48	31	0,276		
Mujer	45,7	36,1			
CEA prehepatectomía					
< 100 ng/mL	48,2	33,9	< 0,001	-	ns
≥ 100 ng/mL	38,2	24,7			
Número MH					
< 4	51,1	35,1	< 0,001	1,490 (1,179-1,856)	< 0,001
≥ 4	33,1	23,5			
Tamaño máximo MH (cm)					
< 5	49,5	34,9	< 0,001	-	ns
≥ 5	38,9	24,6			
MH bilobulares					
Sí	40,2	26,8	< 0,001	-	ns
No	52,2	36,6			
MH sincrónicas					
Sí	44,4	31,1	0,033	-	ns
No	50,7	34,6			
Enfermedad extrahepática					
Sí	26,4	10,7	< 0,001	2,226 (1,815-2,730)	< 0,001
No	51	36,6			
Resección mayor					
Sí	41,9	29,3	< 0,001	-	ns
No	52,7	36			
Resección anatómica					
Sí	45,1	30,9	< 0,001	-	ns
No	52,9	37,6			
Invasión margen (< 1 mm)					
Sí	31,3	21,8	< 0,001	1,406 (1,147-1,724)	0,001
No	51,1	35,3			
Transfusión perioperatoria					
Sí	30,4	20,1	< 0,001	1,481 (1,213-1,809)	< 0,001
No	51,4	35,8			
Morbilidad posoperatoria					
Sí	41,1	28,7	< 0,001	-	ns
No	50,7	34,9			
Estancia hospitalaria prolongada					
Sí	41,7	28,8	< 0,001	-	ns
No	55,9	38,5			
QT neoadyuvante a las MH					
Sí	43,7	29,2	0,021	-	ns
No	50,2	35,3			
QT adyuvante a las MH					
Sí	52,7	37,2	< 0,001	1,495 (1,246-1,794)	< 0,001
No	38,9	25,3			
Grupo histórico					
A + B	44,5	31,2	0,006	1,377 (1,119-1,694)	0,002
C	51,7	-			

AP: anatomía patológica; CEA: antígeno carcinoembrionario; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IQ: intervención quirúrgica; MH: metástasis hepáticas; ns: no significativo; QT: quimioterapia; SPV: supervivencia.
En negrita se muestran las variables estadísticamente significativas.

que prácticamente se ha duplicado entre el primer y último periodo estudiados. Esto se podría explicar por una mejor eficacia de los regímenes de QT actuales, avances en las indicaciones y terapias dirigidas, el perfeccionamiento de técnicas de imagen para una estadificación más precisa y un diagnóstico precoz, y un mejor manejo quirúrgico de las

recidivas tanto globales como hepáticas. La cirugía se ha convertido en una herramienta indispensable en el tratamiento de las RH, y se considera para las recidivas extrahepáticas en casos seleccionados^{22,23,38,39}. Esto se puede ver en nuestro análisis con el incremento de las rehepatectomías por recidiva de MH en el último periodo.

Tabla 3 – Predictores de supervivencia por periodos históricos a largo plazo: análisis multivariante COX

	Multivariante COX					
	Grupo A (1990-2000)		Grupo B (2001-2010)		Grupo C (2011-2021)	
	HR (IC 95%)	valor p	HR (IC 95%)	valor p	HR (IC 95%)	valor p
Edad $\geq$ 70 años	-	ns	-	ns	-	ns
CEA prehepatectomía $\geq$ 100 ng/mL	1,822 (1,053-3,154)	0,032	-	ns	-	ns
Número MH en AP $\geq$ 4	2,006 (1,116-3,606)	0,020	-	ns	1,493 (1,007-2,213)	0,046
Tamaño máximo en AP $\geq$ 5 cm	-	ns	1,403 (1,070-1,841)	0,014	-	ns
MH bilobulares	-	ns	-	ns	-	ns
MH sincrónicas	1,694 (1,085-2,643)	0,020	-	ns	-	ns
Enfermedad extrahepática	1,930 (1,124-3,315)	0,017	2,668 (1,974-3,604)	< 0,001	2,209 (1,570-3,109)	< 0,001
Resección mayor	-	ns	-	ns	-	ns
Resección anatómica	-	ns	-	ns	-	ns
Invasión del margen	-	ns	1,623 (1,211-2,174)	0,001	-	ns
Transfusión intraoperatoria	2,013 (1,279-3,169)	0,003	1,392 (1,052-1,842)	0,021	1,555 (1,034-2,341)	0,034
Morbilidad posoperatoria	-	ns	-	ns	-	ns
Estancia hospitalaria prolongada	-	ns	-	ns	-	ns
QT neoadyuvante a las MH	-	ns	1,419 (1,092-1,844)	0,009	-	ns
QT adyuvante a las MH	1,888 (1,241-2,872)	0,003	1,638 (1,253-2,140)	< 0,001	-	ns

AP: anatomía patológica; CEA: antígeno carcinoembrionario; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; IQ: intervención quirúrgica; MH: metástasis hepáticas; ns: no significativo; QT: quimioterapia.

En nuestra serie, encontramos factores clásicos que suponen un detrimento en la SG como son el número de MH, la presencia de enfermedad extrahepática, la invasión del margen quirúrgico, la transfusión perioperatoria y la no pertenencia al último momento histórico (2011-2021), aunque estos han variado entre periodos.

Diversos trabajos han sugerido que la invasión del margen quirúrgico es uno de los factores pronósticos negativos más relevantes^{21,40}. De forma opuesta, varias revisiones recientes^{28,41} sugieren que el margen < 1 mm o incluso R1 (especialmente R1 vascular), tiene menos importancia pronóstica que la propia biología tumoral, y que, en aquellos pacientes con buena respuesta a QT perioperatoria, el margen afectado no empeora el pronóstico^{10,42}. En nuestra serie, la afectación del margen quirúrgico ha pasado de 9,6% en la primera era, a 25,8% en la última, sin que ello se haya traducido en un incremento de la RH. Una posible explicación es que las técnicas de ablación o cauterización (bipolar con irrigación, *argon-beam*, etc.) utilizadas durante la cirugía permitan ampliar el margen *in situ*, eliminando el riesgo de recidiva local atribuido a la invasión del margen quirúrgico. Otra interpretación puede ser, como sugiere Andreou et al.⁴³, que el margen R1 sea un marcador subrogado de una biología tumoral desfavorable, ya que en pacientes R1 no se ha evidenciado más RH en el margen quirúrgico que en el resto del parénquima. En línea con estos trabajos^{29,42-44}, en nuestro estudio vemos que la invasión del margen pierde valor pronóstico en el último periodo, probablemente porque la mayoría de los sujetos operados habían mostrado una respuesta favorable a la QT, confirmando que es la biología tumoral y no la invasión del margen la que tiene valor pronóstico. La enfermedad extrahepática y la presencia de $\geq$ 4 MH también traducen una biología tumoral desfavorable y son factores pronósticos en la última era.

En la actualidad, está aceptado que el seguimiento de los pacientes operados por MHCCR debe ser de 10 años para poder establecer la curación^{3-6,8,20,23,26,35,37,44-46}. En nuestra serie hay 18 sujetos que han recidivado pasados cinco años.

Este estudio tiene las limitaciones propias de la naturaleza retrospectiva del análisis. Por otra parte, debido a que el primer periodo corresponde a los años 90, no se dispone de variables pronósticas como son las complicaciones mayores según Clavien-Dindo^{4,6,15,35}, la categoría ASA (*American Society of Anesthesiologists*)⁴⁷, las mutaciones en KRAS o BRAF^{35,48}, o los patrones de crecimiento histológico^{4,42,49}. Como puntos fuertes del trabajo podemos mencionar que se trata de una serie larga, de 1.736 hepatectomías, realizadas en un único centro, con un comité multidisciplinar bien establecido desde el inicio de la serie.

Conclusiones

El perfil del paciente operado por MHCCR se ha modificado con el tiempo, ha aumentado la edad, el porcentaje de MH sincrónicas y bilobulares, la indicación de QT perioperatoria, las resecciones menores y no anatómicas, asociado a una mejoría de los resultados posoperatorios con una reducción de la mortalidad. Aunque la supervivencia se ha incrementado, no puede explicarse por una disminución en la RG o RH, sino por una mejoría en la supervivencia tras la recidiva. Este último aspecto tiene una explicación compleja influida por aspectos multifactoriales. La afectación del margen de resección ha perdido valor pronóstico en la última década.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21660>.

2. 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>.
3. Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-14-810>.
4. Buisman FE, Giardiello D, Kemeny NE, Steyerberg EW, Höppener DJ, Galjart B, et al. Predicting 10-year survival after resection of colorectal liver metastases; an international study including biomarkers and perioperative treatment. *Eur J Cancer*. 2022;168:25–33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.012>.
5. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny EE, et al. Actual 10-year survival after hepatic resection of colorectal liver metastases: what factors preclude cure? *Surgery*. 2018;163:1238–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2018.01.004>.
6. Vaz da Silva DG, Ribeiro HSC, Arra DASM, Torres SM, Diniz AL, Godoy AL, et al. Predictors of long-term survival in patients with hepatic resection of colorectal metastases: Analysis of a Brazilian Cancer Center Cohort. *J Surg Oncol*. 2020;121:893–900.
7. Angelsen JH, Viste A, Løes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H, et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Onc*. 2015;13:328. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-015-0738-8>.
8. Cucchetti A, Ferrero A, Cescon M, Donadon M, Russolillo N, Ercolani G, et al. Cure Model Survival Analysis After Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1908–14. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-014-4234-0>.
9. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
10. Krüger JAP, Fonseca GM, Makdissi FF, Jeismann VB, Coelho FF, Herman P. Evolution in the surgical management of colorectal liver metastases: Propensity score matching analysis (PSM) on the impact of specialized multidisciplinary care across two institutional eras. *J Surg Oncol*. 2018;118:50–60. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.25098>.
11. Zeineddine FA, Zeineddine MA, Yousef A, Gu Y, Chowdhury S, Dasari A, et al. Survival improvement for patients with metastatic colorectal cancer over twenty years. *NPJ Precis Oncol*. 2023;7:16. <http://dx.doi.org/10.1038/s41698-023-00353-4>.
12. Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. The Impact of Primary Tumor Location on Long-Term Survival in Patients Undergoing Hepatic Resection for Metastatic Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:431–8. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-017-6264-x>.
13. Siriwardena AK, Mason JM, Mullamitha S, Hancock HC, Jegatheeswaran S. Management of colorectal cancer presenting with synchronous liver metastases. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11:446–59. <http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.90>.
14. Strasberg SM, Belghiti J, Clavien PA, 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).
15. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg*. 2009;250:187–96. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2>.
16. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011;149:713–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.001>.
17. Koch M, Garden OJ, Padbury R, Rahbari NN, Adam R, Capussotti L, et al. Bile leakage after hepatobiliary and pancreatic surgery: A definition and grading of severity by the International Study Group of Liver Surgery. *Surgery*. 2011;149:680–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2010.12.002>.
18. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Maddern G, Koch M, Hugh TJ, et al. Post-hepatectomy haemorrhage: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *HPB (Oxford)*. 2011;13:528–35. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2011.00319.x>.
19. Görges B, Benedetti Cacciaguerra A, Lanari J, Russolillo N, Cipriani F, Aghayan D, et al. Assessment of Textbook Outcome in Laparoscopic and Open Liver Surgery. *JAMA Surg*. 2021;156:e212064. <http://dx.doi.org/10.1001/jamasurg.2021.2064>.
20. Bouviez N, Lakkis Z, Lubrano J, Tuerhongjiang T, Paquette B, Heyd B, et al. Liver resection for colorectal metastases: results and prognostic factors with 10-year follow-up. *Langenbecks Arch Surg*. 2014;399:1031–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-014-1229-z>.
21. 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;230:309–18. <http://dx.doi.org/10.1097/0000658-199909000-00004>.
22. Hasselgren K, Isaksson B, Ardnor B, Lindell G, Rizell M, Strömberg C, et al. Liver resection is beneficial for patients with colorectal liver metastases and extrahepatic disease. *Ann Transl Med*. 2020;8:109. <http://dx.doi.org/10.21037/atm.2019.12.125>.
23. Zizzo M, Galeone C, Braglia L, Ugoletti L, Siciliani A, Nachira D, et al. Long-Term Outcomes after Surgical Resection for Synchronous or Metachronous Hepatic and Pulmonary Colorectal Cancer Metastases. *Digestion*. 2020;101:144–55. <http://dx.doi.org/10.1159/000497223>.
24. Makhoulouf S, Turpin A, El Amrani M, André T, Truant S, Bachet JB, et al. Fong's Score in the Era of Modern Perioperative Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer: A Post Hoc Analysis of the GERCOR-MIROX Phase III Trial. *Ann Surg Oncol*. 2020;27:877–85. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-019-07976-7>.
25. Valenzuela CD, Moaven O, Solsky IB, Stauffer JA, Del Piccolo NR, Cheung T, et al. Conditional Survival After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis: Results from the Colorectal Liver Operative Metastasis International Collaborative (COLOMIC). *Ann Surg Oncol*. 2023;30:3413–22. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-023-13189-w>.
26. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020;11:761–808. <http://dx.doi.org/10.5306/wjco.v11.i0.761>.
27. Ardito F, Vellone M, Cassano A, De Rose AM, Pozzo C, Coppola A, et al. Chance of Cure Following Liver Resection for Initially Unresectable Colorectal Metastases: Analysis of Actual 5-Year Survival. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:352–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-012-2103-3>.
28. Sakamoto K, Beppu T, Ogawa K, Tamura K, Honjo M, Funamoto N, et al. Prognostic Impact of Surgical Margin Width in Hepatectomy for Colorectal Liver Metastasis. *J Clin Transl Hepatol*. 2023;11:705–17. <http://dx.doi.org/10.14218/JCTH.2022.00383>.

29. Schiffman SC, Kim KH, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Laparoscopic versus open liver resection for metastatic colorectal cancer: A metaanalysis of 610 patients. *Surgery*. 2015;157:211–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2014.08.036>.
30. Ciria R, Ocaña S, Gomez-Luque I, Cipriani F, Halls M, Fretland ÅA, et al. A systematic review and meta-analysis comparing the short- and long-term outcomes for laparoscopic and open liver resections for liver metastases from colorectal cancer. *Surg Endosc*. 2020;34:349–60. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-019-06774-2>.
31. Neuberg M, Triantafyllidis I, Lefevre M, Bennamoun M, Sarran A, Beaussier M, et al. Does Chemotherapy-Induced Liver Injury Impair Postoperative Outcomes After Laparoscopic Liver Resection for Colorectal Metastases? *J Gastrointest Surg*. 2021;25:1203–11. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-020-04636-0>.
32. Kumari S, Semira C, Lee M, Lee B, Wong R, Nott L, et al. Resection of colorectal cancer liver metastases in older patients. *ANZ J Surg*. 2020;90:796–801. <http://dx.doi.org/10.1111/ans.15750>.
33. Solbiati L, Ahmed M, Cova L, Ierace T, Brioschi M, Goldberg SN. Small Liver Colorectal Metastases Treated with Percutaneous Radiofrequency Ablation: Local Response Rate and Long-term Survival with Up to 10-year Follow-up. *Radiology*. 2012;265:958–68. <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.12111851>.
34. Allard MA, Adam R, Giuliani F, Lapointe R, Hubert C, Ijzermans JNM, et al. Long-term outcomes of patients with 10 or more colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2017;117:604–11. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2017.218>.
35. Plúa-Muñoz K, Bailón-Cuadrado M, Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Pinto P, Asensio-Díaz E. Análisis de supervivencia e identificación de factores pronósticos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tras resección hepática. *Cir Esp*. 2023;101:160–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2022.01.021>.
36. Sudo M, Furuya S, Shimizu H, Nakata Y, Iino H, Shiraishi K, et al. Long-term outcomes after surgical resection in patients with stage IV colorectal cancer: a retrospective study of 129 patients at a single institution. *World J Surg Onc*. 2019;17:56. <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-019-1599-3>.
37. Barkhatov L, Fretland ÅA, Kazaryan AM, Røsok BI, Brudvik KW, Waage A, et al. Validation of clinical risk scores for laparoscopic liver resections of colorectal liver metastases: A 10-year observed follow-up study: Validation of Clinical Risk Scores. *J Surg Oncol*. 2016;114:757–63. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.24391>.
38. Valenzuela CD, Moaven O, Gawdi R, Stauffer JA, Del Piccolo NR, Cheung TT, et al. Outcomes after repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from the colorectal liver operative metastasis international collaborative (COLOMIC). *J Surg Oncol*. 2022;126:1242–52. <http://dx.doi.org/10.1002/jso.27056>.
39. Schmidt T, Nienhüser H, Kuna C, Klose J, Strowitzki MJ, Büchler MW, et al. Prognostic indicators lose their value with repeated resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44:1610–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2018.07.051>.
40. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K, et al. Impact of Surgical Margin Width on Recurrence and Overall Survival Following R0 Hepatic Resection of Colorectal Metastases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;267:1047–55. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002552>.
41. Hosokawa I, Allard MA, Gelli M, Ciaccio O, Vibert E, Cherqui D, et al. Long-Term Survival Benefit and Potential for Cure after R1 Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23:1897–905. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-015-5060-8>.
42. Bohlok A, Inchiostro L, Lucidi V, Vankerckhove S, Hendlitz A, Van Laethem JL, et al. Tumor biology reflected by histological growth pattern is more important than surgical margin for the prognosis of patients undergoing resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2023;49:217–24. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2022.08.006>.
43. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2020.11.024>.
44. 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;25:4575–80. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.11.0833>.
45. Pulitanò C, Castillo F, Aldrighetti L, Bodingbauer M, Parks RW, Ferla G, et al. What defines «cure» after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB (Oxford)*. 2010;12:244–9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1477-2574.2010.00155.x>.
46. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Liver Surgery for Colorectal Metastases: Results after 10 Years of Follow-Up. Long-Term Survivors, Late Recurrences, and Prognostic Role of Morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2458–64. <http://dx.doi.org/10.1245/s10434-008-9935-9>.
47. Sucandy I, Cheek S, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Minimally invasive liver resection for primary and metastatic liver tumors: influence of age on perioperative complications and mortality. *Surg Endosc*. 2018;32:1885–91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00464-017-5880-7>.
48. Margonis GA, Buettner S, Andreatos N, Wagner D, Sasaki K, Barbon C, et al. Prognostic Factors Change Over Time After Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases: A Multi-institutional, International Analysis of 1099 Patients. *Ann Surg*. 2019;269:1129–37. <http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000002664>.
49. Nielsen K, Rolff HC, Eefsen RL, Vainer B. The morphological growth patterns of colorectal liver metastases are prognostic for overall survival. *Mod Pathol*. 2014;27:1641–8. <http://dx.doi.org/10.1038/modpathol.2014.4>.