



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Evaluación de resección en primer lugar de las metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal (liver first)

Evaluation of first resection of synchronous liver metastases of colorectal cancer (liver first)

Autora: Dña. Beatriz Gutiérrez del Río

Director/es: D. Juan Carlos Rodríguez San Juan

D. Federico Castillo Suescun

Santander, junio 2019

ÍNDICE GENERAL

1. Resumen	3
2. Introducción	4
2.1. Epidemiología	4
2.2. Etiopatogenia	4
2.3. Diagnóstico	6
2.4. Tratamiento	8
3. Hipótesis	12
4. Objetivos	12
5. Material y métodos	13
6. Resultados	18
6.1. Datos descriptivos y de comparabilidad intergrupos	18
6.2. Morbimortalidad postoperatoria	21
6.3. Supervivencia libre de enfermedad	27
6.4. Supervivencia global	32
6.5. Pacientes perdidos según protocolo	37
7. Discusión	38
8. Conclusiones	40
9. Bibliografía	40
10. Agradecimientos	42

1 . RESUMEN

Dos de cada tres muertes relacionadas con el cáncer colorrectal son atribuibles a las metástasis hepáticas. Conceptualmente, la estrategia Liver first permitiría el rescate de pacientes con metástasis sincrónicas mejor que la resección del tumor colorrectal en primer lugar.

El objetivo será comparar en términos de morbimortalidad postoperatoria, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global los pacientes pertenecientes a los distintos protocolos (CF, LF y S).

Para ello se realizará un análisis retrospectivo, por intención de tratar, de los pacientes intervenidos por metástasis hepáticas en el HUMV entre 2012 y 2018.

En el estudio comparativo se encontró un TBS significativamente mayor en los pacientes con protocolo LF, media de 7,75 (DT:3,87). La supervivencia libre de enfermedad media fue de 12, 9 meses (10,02-15,81, IC 95%), en el caso del protocolo LF la media fue de 5,82 meses (3,81-7,83, IC 95%). La media de supervivencia global fue de 30,2 meses (22,05-38,34, IC 95%).

No se encontraron diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad postoperatoria. Los pacientes pertenecientes al protocolo LF presentaron un TBS significativamente mayor, y su supervivencia libre de enfermedad fue significativamente menor, aunque esto no se tradujo en una menor supervivencia global.

Two out of three colorectal cancer-related deaths are attributable to liver metastases. Conceptually, the Liver First strategy would allow the rescue of patients with synchronous metastases better than resection of the colorectal tumour in the first place

The objective will be to compare in terms of postoperative morbidity and mortality, disease-free survival and overall survival the patients belonging to the different protocols (CF, LF, and S).

For this purpose, we will perform a retrospective analysis, by intention to treat, patients intervened by liver metastases in HUMV between 2012 and 2018.

In the comparative study a significantly higher TBS was found in patients with LF protocol, mean of 7,75 (DT:3,87). The mean disease-free survival was 12.9 months (10.02-15.81, 95% CI), in the case of the LF protocol the mean was 5.82 months (3.81-7.83, 95% CI). The mean overall survival was 30.2 months (22.05-38.34, 95% CI).

No significant differences in postoperative morbidity and mortality were found. Patients belonging to the LF protocol had significantly higher TBS, and their disease-free survival was significantly lower, although this did not translate into lower overall survival.

Palabras clave: liver first, colon first, cáncer colorrectal, metástasis hepáticas.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Epidemiología

El cáncer colorrectal es un problema frecuente, con cerca de 1.400.000 casos nuevos cada año en todo el mundo, a su vez mueren anualmente por esta causa unos 600.000 pacientes^{1,2}. Estos datos representan el 9,7% de todos los cánceres a nivel mundial, por lo que se trata de la tercera neoplasia en cuanto a su incidencia y mortalidad.³

Esas muertes serán atribuibles a las metástasis hepáticas en 2 de cada 3 casos.^{1,2}

En el caso de España, el cáncer colorrectal representa globalmente la neoplasia más frecuente, con cerca de 39.553 nuevos casos anuales según datos de 2014. Ese mismo año fallecieron 9.244 varones y 6.205 mujeres en nuestro país por esa causa. En los últimos años la progresión está siendo hacia un aumento de la incidencia, pero una disminución de la mortalidad.³

La supervivencia media a 5 años se sitúa en torno al 57,1% en el caso del cáncer de colon, y al 56,4% en el caso de que la ubicación del tumor sea el recto, considerándose tumor rectal todo aquel que esté a menos de 12 cm del margen anal.

Aunque sea la tercera neoplasia más frecuente en ambos sexos, hay ligeras diferencias en la incidencia según se sea hombre o mujer, de acuerdo a la *American Cancer Society* 1 de cada 22 hombres desarrollará un cáncer colorrectal a lo largo de su vida, mientras que en el caso de las mujeres estas cifras son algo menores, se verá afectada 1 de cada 24.⁴

2.2. Etiopatogenia:

El cáncer colorrectal es en muchos casos el resultado de una mezcla de factores ambientales y genéticos.

Así, se han podido postular una serie de factores de riesgo que predisponen, aunque no determinan, el desarrollo de una neoplasia colorrectal, y otros agentes que tendrían un papel protector.

Factores de riesgo⁵:

Aparte del sexo masculino, que como acabamos de comentar incrementa ligeramente el riesgo, se ha visto que existe asociación entre el desarrollo de cáncer colorrectal y ciertos hábitos de vida, susceptibles por tanto de ser cambiados, como:

- ✓ La obesidad y el sobrepeso.
- ✓ El sedentarismo.
- ✓ El consumo de carne roja o procesada.
- ✓ El tabaco.

- ✓ El alcohol.

También hay algunos factores de riesgo que pueden predisponer a desarrollar un cáncer colorrectal, pero sobre los cuales no tenemos ningún control:

- ✓ Envejecimiento.

El riesgo aumenta con la edad, especialmente a partir de los 50 años.

- ✓ Antecedentes personales de cáncer colorrectal o de pólipos colorrectales.
- ✓ Antecedente personal de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Enfermedad de Crohn o Colitis Ulcerosa).

Especialmente si el colon está afectado de forma difusa y la enfermedad lleva un largo tiempo de evolución.

- ✓ Antecedentes familiares de cáncer colorrectal o de pólipos colorrectales.

- ✓ Síndromes hereditarios.

Aproximadamente un 5% de los cánceres colorrectales son por mutaciones genéticas hereditarias. Los más habituales son el Síndrome de Lynch y la Poliposis Adenomatosa Familiar.

- ✓ Antecedentes étnicos y raciales.

Se ha visto mayor riesgo en la raza negra y en los judíos askenazíes.

- ✓ Diabetes Mellitus tipo 2.

Factores protectores³

Aunque en casi todos los casos no existe demasiada evidencia de los beneficios; calidad moderada, débil a favor; existen ciertos alimentos, o hábitos de vida que pueden presentar asociación con una disminución de la incidencia de cáncer colorrectal:

- ✓ Disminuir el consumo de carnes rojas, procesadas o carne muy hecha en contacto directo con el fuego.
- ✓ Aumentar el consumo de alimentos ricos en fibra, frutas y vegetales.
- ✓ Basar la dieta en pescados y aves de corral.
- ✓ Consumir leche y otros productos lácteos.
- ✓ Dieta baja en grasas para evitar la obesidad.
- ✓ Consumo adecuado de micronutrientes. Folato, vitamina B, calcio y vitamina D.

Deberán consumirse en la alimentación, no mediante suplementos alimenticios.

- ✓ En aquellos pacientes con antecedentes de pólipos colorrectales los suplementos de calcio podrían prevenir la recidiva.
- ✓ Garantizar consumo adecuado de betacarotenos, vitaminas y minerales, de nuevo no en forma de suplementos si no con la alimentación habitual.

Si que existe evidencia fuerte en contra de proporcionar los suplementos con un mero papel preventivo, no así en los pacientes con pólipos, donde los suplementos de calcio tienen evidencia débil a favor sobre prevenir las recurrencias.

- ✓ Mantener un IMC dentro del rango de normopeso, y controlar los factores asociados al síndrome metabólico como la obesidad abdominal y la hiperinsulinemia.
- ✓ Realizar actividad física.
- ✓ Abandonar el hábito tabáquico.
- ✓ Moderar el consumo de alcohol.
- ✓ Los AINEs tienen una acción preventiva sobre el cáncer colorrectal.

En la población general, con un riesgo intermedio, no se sugiere la administración de un AINE de forma sistemática en prevención primaria.

En cambio, en aquellos pacientes entre 50 y 59 años con enfermedad cardiovascular podría ser beneficiosa la toma de AAS a dosis bajas para prevención de Cáncer Colorrectal y de su enfermedad cardiovascular.

2.3. Diagnóstico: ^{6, 7}

Al diagnóstico de cáncer colorrectal puede llegarse por varias vías:

Puede ser un hallazgo incidental, apareciendo en una prueba de imagen realizada con otro fin, pueden aparecer síntomas que lleven al diagnóstico, o puede detectarse en el programa de screening poblacional.

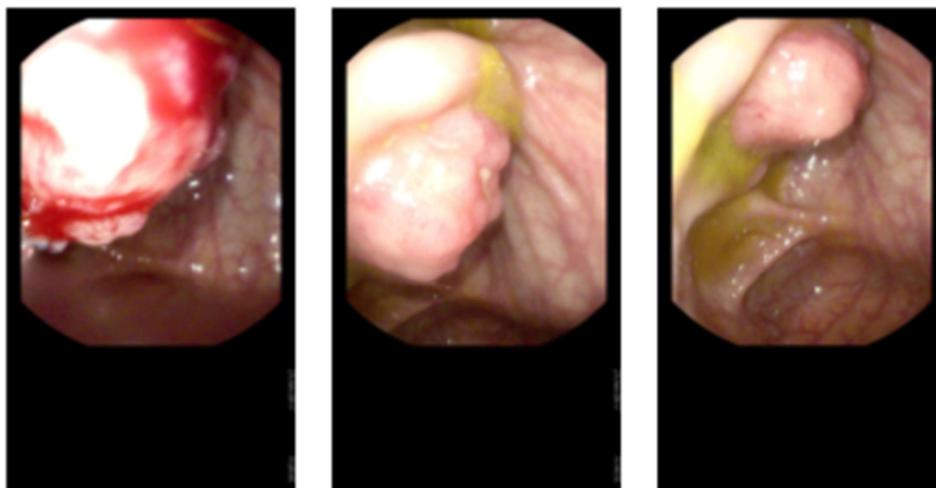
El screening en la población general, con riesgo intermedio, se realiza mediante la determinación de Sangre Oculta en Heces (SOH) bienal, entre los 50 y los 75 años. Una alternativa válida para la SOH como cribado sería la sigmoidoscopia flexible, aun siendo equivalentes se suele emplear la SOH sobre la sigmoidoscopia por su mayor aceptación en la población.

En los casos en que la SOH sea positiva se realizará una colonoscopia.

Cuando la colonoscopia se haya hecho correctamente y de forma completa sin ningún hallazgo el paciente puede reincorporarse al programa de cribado una vez transcurridos 10 años.

Ante la presencia de síntomas sugestivos de cáncer colorrectal deberá realizarse una colonoscopia con biopsia.

Figura 1



En la figura 1 observamos la colonoscopia de uno de los pacientes de la muestra, donde se describe:

“Lesión mamelonada y ulcerada de unos 4 cm sugestiva de neoformación (Fotos 1 a 3), a nivel de la válvula ileocecal”

Ante hallazgos compatibles con una neoformación en la colonoscopia el estudio se completará con CEA y TAC para estadificar el tumor (tabla 1)⁸

Tabla 1.

Estadificación del cáncer colorrectal con la clasificación basada en los sistemas TNM y de Dukes.⁸

Clasificación basada en el sistema TNM		Clasificación basada en el sistema Dukes	
Estadio	Definición	Estadio	Definición
0	TisN0M0	
I	T1N0M0 T2N0M0	A	Limitado a la pared colónica
II	T3N0M0 T4N0M0	B	Extensión a la serosa o a la grasa mesentérica
III	Cualquier T N1 M0 Cualquier T N2 M0	C	Metástasis a ganglios linfáticos
IV	Cualquier T, cualquier N M1	D	Metástasis a distancia

En los casos en que haya extensión hepática potencialmente resecable, antes de decidir la intervención quirúrgica, se realizará un PET a fin de asegurar que la estadificación sea correcta y no haya extensión de la enfermedad a otros niveles que contraindique la cirugía.

La mejor forma de valorar las características de las metástasis hepáticas preoperatoriamente es mediante RMN.

Figura 2

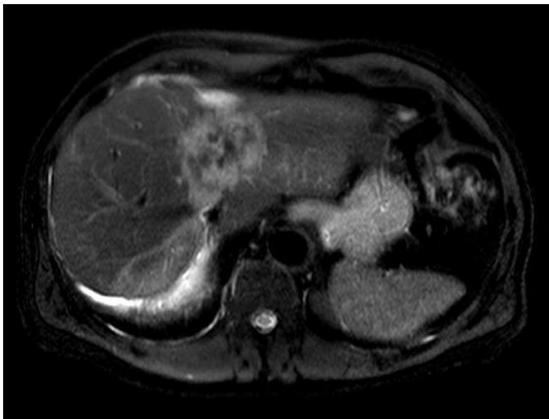
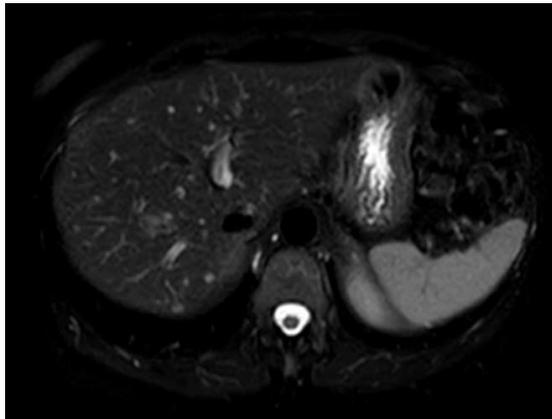


Figura 3



En figuras 2 y 3 vemos RMN de hígado para valoración de las metástasis hepáticas en dos pacientes de la muestra.

Durante la cirugía se hará ecografía intraoperatoria para caracterizar mejor las lesiones.

En aquellos casos en los que no se localizan las metástasis podrá emplearse fluorescencia.

2.4. Tratamiento

Cuando se diagnostica un nuevo caso de cáncer colorrectal existe un amplio número de casos, en torno al 25%⁵, en los que ya existe extensión a distancia de la enfermedad. El lugar más habitual de extensión a distancia en estos casos es el hígado.⁹

Del 75% restante, aquellos que diagnosticamos en una fase inicial con la enfermedad aún localizada, desarrollará metástasis hepáticas con el paso del tiempo hasta un 50%.¹⁰

En ambos casos, tanto si la extensión hepática es desde el diagnóstico como si se produce durante el seguimiento, el único tratamiento potencialmente curativo será la cirugía, tanto del tumor primario como de las metástasis hepáticas.

El problema que se suele presentar en los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico es que, en muchos casos, la opción quirúrgica ya no es posible, sólo van a ser susceptibles a una resección quirúrgica el 17%.

El resto de los pacientes, que no puedan ser operados ni sean susceptibles a intentar un tratamiento que los convierta en operables, recibirá un tratamiento o bien con quimioterapia paliativa, o bien simplemente sintomático, en esos casos el objetivo no será la curación si no prolongar la supervivencia en la medida de lo posible y mejorar la calidad de vida el tiempo que les quede.

En aquellos que si pueden someterse a cirugía, la supervivencia será solo de en torno al 20-30% a los 5 años⁹, pudiendo ascender al 50% con las innovaciones recientes que comentaremos más tarde.

La idea esencial será por lo tanto operar a todos aquellos a los que su condición y su enfermedad lo permita, debiendo valorarse individualmente si cumplen los siguientes criterios.

Los requisitos para plantear la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas serán:⁶

1. Ausencia de enfermedad extrahepática:

Aparentemente este primer punto ya entra en conflicto con el objetivo del trabajo.

Pero esta ausencia de enfermedad extrahepática presenta algunas excepciones, así, por ejemplo, se consideran las metástasis hepáticas resecables si el tumor primario o su recidiva local están controlados y son potencialmente resecables posteriormente.

También se contempla la resección de las metástasis hepáticas en aquellos casos en los que haya metástasis también resecables en otras localizaciones, o bien metástasis peritoneales localizadas y en pequeño número.

2. Número de metástasis:

Más que el número lo relevante será el volumen estimado que ocupan esas metástasis, ya que esto condiciona el remanente hepático postquirúrgico, que de ser demasiado bajo puede ocasionar una insuficiencia hepática.

De este modo no se podrá extirpar un volumen hepático superior al 70% (60% si ha recibido quimioterapia neoadyuvante)

3. Resecabilidad técnica:

Antes de plantearse la cirugía debemos saber si técnicamente es posible, y si vamos a ser capaces de eliminar todas las metástasis dejando el remanente estimado y sin dañar ninguna estructura vital.

4. Patología asociada:

Ausencia de una hepatopatía crónica que, ante una resección de los volúmenes hepáticos habituales, vaya a condicionar una insuficiencia hepática grave.

En estos casos habrá que hacer un balance entre el grado de hepatopatía y la intervención sobre el hígado que sería necesaria, y valorar si va a ser tolerable o no.

En cualquier caso, el volumen que podemos reseca de hígado será inferior al 70% antes mencionado.

Si se ha dado quimioterapia neoadyuvante, y queremos valorar la esteatosis hepática producida por esta, previamente a la resección podemos realizar una biopsia eco dirigida del parénquima hepático sin afectación tumoral y, en función de sus resultados, ver si es posible la resección quirúrgica.

5. Riesgo quirúrgico aceptable:

Como en cualquier intervención quirúrgica no sólo importa que la enfermedad sea técnicamente resecable si no que el paciente sea operable, así quedarán excluidos los pacientes con un ASA mayor de III o los “ancianos frágiles”.

Como hemos comentado, aun siendo la supervivencia a esta opción terapéutica bastante baja, es la única opción con la que es posible alcanzar la curación, de modo que cuando los pacientes no cumplen ni pueden llegar a cumplir los criterios arriba descritos los tratamientos pasarían a tener un objetivo paliativo.

Por todo esto han ido surgiendo avances en las áreas oncológica, radio intervencionista, y quirúrgica cuya intención es lograr que el mayor número de pacientes posible se amolde a los criterios de resecabilidad.

Han aumentado la tasa de resecabilidad en un 20-30%, con una supervivencia a 5 años de estos pacientes del 35-50%.¹¹

a) Quimioterapia

Debemos distinguir entre quimioterapia de conversión y quimioterapia neoadyuvante.¹⁰

Quimioterapia neoadyuvante es la que damos previamente a la cirugía, porque consideramos que así mejoramos el pronóstico, pero el tumor ya era resecable desde un principio.

En estos pacientes que si son resecables los estudios son contradictorios^{12, 13}, con lo que sólo se aplicará quimioterapia neoadyuvante a aquellos con factores de mal pronóstico. En cualquier caso, se trata de una decisión individualizada que decidirán en conjunto cirujanos y oncólogos.

A esta quimioterapia neoadyuvante puede sumársele más tarde la quimioterapia adyuvante, o no hacerlo.

La quimioterapia de conversión es aquella que busca hacer resecable lo irresecable, lograr disminuir el tamaño de las metástasis para replantearse la opción quirúrgica posteriormente, si ya cumple criterios de resecabilidad técnica por RMN. Esta quimioterapia solo se dará cuando existe potencial para convertirse en resecable.

El objetivo con el tratamiento quimioterápico nunca será la desaparición de las metástasis, sino hacerlas susceptibles de resección quirúrgica. Deben mantenerse macroscópicamente visibles porque si no se pueden ver es más complicado el poder intervenirlas de forma acertada.

Deben darse al menos 4 ciclos de primera línea, y si, tras 4 meses, existe progresión o la enfermedad se mantiene estable se puede plantear una segunda línea de tratamiento. Lo ideal es que la quimioterapia de conversión sea lo más corta posible, se comprobará si ya se cumplen criterios de reseccabilidad cada dos meses.

La recomendación es que, tras la cirugía, se continúe el tratamiento hasta recibir un total de 6 meses de quimioterapia perioperatoria (pre y postquirúrgica).¹⁰

El beneficio de esta quimioterapia de conversión preoperatoria en los casos inicialmente irresecables si está claro, porque es la única opción de curación.

b) Quimioterapia intraarterial hepática

Se basa en el principio de que el tejido tumoral está irrigado por la arteria hepática mientras que el tejido sano lo está por la vena porta.

De momento sólo se utiliza esta técnica en ensayos clínicos por su complejidad y resultados inciertos.

c) Oclusión portal

La oclusión portal se emplea cuando se hace la resección hepática en dos tiempos. Permite que se hipertrofie el remanente hepático antes de la segunda cirugía. Esto permite quitar un volumen de lesiones que en una sola intervención fracasaría.

Se realiza la ligadura de la rama portal derecha durante la primera intervención, o se emboliza después de esta. Se espera un tiempo, para que el hígado que sigue irrigado aumente su tamaño y pueda quitarse la parte ligada sin riesgo de causar una insuficiencia hepática.

d) Radiofrecuencia

En principio la radiofrecuencia es considerada una terapia paliativa para los casos donde la cirugía sea técnicamente imposible, o el riesgo quirúrgico del paciente demasiado elevado, nunca sustituirá la resección quirúrgica en los pacientes donde sea esta posible.

En aquellos casos donde algunas de las metástasis sean reseccables y otras no podemos optar por un tratamiento combinado, interviniendo quirúrgicamente unas y aplicando radiofrecuencia en otras.

Esta estrategia ha demostrado producir una supervivencia comparable a la resección de todas las lesiones.¹⁴

Estando claro que la mejor opción para la curación del paciente reside en intervenir quirúrgicamente no está tan claro el orden en que estas intervenciones deben llevarse a cabo.

Un 15% de los pacientes que se diagnostican de cáncer colorrectal debutan con metástasis hepáticas sincrónicas, es en estos casos donde deberá valorarse de forma individualizada el protocolo a seguir:

- ✓ Una primera opción sería **intervenir Simultáneamente (S)** el tumor primario colorrectal y las metástasis hepáticas.

Esto suele hacerse cuando el número de metástasis es limitado y por tanto la complejidad de intervenir ambos campos es asumible.¹⁰

Cuando esta primera opción sea demasiado agresiva, lo que ocurre en muchos casos, deberán realizarse distintos tiempos quirúrgicos. Habrá que decidir entre:

- ✓ **Colon First (CF)**

Es el enfoque tradicional, pudiendo intervenir el primario y dar quimioterapia neoadyuvante hasta la cirugía hepática.

La principal desventaja de esto sería la potencial progresión de las metástasis hepáticas entre ambas cirugías, transformándose en irresecables.

- ✓ **Liver First (LF)**

Este tercer enfoque es el tema que nos ocupa, consistiría en intervenir primero las metástasis hepáticas y en un segundo tiempo el tumor primario.

Esto conceptualmente solventa el problema de la potencial progresión de las metástasis, que planteaba el protocolo colon first.

El empleo de un protocolo u otro es controvertido a día de hoy. Estudios previos al respecto no han mostrado diferencias significativas en la supervivencia a 5 años con el empleo de un protocolo u otro, la mortalidad perioperatoria tampoco mostró diferencias significativas.^{15, 16}

No estando este tema demasiado claro consideramos necesario estudiarlo más, y valorar si existen diferencias entre los protocolos en nuestro centro, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

3. HIPÓTESIS:

La estrategia Liver first permite el rescate de pacientes con metástasis sincrónicas mejor que la resección del tumor colorrectal en primer lugar.

4. OBJETIVOS:

El objetivo será comparar en términos de **morbimortalidad postoperatoria, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global** los pacientes pertenecientes a los distintos protocolos;

- ✓ Pacientes con Liver First (LF)
- ✓ Pacientes con Colon First (CF)
- ✓ Pacientes con resección combinada en un mismo tiempo (S)

Analizando también la proporción de pacientes perdidos en cada grupo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

Estudio retrospectivo de los pacientes intervenidos en el HUMV por metástasis hepáticas entre 2012 y 2018, algunos habían cumplido el protocolo en años previos, pero aparecían por ser reintervenidos de recidivas, hemos usado sus datos previos.

En el listado aparecen un total de 196 números de historias clínicas, algunos repetidos por haber sido intervenidos en varias ocasiones.

Criterios de inclusión:

Del total de pacientes intervenidos por metástasis hepáticas se han seleccionado aquellos que tenían un tumor colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas en el momento del diagnóstico.

Criterios de exclusión:

Se ha considerado necesario descartar aquellos pacientes que debutaron con un cuadro agudo que exigió la cirugía sobre el tumor primario, como es el caso de aquellos que sufrieron una perforación u obstrucción intestinal.

Una vez aplicados estos criterios el número de pacientes sobre los que se van a analizar datos es de 88.

Los datos que se van a analizar han sido obtenidos en el Visor de Historia Clínica Electrónico, donde tenemos acceso a distintos informes.

Se trata de un análisis retrospectivo por intención de tratar.

Según el protocolo seguido vamos a dividir a los pacientes en tres grupos:

- ✓ Colon First (CF): incluirá a todos los pacientes en los que se decidió intervenir el tumor colorrectal en primer lugar, y más tarde las metástasis hepáticas.
- ✓ Liver First (LF): aquellos en los que se interviene en primer lugar el hígado y más tarde el tumor primario.
- ✓ Resección Simultanea (S): en ellos se ha intervenido en un mismo tiempo quirúrgico tanto el tumor colorrectal como las metástasis hepáticas.

Sobre cada uno de estos pacientes, independientemente del grupo protocolo al que pertenecieran, hemos analizado una serie de variables a fin de poder establecer comparaciones:

- 1. Edad**
- 2. Sexo**
- 3. Índice de Charlson¹⁷**

Permite valorar numéricamente la comorbilidad de cada paciente y correlacionarla con la supervivencia a largo plazo.

El índice asigna un número a distintos aspectos como:

- ✓ Edad
- ✓ IAM
- ✓ DM
- ✓ Insuficiencia Cardíaca Congestiva
- ✓ Enfermedad vascular periférica
- ✓ Enfermedad cerebrovascular
- ✓ Demencia
- ✓ EPOC
- ✓ Enfermedad del tejido conectivo
- ✓ Enfermedad ulcerosa
- ✓ Hepatopatía
- ✓ Hemiplejía
- ✓ Patología renal
- ✓ SIDA
- ✓ Neoplasias

En el caso de un tumor sólido con metástasis a distancia, como es el caso en todos nuestros pacientes, la puntuación asignada ya es de 6 puntos, a lo que habría que sumar los puntos propios de su edad y de otras comorbilidades, por lo que todos tendrán una elevada comorbilidad y con ella una baja supervivencia a largo plazo.

4. Fecha diagnóstico

5. Protocolo

Es aquí donde subdividimos entre los que han seguido el protocolo:

- ✓ Colon first (CF)
- ✓ Liver first (LF)
- ✓ Resección Simultánea (S).

6. Fecha IQ colon

7. Localización tumor primario

8. Complicaciones de la IQ colon

9. Clavien colon¹⁸

El clasificación de Clavien es un método de evaluación de la morbimortalidad postquirúrgica, divide esta en distintos grados:

- I. Grado I: Cualquier desviación del curso de un postoperatorio normal, sin necesitar tratamiento farmacológico, ni intervenciones quirúrgicas, endoscópicas o radiológicas.

Si estarían incluidos en este grado ciertos fármacos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos, o el empleo de fisioterapia.

- II. Grado II: incluiría aquellos casos en que se necesiten fármacos distintos a los incluidos en el grado previo.

También entraría en esta categoría la necesidad de transfusiones de sangre o de nutrición parenteral.

- III. Grado III: situaciones que requieran intervención quirúrgica, radiológica o endoscópica.

Bien sin anestesia general, IIIa, o con ella, IIIb.

- IV. Grado IV: complicaciones que pongan en riesgo la vida.

Disfunción de un solo órgano, IVa, o fallo multiorgánico, IVb.

- V. Grado V: muerte del paciente.

10. Fecha IQ hígado

11. Tipo

Dividimos en anatómica y no anatómica.

12. Región

En los casos en los que el tipo de intervención sea anatómica, mencionaremos si es una hepatectomía derecha o izquierda, o si solo se han quitado algunos segmentos cuales son.

13. N.º lesiones

Número de metástasis hepáticas que se resecan.

14. 2ª IQ hígado

Sólo se rellenarán estos apartados en aquellos pacientes en los que la intervención quirúrgica sobre las metástasis hepáticas se realiza en dos tiempos.

Debe formar parte del protocolo, no se incluirán aquellas intervenciones hepáticas que se hayan realizado por una recidiva tras finalizar el protocolo elegido.

15. Tipo, de la 2ª IQ hígado

16. Región, de la 2ª IQ hígado

17. N.º lesiones, de la 2ª IQ hígado

18. Complicaciones 1ª IQ hígado

19. Clavien 1ª IQ hígado

20. Complicaciones 2ª IQ hígado

21. Clavien 2ª IQ hígado

22. Clavien total

Será seleccionado el grado de Clavien más alto de entre los que ha tenido el paciente en todas las cirugías incluidas en el protocolo.

23. Protocolo cumplido

Se valorará con Si/No, en función de si se han podido realizar las intervenciones previstas o se ha tenido que parar el protocolo antes de finalizarlo.

24. Fecha de última IQ

Valor que representa el fin del protocolo. Será empleado para hacer los cálculos de Tiempo Hasta Recidiva y Tiempo Hasta Exitus.

25. >T

Con esto representamos el diámetro medido en centímetros de la metástasis hepática de mayor tamaño.

26. N.º m

Este apartado corresponde al número de metástasis hepáticas que se objetivan al diagnóstico.

27. TBS¹⁹

El "Tumor Burden Score" (TBS) permite calcular la carga de enfermedad metastásica al diagnóstico, pudiendo así determinar cómo influye esta en el pronóstico. A mayor TBS menor supervivencia.

Para calcular el TBS hemos empleado las variables >T y N.º m que, como hemos comentado, representan el diámetro de la mayor metástasis hepática y el número de estas.

Estos datos han sido obtenidos de pruebas de imagen previas a la cirugía, intentando que en aquellos pacientes con quimioterapia neoadyuvante las medidas de número y tamaño de las metástasis fueran previas a esta, para evitar el sesgo por la reducción tumoral debida a la quimioterapia.

El cálculo sería:

$$TBS^2 = (\text{diámetro máximo tumor})^2 + (\text{número de lesiones hepáticas})^2$$

28. Fecha recidiva

29. Recidiva Si/No

30. THR

Tiempo Hasta Recidiva (THR), o supervivencia libre de enfermedad. Meses transcurridos entre la última intervención quirúrgica, parte del protocolo, y la fecha en que se detecta la recidiva.

31. Fecha Exitus

32. Exitus Si/No

Solo se valorarán como "Exitus Si" aquellos pacientes cuya muerte sea atribuible al cáncer.

En aquellos que han muerto por causa distinta escribiremos la fecha de la muerte en el apartado anterior y esta contará para el cálculo de los tiempos de supervivencia y de seguimiento, pero constaran como "Exitus No" de cara al cálculo del porcentaje de muertes atribuibles al problema neoplásico.

33. THE

Tiempo Hasta Exitus (THE), o supervivencia global. Se emplea para su cálculo la fecha de última IQ y la fecha de exitus, si es que se ha producido este, independientemente de su causa. Daremos el valor en meses.

34. Último registro

En este apartado aparecerá la última fecha en la que sabemos algo del paciente.

En el caso de los ya fallecidos será la fecha de su muerte.

En el resto de los pacientes se ha buscado la fecha más reciente en la que la base de datos tiene constancia de ellos, pudiendo ser esta por cualquier causa que demuestre que siguen vivos en la fecha citada, no existe por tanto un criterio unificado si no que cualquier registro ha sido empleado, como una analítica, una visita a su MAP, un ingreso...

35. Seguimiento

El tiempo de seguimiento se ha calculado en meses, desde la última intervención quirúrgica, cuando consideramos el protocolo cumplido, hasta la fecha de último registro del paciente.

Una vez recogidos todos estos datos nos quedamos con los que nos interesan de cara a los cálculos estadísticos, pasando a variables numéricas aquellos que sea necesario.

Se analizarán datos demográficos (edad y sexo), comorbilidades previas (Índice de Charlson), localización del tumor primario, y carga tumoral (TBS, Tumor Burden Score). Morbimortalidad postquirúrgica (Clasificación de Clavien-Dindo). Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Y cumplimiento del protocolo.

Se llevó a cabo un análisis comparativo entre los pacientes intervenidos en los distintos protocolos; CF, LF y S. Y un análisis de la supervivencia. El análisis de los datos se llevó a cabo mediante el programa SPSS.

6. RESULTADOS:

6.1. Datos descriptivos y de comparabilidad intergrupos

Se identificaron 88 pacientes, 41 formaron parte del protocolo Colon First (46,59%), 26 del protocolo Liver First (29,55%), y 21 del protocolo de resección simultánea de ambas localizaciones (23,86%). (Tabla 2)

Se observó una edad media global de 66,01 años (DT:9,85), en CF la media de edad fue de 66,66 (DT:9,76), en LF fue de 63,23 (DT: 10,50), y en el protocolo S fue de 68,19 (DT: 8,81). Estas diferencias en la edad entre los protocolos no tuvieron significación estadística. (Tablas 2 y 3)

El Charlson medio global fue de 8,18 (DT:1,51), en CF la media fue de 8,34 (DT:1,68), en LF fue de 8,04 (DT:1,43) y en S fue de 8,05 (DT:1,24). No hubo diferencias significativas entre protocolos. (Tablas 2 y 3)

El TBS medio fue de 5,23 (DT:3,35). Pero el TBS fue significativamente mayor en los pacientes con protocolo LF, con una media de 7,75 (DT:3,87), respecto a CF y S con medias de 4,10 (DT:2,04) en el caso de CF y de 4,21 (DT:3,13) en el protocolo S. (Tablas 2 y 3)

28 de los pacientes fueron mujeres (31,8%), y 60 fueron varones (68,2%). Las diferencias de genero entre los protocolos no fueron estadísticamente significativas. (Tablas 5 y 6)

La localización del tumor primario fue en colon derecho en 23 de los pacientes (26,1%), en colon izquierdo en 38 (43,2%), y en recto en 27 (30,7%). Dentro de los CF la ubicación más habitual fue el colon izquierdo, con 19 casos (46,3%). En los LF predominó la ubicación en recto, con 12 casos (46,2%). Y en el protocolo S predominó colon derecho, con 10 casos (47,6%). (Tabla 7)

Estas diferencias si fueron estadísticamente significativas (Tabla 8)

Protocolo		Edad	Charlson	TBS
Colon first	Media	66,66	8,34	4,103895
	N	41	41	41
	Desv. típ.	9,759	1,682	2,0396061
Liver first	Media	63,23	8,04	7,748640
	N	26	26	26
	Desv. típ.	10,501	1,428	3,8724828
Resección simultanea	Media	68,19	8,05	4,213715
	N	21	21	19
	Desv. típ.	8,807	1,244	3,1338432
Total	Media	66,01	8,18	5,230057
	N	88	88	86
	Desv. típ.	9,847	1,505	3,3512578

		Suma de cuadrados	Gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad * Protocolo	Intergrupos (Combinadas)	317,916	2	158,958	1,665	,195
	Intragrupos	8117,073	85	95,495		
	Total	8434,989	87			
Charlson * Protocolo	Intergrupos (Combinadas)	1,957	2	,979	,426	,654
	Intragrupos	195,133	85	2,296		
	Total	197,091	87			
TBS * Protocolo	Intergrupos (Combinadas)	236,549	2	118,274	13,671	,000
	Intragrupos	718,080	83	8,652		
	Total	954,629	85			

	Eta	Eta cuadrado
Edad * Protocolo	,194	,038
Charlson * Protocolo	,100	,010
TBS * Protocolo	,498	,248

		Protocolo			Total	
		CF	LF	S		
Sexo	Femenino	Recuento	11	10	7	28
		% dentro de Sexo	39,3%	35,7%	25,0%	100,0%
		% dentro de Protocolo	26,8%	38,5%	33,3%	31,8%
	Masculino	Recuento	30	16	14	60
		% dentro de Sexo	50,0%	26,7%	23,3%	100,0%
		% dentro de Protocolo	73,2%	61,5%	66,7%	68,2%
Total	Recuento	41	26	21	88	
	% dentro de Sexo	46,6%	29,5%	23,9%	100,0%	
	% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

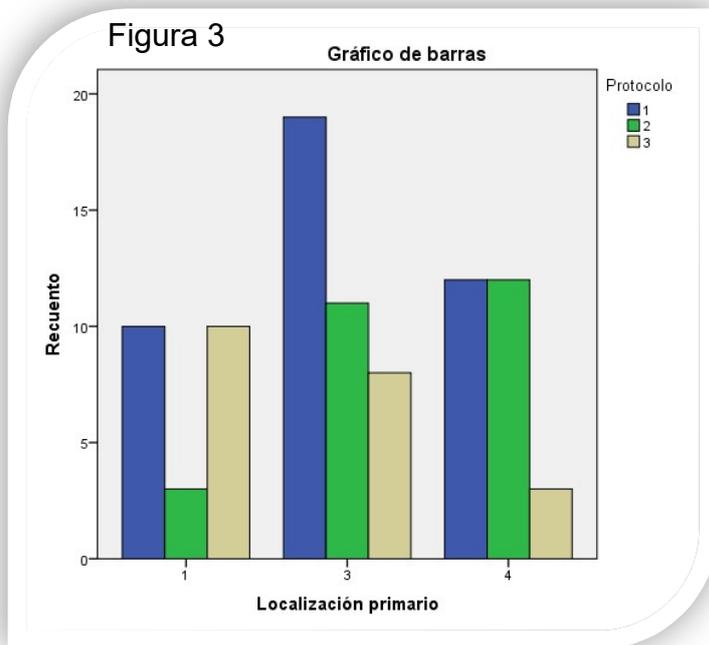
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,022 ^a	2	,600
Razón de verosimilitudes	1,019	2	,601
Asociación lineal por lineal	,443	1	,506
N de casos válidos	88		

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,68.

		Protocolo			Total	
		CF	LF	S		
Localización primario	Colon dcho.	Recuento	10	3	10	23
		% dentro de Localización primario	43,5%	13,0%	43,5%	100,0%
		% dentro de Protocolo	24,4%	11,5%	47,6%	26,1%
	Colon izdo.	Recuento	19	11	8	38
		% dentro de Localización primario	50,0%	28,9%	21,1%	100,0%
		% dentro de Protocolo	46,3%	42,3%	38,1%	43,2%
	Recto	Recuento	12	12	3	27
		% dentro de Localización primario	44,4%	44,4%	11,1%	100,0%
		% dentro de Protocolo	29,3%	46,2%	14,3%	30,7%
Total	Recuento	41	26	21	88	
	% dentro de Localización primario	46,6%	29,5%	23,9%	100,0%	
	% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 8			
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,996 ^a	4	,040
Razón de verosimilitudes	10,019	4	,040
Asociación lineal por lineal	2,338	1	,126
N de casos válidos	88		

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 5,49.



Protocolo:

- 1 → CF
- 2 → LF
- 3 → S

Localización:

- 1 → colon derecho
- 3 → colon izquierdo
- 4 → recto

6.2. Morbimortalidad postoperatoria

Del total de pacientes incluidos en la muestra 46 (52,3%) no sufrieron ninguna complicación. (Tabla 9)

10 (11,4%) pacientes sufrieron una complicación valorada con un Clavien de grado I. 9 (10,2%) de los pacientes tuvieron una complicación con un Clavien de grado II. 1 (1,1%) solo paciente tuvo un Clavien IIIa. 14 (15,9%) de los pacientes tuvieron un Clavien IIIb. 6 (6,8%) tuvieron un Clavien Iva. Y 2 (2,3%) tuvieron un Clavien IVb. (Tabla 9)

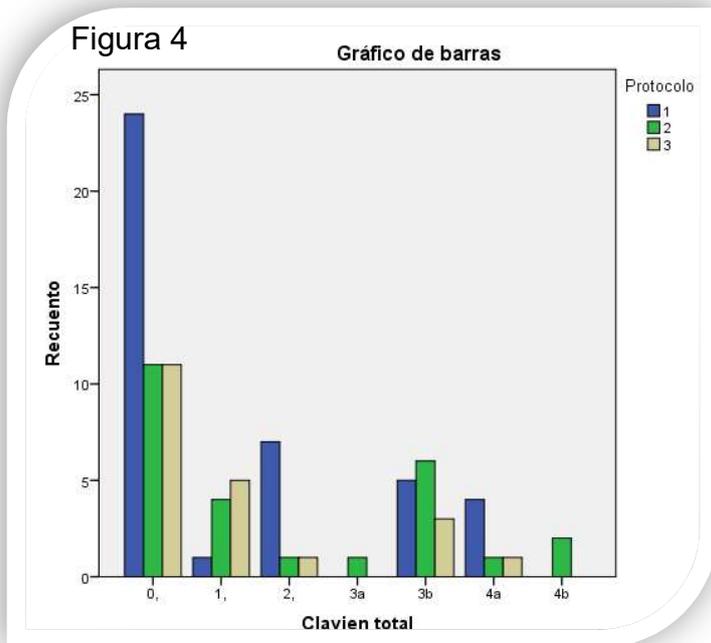
Ningún paciente falleció a causa de la cirugía (Clavien V).

Estas diferencias no tuvieron significación estadística. (Tabla 10)

Tabla 9						
			Protocolo			Total
			CF	LF	S	
Clavien total	0	Recuento	24	11	11	46
		% dentro de Clavien total	52,2%	23,9%	23,9%	100,0%
		% dentro de Protocolo	58,5%	42,3%	52,4%	52,3%
	I	Recuento	1	4	5	10
		% dentro de Clavien total	10,0%	40,0%	50,0%	100,0%
		% dentro de Protocolo	2,4%	15,4%	23,8%	11,4%
	II	Recuento	7	1	1	9
		% dentro de Clavien total	77,8%	11,1%	11,1%	100,0%
		% dentro de Protocolo	17,1%	3,8%	4,8%	10,2%
	IIIa	Recuento	0	1	0	1
		% dentro de Clavien total	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Protocolo	0,0%	3,8%	0,0%	1,1%
	IIIb	Recuento	5	6	3	14
		% dentro de Clavien total	35,7%	42,9%	21,4%	100,0%
		% dentro de Protocolo	12,2%	23,1%	14,3%	15,9%
	IVa	Recuento	4	1	1	6
		% dentro de Clavien total	66,7%	16,7%	16,7%	100,0%
		% dentro de Protocolo	9,8%	3,8%	4,8%	6,8%
	IVb	Recuento	0	2	0	2
		% dentro de Clavien total	0,0%	100,0%	0,0%	100,0%
		% dentro de Protocolo	0,0%	7,7%	0,0%	2,3%
Total		Recuento	41	26	21	88
		% dentro de Clavien total	46,6%	29,5%	23,9%	100,0%
		% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 10			
	Valor	GI	Sig. asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	19,805 ^a	12	,071
Razón de verosimilitudes	20,735	12	,054
N de casos válidos	88		

a. 17 casillas (81,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,24.



Protocolo:

- 1 → CF
- 2 → LF
- 3 → S

Después se ha procedido a realizar las comparaciones en las complicaciones postquirúrgicas entre los protocolos Colon First, Liver First y resección Simultanea, dos a dos.

Agrupando las complicaciones en mayores o menores:

- ✓ Complicaciones menores:
 - Clavien 0, I y II → 1
- ✓ Complicaciones mayores:
 - Clavien IIIa, IIIb, IVa y IVb → 2

Clavien agrupado CF vs LF

En el protocolo CF presentaron complicaciones menores, valoradas con un Clavien agrupado de 1, 32 de los pacientes (78% del total de CF). En LF los pacientes con complicaciones menores fueron 16 (61,5%). (Tabla 11)

Las complicaciones mayores, valoradas con un 2, aparecieron en 9 de los pacientes pertenecientes al protocolo CF (22%). Y en 10 de los pacientes del procolo LF (38,5%). (Tabla 11)

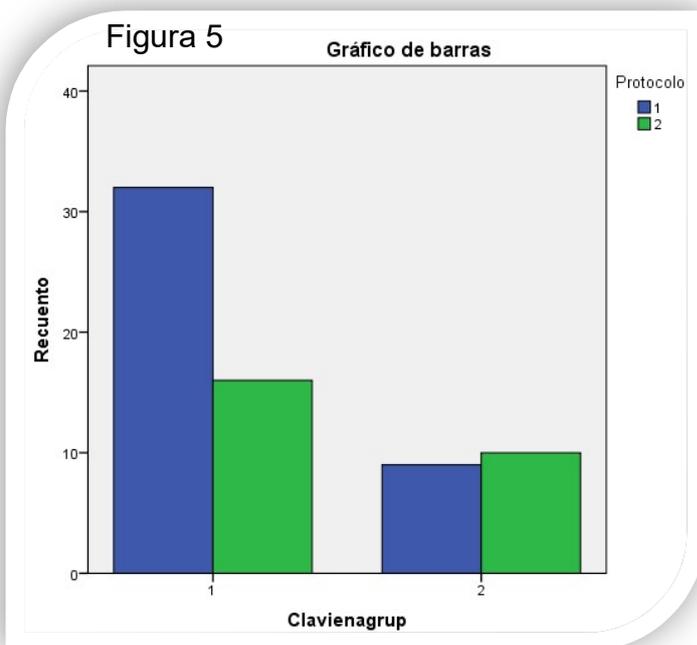
Estas diferencias interprotocolos no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 12)

Tabla 11					
			Protocolo		Total
			CF	LF	
Clavien agrupado	1	Recuento	32	16	48
		% dentro de Clavien agrupado	66,7%	33,3%	100,0%
		% dentro de Protocolo	78,0%	61,5%	71,6%
	2	Recuento	9	10	19
		% dentro de Clavien agrupado	47,4%	52,6%	100,0%
		% dentro de Protocolo	22,0%	38,5%	28,4%
Total	Recuento	41	26	67	
	% dentro de Clavien agrupado	61,2%	38,8%	100,0%	
	% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%	

Tabla 12					
	Valor	Gl	Sig.asintótica (bilateral)	Sig.exacta (bilateral)	Sig.exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,135 ^a	1	,144		
Corrección por continuidad^b	1,399	1	,237		
Razón de verosimilitudes	2,103	1	,147		
Estadístico exacto Fisher				,172	,119
Asociación lineal por lineal	2,103	1	,147		
N de casos válidos	67				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 7,37.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



Protocolo:

- 1→CF
- 2→LF

Clavien agrupado CF vs S

En el protocolo CF presentaron complicaciones menores, valoradas con un 1, 32 de los pacientes (78% del total de CF). En S los pacientes con complicaciones menores fueron 17 (81%). (Tabla 13)

Las complicaciones mayores, valoradas con un 2, aparecieron en 9 de los pacientes pertenecientes al protocolo CF (22%). Y en 4 de los pacientes del protocolo S (19%). (Tabla 13)

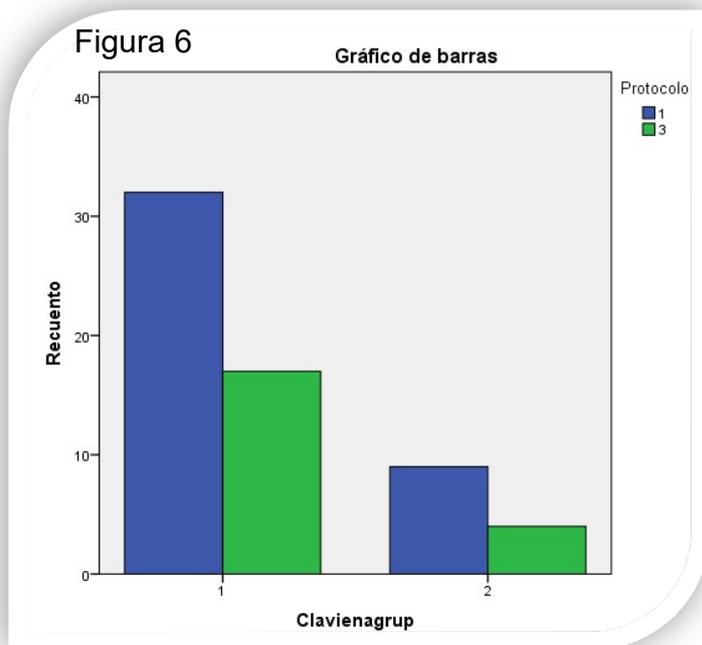
Estas diferencias interprotocolos no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 14)

			Protocolo		Total
			CF	S	
Clavien agrupado	1	Recuento	32	17	49
		% dentro de Clavien agrupado	65,3%	34,7%	100,0%
		% dentro de Protocolo	78,0%	81,0%	79,0%
	2	Recuento	9	4	13
		% dentro de Clavien agrupado	69,2%	30,8%	100,0%
		% dentro de Protocolo	22,0%	19,0%	21,0%
Total	Recuento	41	21	62	
	% dentro de Clavien agrupado	66,1%	33,9%	100,0%	
	% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,071 ^a	1	,790		
Corrección por continuidad^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,071	1	,789		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,534
Asociación lineal por lineal	,070	1	,792		
N de casos válidos	62				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 4,40.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



Protocolo:

- 1 → CF
- 3 → S

Clavien agrupado LF vs S

En el protocolo LF los pacientes con complicaciones menores fueron 16 (61,5% de los LF). Mientras que en el protocolo S fueron 17 (81%). (Tabla 15)

Las complicaciones mayores, valoradas con un 2, aparecieron en 10 de los pacientes del protocolo LF (38,5%). Y en 4 de los pacientes del protocolo S (19%). (Tabla 15)

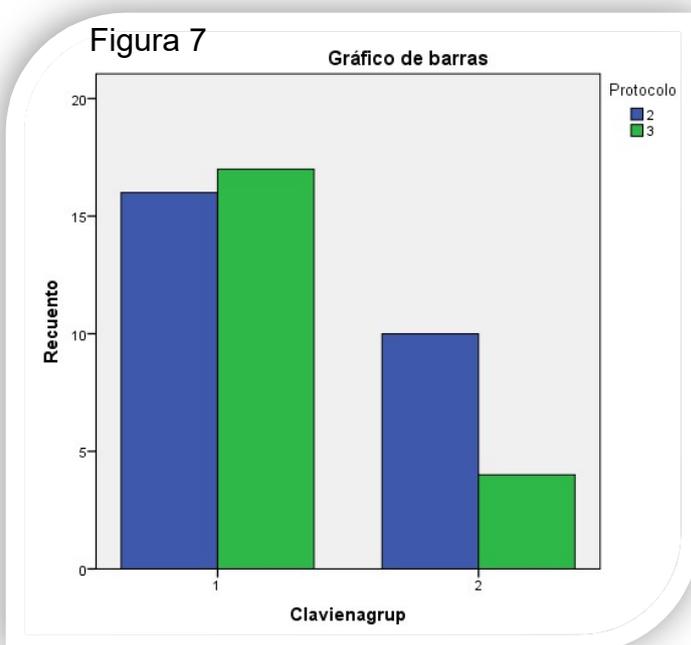
Estas diferencias interprotocolos no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 16)

		Protocolo		Total	
		LF	S		
Clavien agrupado	1	Recuento	16	17	33
		% dentro de Clavien agrupado	48,5%	51,5%	100,0%
		% dentro de Protocolo	61,5%	81,0%	70,2%
	2	Recuento	10	4	14
		% dentro de Clavien agrupado	71,4%	28,6%	100,0%
		% dentro de Protocolo	38,5%	19,0%	29,8%
Total	Recuento	26	21	47	
	% dentro de Clavien agrupado	55,3%	44,7%	100,0%	
	% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%	

	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,094 ^a	1	,148		
Corrección por continuidad^b	1,268	1	,260		
Razón de verosimilitudes	2,154	1	,142		
Estadístico exacto Fisher				,205	,130
Asociación lineal por lineal	2,049	1	,152		
N de casos válidos	47				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 6,26.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



Protocolo:

- 2 → LF
- 3 → S

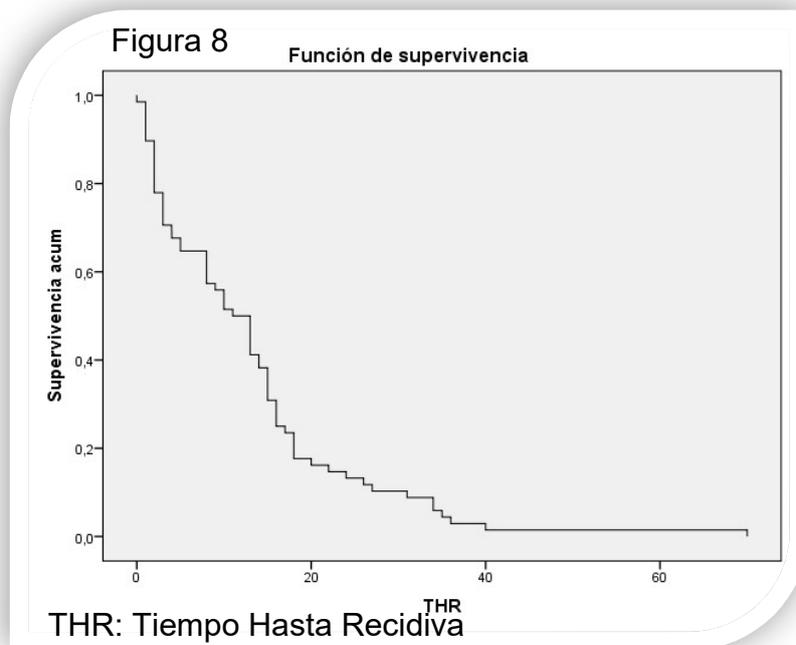
6.3. Supervivencia libre de enfermedad

68 de los pacientes (77,27%) recidivaron a lo largo del seguimiento.

La supervivencia libre de enfermedad media fue de 12,9 meses (10,02-15,81, IC 95%). (Tabla 17)

Media^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
12,912	1,478	10,015	15,808	11,000	1,649	7,767	14,233

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Ahora procedemos a realizar comparaciones en la supervivencia libre de enfermedad, según el protocolo en primer lugar, y agrupando los protocolos dos a dos más tarde.

Supervivencia libre de enfermedad según protocolo

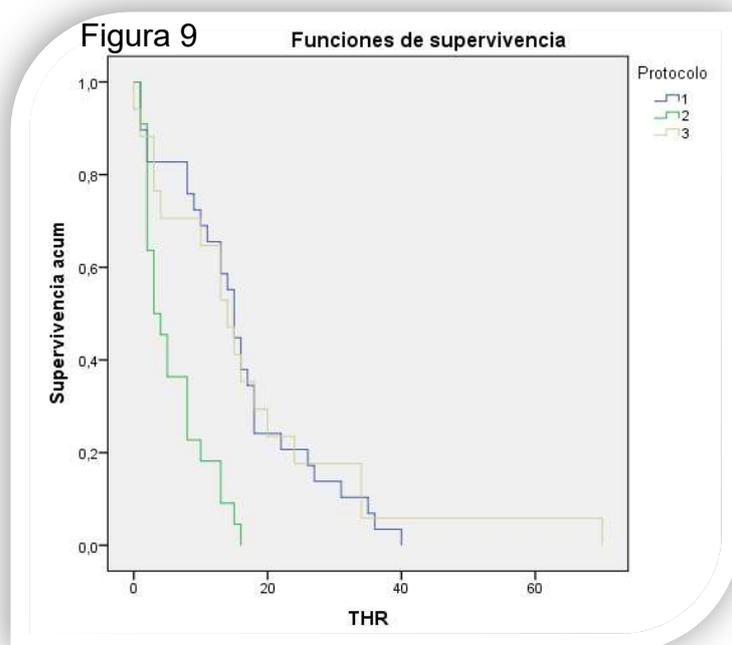
La supervivencia libre de enfermedad media en el protocolo CF fue de 15,79 meses (11,93-19,66, IC 95%). En el caso de LF la media fue de 5,82 meses (3,81-7,83, IC 95%). Y en S fue de 17,18 meses (9,08-25,28, IC 95%). Las diferencias fueron estadísticamente significativas. (Tablas 18 y 19).

Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CF	15,79	1,97	11,93	19,66	15,00	,89	13,25	16,75
LF	5,82	1,03	3,81	7,83	3,00	1,17	,70	5,30
S	17,18	4,13	9,08	25,28	14,00	2,57	8,96	19,04
Global	12,91	1,48	10,02	15,81	11,00	1,65	7,77	14,23

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	20,556	2	,000

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.



Protocolo:

- 1 → CF
- 2 → LF
- 3 → S

**THR: Tiempo
Hasta Recidiva**

Supervivencia libre de enfermedad CF vs LF

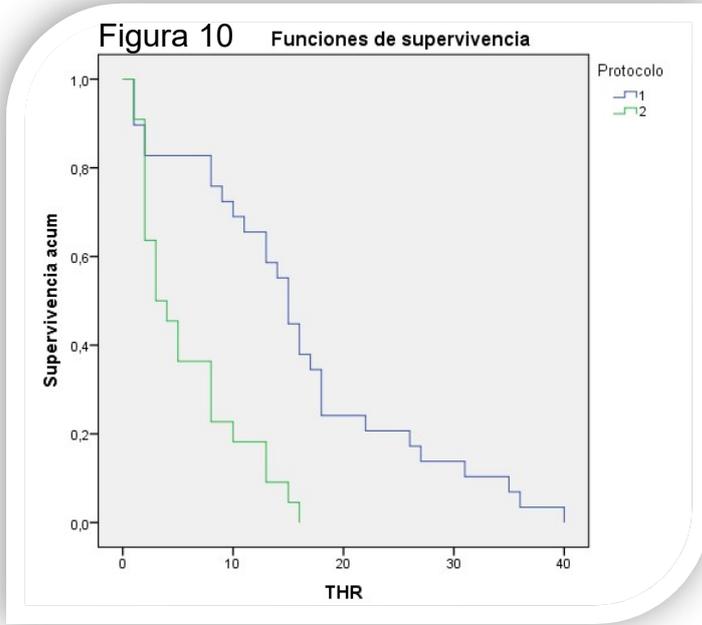
La supervivencia libre de enfermedad media en el protocolo CF fue de 15,79 meses (11,93-19,66, IC 95%). En el caso de LF la media fue de 5,82 meses (3,81-7,83, IC 95%). (Tabla 20)

Las diferencias en supervivencia libre de enfermedad entre CF y LF son estadísticamente significativas. (Tabla 21)

Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CF	15,79	1,97	11,93	19,66	15,00	,89	13,25	16,75
LF	5,82	1,03	3,81	7,83	3,00	1,17	,70	5,30
Global	11,49	1,39	8,78	14,21	10,00	2,19	5,70	14,30

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 21			
	Chi-cuadrado	GI	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	18,160	1	,000
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.			



Protocolo:

- 1→CF
- 2→LF

THR: Tiempo Hasta Recidiva

Supervivencia libre de enfermedad CF vs S

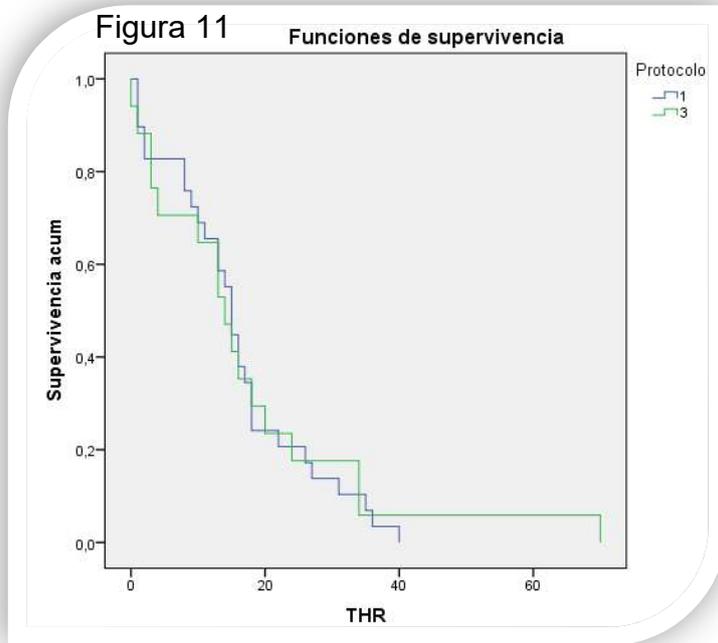
La supervivencia libre de enfermedad media en el protocolo CF fue de 15,79 meses (11,93-19,66, IC 95%). En el caso de S la media fue de 17,18 meses (9,08-25,28, IC 95%). (Tabla 22)

Las diferencias en supervivencia libre de enfermedad entre CF y S no son estadísticamente significativas. (Tabla 23)

Tabla 22								
Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CF	15,79	1,97	11,93	19,66	15,00	,89	13,25	16,75
S	17,18	4,13	9,08	25,28	14,00	2,57	8,96	19,04
Global	16,30	1,95	12,49	20,12	15,00	1,12	12,80	17,20

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Tabla 23			
	Chi-cuadrado	GI	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,030	1	,862
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.			



Protocolo:

- 1 → CF
- 3 → S

THR: Tiempo Hasta Recidiva

Supervivencia libre de enfermedad LF vs S

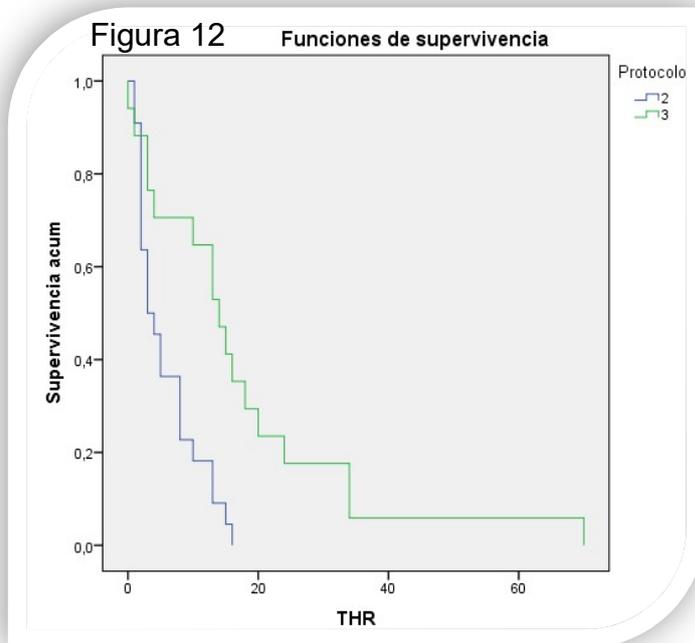
La supervivencia libre de enfermedad media en el protocolo LF fue de 5,82 meses (3,81-7,83, IC 95%). En el caso de S la media fue de 17,18 meses (9,08-25,28, IC 95%). (Tabla 24)

Las diferencias en supervivencia libre de enfermedad entre LF y S son estadísticamente significativas. (Tabla 25)

Tabla 24								
Protocolo	Media^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
LF	5,82	1,03	3,81	7,83	3,00	1,17	,70	5,30
S	17,18	4,13	9,08	25,28	14,00	2,57	8,96	19,04
Global	10,77	2,07	6,71	14,83	8,00	2,48	3,14	12,87
a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.								

Tabla 25			
	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	10,750	1	,001

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.



Protocolo:

- 2 → LF
- 3 → S

THR: Tiempo Hasta Recidiva

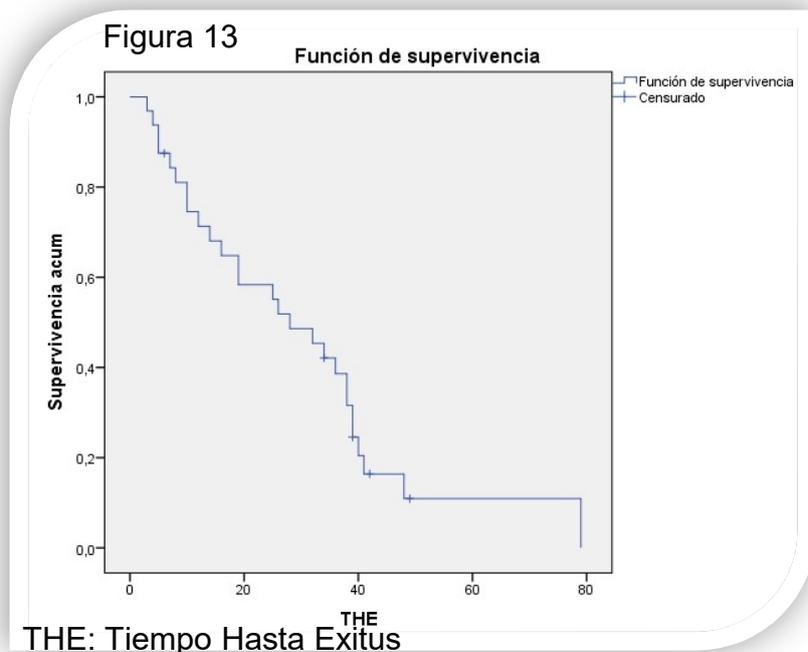
6.4. Supervivencia global

A lo largo del seguimiento se produjeron 32 muertes, siendo atribuibles al cáncer 27 de estas (30,68%), otras 5 fueron por causas distintas y por ello aparecen como censuradas.

La media de supervivencia global fue de 30,2 meses (22,05-38,34, IC 95%). (Tabla 26)

Tabla 26							
Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
30,196	4,155	22,051	38,340	28,000	6,232	15,786	40,214

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.



Ahora procedemos a realizar comparaciones en la supervivencia global según el protocolo en primer lugar, y agrupando los protocolos dos a dos más tarde.

Supervivencia global según protocolos

La supervivencia global media en el protocolo CF fue de 31,35 meses (23,43-39,27, IC 95%). En el caso del protocolo LF la media fue de 20,45 meses (10,69-30,21, IC 95%). Y en el protocolo S fue de 32,75 meses (13,22-52,29, IC 95%). (Tabla 27)

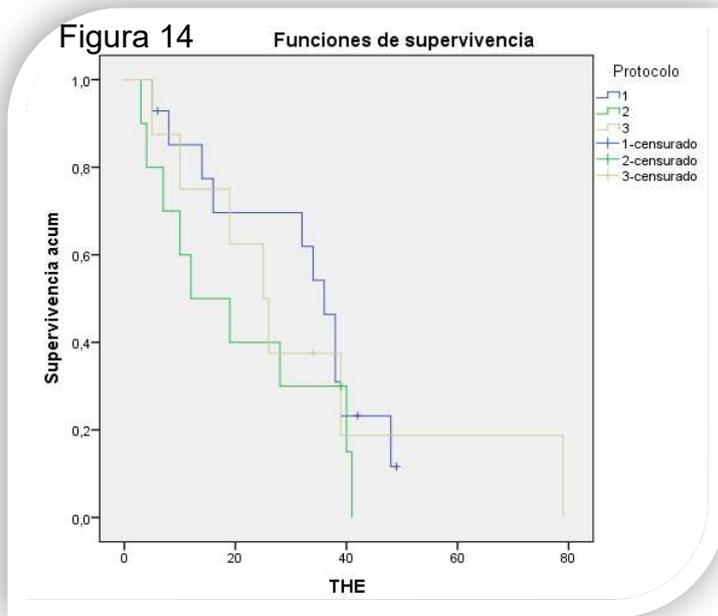
Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. (Tabla 28)

Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CF	31,35	4,04	23,43	39,27	36,00	2,68	30,74	41,26
LF	20,45	4,98	10,69	30,21	12,00	7,12	,00	25,95
S	32,75	9,97	13,22	52,29	25,00	4,95	15,30	34,70
Global	30,20	4,16	22,05	38,34	28,00	6,23	15,79	40,21

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,274	2	,529

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.



Protocolo:

- 1 → CF
- 2 → LF
- 3 → S

THE: Tiempo Hasta Exitus

Supervivencia global CF vs LF

La supervivencia global media en el protocolo CF fue de 31,35 meses (23,43-39,27, IC 95%). En el caso del protocolo LF la media fue de 20,45 meses (10,69-30,21, IC 95%). (Tabla 29)

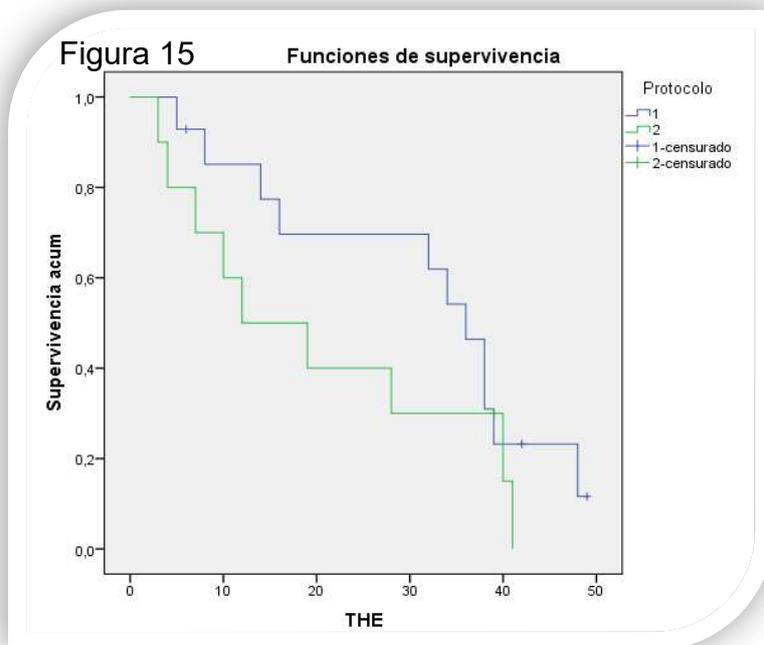
No se observaron diferencias significativas. (Tabla 30)

Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CF	31,35	4,04	23,43	39,27	36,00	2,68	30,74	41,26
LF	20,45	4,98	10,69	30,21	12,00	7,12	,00	25,95
Global	26,87	3,31	20,38	33,36	32,00	11,91	8,66	55,34

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1,421	1	,233

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.



Protocolo:

- 1 → CF
- 2 → LF

THE: Tiempo Hasta Exitus

Supervivencia global CF vs S

La supervivencia global media en el protocolo CF fue de 31,35 meses (23,43-39,27, IC 95%). En el protocolo S fue de 32,75 meses (13,22-52,29, IC 95%). (Tabla 31)

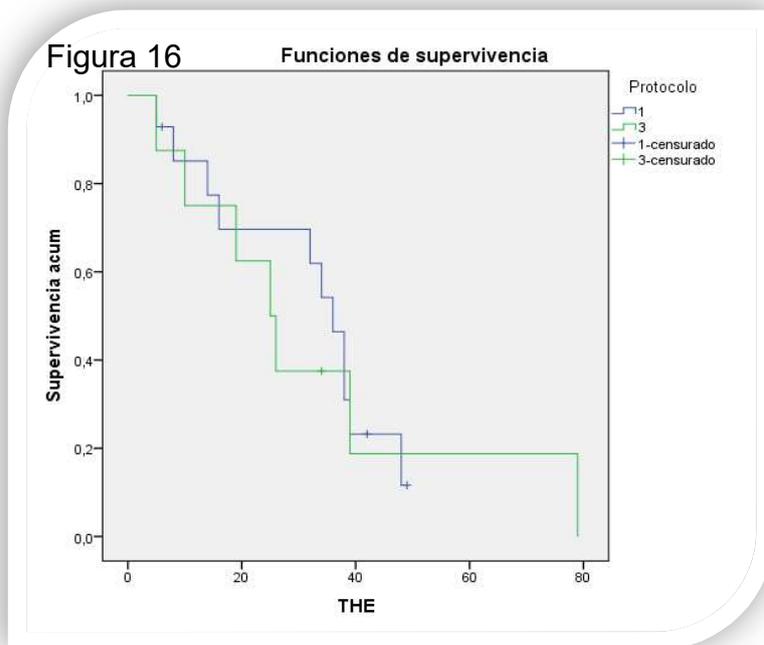
Esto no tuvo significación estadística. (Tabla 32)

Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
CF	31,35	4,04	23,43	39,27	36,00	2,68	30,74	41,26
S	32,75	9,97	13,22	52,29	25,00	4,95	15,30	34,70
Global	33,96	5,16	23,86	44,09	34,00	7,32	19,65	48,35

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,065	1	,799

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.



Protocolo:

- 1 → CF
- 3 → S

THE: Tiempo Hasta Exitus

Supervivencia global LF vs S

La supervivencia global media en el protocolo LF fue de 20,45 meses (10,69-30,21, IC 95%). Y en el protocolo S fue de 32,75 meses (13,22-52,29, IC 95%). (Tabla 33)

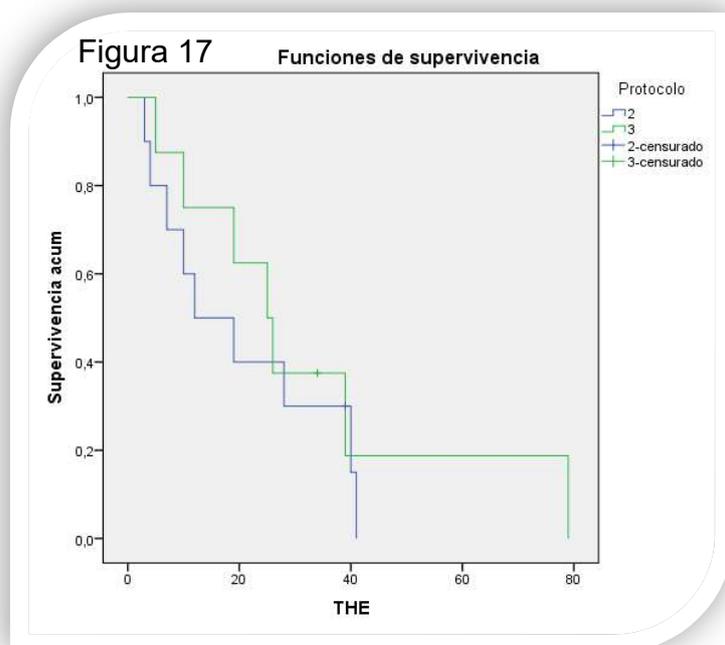
Esto no fue estadísticamente significativo. (Tabla 34)

Protocolo	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
LF	20,45	4,98	10,69	30,21	12,00	7,12	,00	25,95
S	32,75	9,97	13,22	52,29	25,00	4,95	15,30	34,70
Global	26,16	5,44	15,50	36,82	19,00	9,19	,98	37,02

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	,393	1	,531

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para diferentes niveles de Protocolo.



Protocolo:

- 2 → LF
- 3 → S

THE: Tiempo Hasta Exitus

6.5. Pacientes perdidos según protocolo

Excluyendo el protocolo S, por haber sido cumplido necesariamente al transcurrir en una sola intervención, nos quedamos con CF y LF.

En el CF se ha cumplido el protocolo en el 100% de los casos, en el LF 2 casos (7,7%) no lo cumplieron. (Tabla 35)

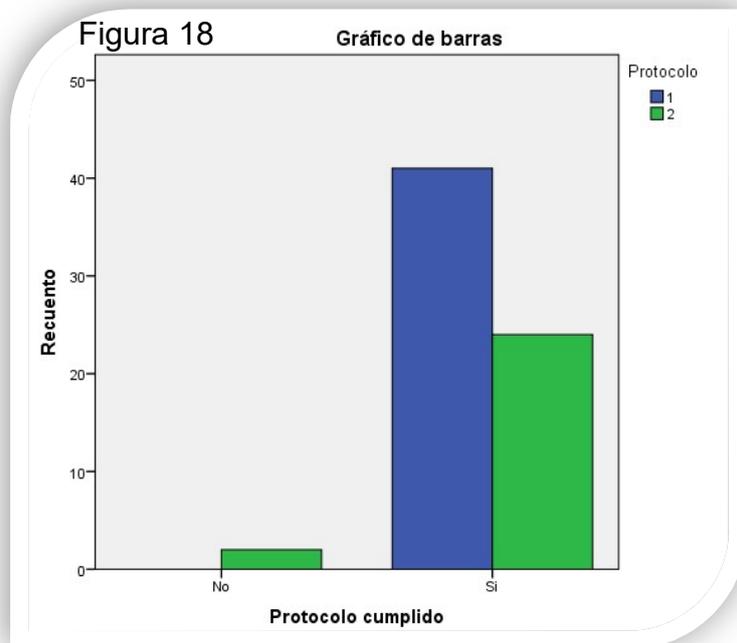
Estas diferencias no son estadísticamente significativas. (Tabla 36)

		Protocolo			Total
		CF	LF		
Protocolo cumplido	No	Recuento	0	2	2
		% dentro de Protocolo cumplido	0,0%	100,0%	100,0%
		% dentro de Protocolo	0,0%	7,7%	3,0%
	Si	Recuento	41	24	65
		% dentro de Protocolo cumplido	63,1%	36,9%	100,0%
		% dentro de Protocolo	100,0%	92,3%	97,0%
Total		Recuento	41	26	67
		% dentro de Protocolo cumplido	61,2%	38,8%	100,0%
		% dentro de Protocolo	100,0%	100,0%	100,0%

Tabla 36					
	Valor	Gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,251 ^a	1	,071		
Corrección por continuidad^b	1,137	1	,286		
Razón de verosimilitudes	3,884	1	,049		
Estadístico exacto Fisher				,147	,147
N de casos válidos	67				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es ,78.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.



Protocolo:

- 1→CF
- 2→LF

7. DISCUSIÓN:

Partiendo de la hipótesis de que el protocolo Liver First permite el rescate de los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas mejor que el protocolo Liver First se vio que:

- ✓ Las complicaciones postoperatorias mayores, valoradas con un grado de Clavien-Dindo entre IIIa y IVb, tuvieron una incidencia del 38,5% en los pacientes con protocolo LF, 22% en CF y 19% en S.

Aunque estas diferencias no fueron significativas, se aprecia una tendencia a una mayor tasa de complicaciones en caso de LF,

probablemente por presentar una carga tumoral mayor, que exige procedimientos más extensos.

- ✓ La supervivencia libre de enfermedad media total fue de 12,9 meses (10,02-15,81, IC 95%), recidivaron 68 de los pacientes durante el seguimiento, un 77,27% de la muestra.

Al realizar comparaciones interprotocolos se observó que la supervivencia libre de enfermedad es significativamente menor en los pacientes sometidos al protocolo LF, media: 5,82 meses (3,81-7,83, IC 95%). En CF la media fue de 15,79 meses (11,93-19,66, IC 95%) y en S fue de 17,18 meses (9,08-25,28, IC 95%).

Estas diferencias se debían probablemente a la mayor carga tumoral del protocolo LF.

- ✓ La media total de supervivencia global fue de 30,2 meses (22,05-38,34, IC 95%). Fallecieron durante el seguimiento 27 pacientes por causa tumoral, un 30,68% de la muestra.

Al comparar los protocolos se vio que la supervivencia global del protocolo LF también parecía ser menor, con una media de 20,45 meses (10,69-30,21, IC 95%), frente a las de CF y S, 31,348 meses (23,43-39,27, IC 95%) y 32,750 meses (13,22-52,29, IC 95%) respectivamente.

A pesar de la mayor carga tumoral presente en el protocolo Liver First no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global.

- ✓ Al valorar el cumplimiento del protocolo se observó que este había sido completado en un 97% de los casos, los únicos dos pacientes que no lo habían completado pertenecían al protocolo LF, sin tener esto significación estadística.

En estudios previos respecto a este tema tampoco se habían encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global o la morbimortalidad postquirúrgica, concluyendo en que ninguno de los protocolos era superior a los otros, lo que coincide con nuestros hallazgos.^{15, 16}

Pero no se habla en ellos de la aparente diferencia en carga tumoral, medida mediante el Tumor Burden Score (TBS), que si aparece en nuestro centro y que parece condicionar los resultados referentes a recidiva tumoral.

Esto introduce un nuevo campo de estudio, ya que consideramos que aumentando el tamaño muestral podría lograrse un estudio con mayor potencia estadística, que permitiera distinguir diferencias significativas en cuanto a morbimortalidad postquirúrgica y supervivencia global.

Este estudio presenta algunas limitaciones. En base a los resultados podemos decir que los pacientes a los que se aplica cada protocolo no son completamente comparables dado que en el caso de los Liver First la carga tumoral es mayor, con un TBS medio de 7,75 (DT:3,87), respecto a los TBS del grupo Colon First, con media de 4,10 (DT:2,04) y resección Simultanea, con media de 4,21

(DT:3,13). Además el carácter retrospectivo y el tamaño muestral también suponen una limitación.

8. CONCLUSIONES:

La inmensa mayoría de los pacientes completan la estrategia Liver First.

La estrategia Liver First se asocia a una mayor tasa de complicaciones postoperatorias, aunque sin significación estadística.

La supervivencia libre de enfermedad es significativamente menor en el protocolo Liver First respecto a los protocolos Colon First y resección Simultanea.

A pesar de una carga tumoral mayor, los pacientes tratados mediante la estrategia Liver First tienen una supervivencia global comparable a las otras dos estrategias.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2014;136(5): E359-E386.
2. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2019;3(1):50-56.
3. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. Available from: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/guia-clinica/actualizacioin_colorrectal_12_pres.pdf
4. Estadísticas importantes sobre el cáncer colorrectal [Internet]. Cancer.org. 2019 [cited 11 March 2019]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/acerca/estadisticas-clave.html>
5. Factores de riesgo del cáncer colorrectal [Internet]. Cancer.org. 2019 [cited 19 March 2019]. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
6. Rodríguez SanJuan, J.C., Rivera Herrero, F., Castillo Suescun, F. et al. Guía clínica de actuación frente a las metástasis hepáticas. *HUMV* 2018
7. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca J, Amador-Romero F, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterología y Hepatología*. 2018;41(9):585-596.
8. Motta Ramírez GA, Alonso Blancas E, Lozano Dubernard G, Urbina de la Vega JF, Valenzuela Tamariz J. La evaluación del cáncer colorrectal

- por tomografía computarizada multidetector. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Vol. 10. Núm. 5. páginas 249-331 (Septiembre 2011)
9. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2006;93(4):465-474.
 10. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F et al. The Oncosurgery Approach to Managing Liver Metastases from Colorectal Cancer: A Multidisciplinary International Consensus. *The Oncologist*. 2012;17(10):1225-1239.
 11. Taylor A, Primrose, Langeberg W, Kelsh, Mowat F, Alexander D et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiology*. 2012;283.
 12. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston G, Schlag P, Rougier P et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(12):1208-1215.
 13. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E et al. Is Perioperative Chemotherapy Useful for Solitary, Metachronous, Colorectal Liver Metastases. *Annals of Surgery*. 2010;252(5):774-787.
 14. Imai K, Allard M, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2017;104(5):570-579.
 15. Kelly M, Spolverato G, Lê G, Mavros M, Doyle F, Pawlik T et al. Synchronous colorectal liver metastasis: A network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *Journal of Surgical Oncology*. 2014;111(3):341-351.
 16. Lykoudis P, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *British Journal of Surgery*. 2014;101(6):605-612.
 17. Charlson M, Pompei P, Ales K, Mackenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40(5):373-383.
 18. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of Surgical Complications. *Annals of Surgery*. 2004;240(2):205-213.
 19. Sasaki K, Morioka D, Conci S, Margonis G, Sawada Y, Ruzzenente A et al. The Tumor Burden Score. *Annals of Surgery*. 2018;267(1):132-141.

10. AGRADECIMIENTOS

Dar las gracias a todos aquellos que han puesto su granito de arena en este trabajo.

Gracias a mi tutor por dar idea a este trabajo, por el análisis estadístico y por la orientación prestada.

Gracias a mi familia por su paciencia, por aguantarme cuando me desesperaba, y por pretender que leían mi trabajo cuando se lo pedía aún cuando no debían estar entendiendo nada.

Y gracias a mis compañeros y amigos por soportarme y animarme cuando parecía que el TFG iba a acabar conmigo. Porque las desgracias compartidas parecen menos desgracia, y consuela saber como todos no vemos el final pero poquito a poquito vamos consiguiéndolo.