

live

more

Resección Hepática Simultánea versus Tardía en Pacientes con Metástasis Hepáticas en Cáncer Colorrectal - Concurrent versus Delayed Liver Resection in Patients with Liver Metastases in Colorectal Cancer

Authors: Ruthy Rojas
Submitted: 24. October 2022
Published: 24. October 2022
Volume: 9
Issue: 5
Affiliation: Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador
Languages: Spanish, Castilian
Keywords: Synchronous colorectal liver metastases, liver neoplasms, surgery, survival
Categories: Demetrios Project, Medicine
DOI: 10.17160/josha.9.5.853

Abstract:

Surgery in patients with synchronous metastatic disease in colorectal cancer is a great therapeutic option to reduce mortality and increase survival, however, there is no international consensus for the surgical approach. The objective of this study was to evaluate and compare two types of surgical interventions (simultaneous and deferred/classical) in relation to the impact they have on survival. A systematic review.

JOSHA

josha.org

**Journal of Science,
Humanities and Arts**

JOSHA is a service that helps scholars, researchers, and students discover, use, and build upon a wide range of content



Resección hepática simultánea versus tardía en pacientes con metástasis hepáticas en cáncer colorrectal. Impacto en la sobrevida. Revisión sistemática y metaanálisis

Concurrent versus delayed liver resection in patients with liver metastases in colorectal cancer. Impact on survival. Systematic review and meta-analysis

Dr. Ruth Rojas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador

Palabras Claves: Metástasis hepáticas colorrectales sincrónicas, neoplasias hepáticas, cirugía, supervivencia.

Keywords: Synchronous colorectal liver metastases, liver neoplasms, surgery, survival

Abstract

Background: Surgery in patients with synchronous metastatic disease in colorectal cancer is a great therapeutic option to reduce mortality and increase survival, however, there is no international consensus for the surgical approach. The objective of this study was to evaluate and compare two types of surgical interventions (simultaneous and deferred/classical) in relation to the impact they have on survival

Methods: A systematic literature search was performed using indexed databases such as PubMed, Scopus, Medigraphic, Scielo, Dialnet in accordance with the PRIMA 2020 guidelines. The search was conducted since March 2022. Studies comparing both types of surgery and reporting survival were included. For statistical analysis, the Kaplan-Meier estimator was used and a forest plot was constructed with the mean data. The Student's T test was applied to find the difference of means in the independent samples.

Results: Seventeen studies were included, with a total of 14206 participants in the present work, of which 8091 were of the male gender corresponding to 56.47% and 6115 were of the female gender corresponding to 43.53%. In the primary outcome, the overall long-term survival was approximately double for classic/delayed versus simultaneous surgery, with a statistical value. No statistically significant values were observed for 3- and 5-year survival. In the secondary outcomes, a significant difference was obtained in hospital stay, with a significant $p = 0.0284$.



Conclusion: Surgical resection is still considered the ideal management in patients with synchronous hepatic metastases in colorectal cancer. Both simultaneous and delayed surgery present advantages in survival, however, prospective studies are required to standardize patient selection criteria for each of the procedures.

Introducción

El cáncer colorrectal se ha convertido en el tercero más común en malignidad en todo el mundo (Ferlay et al., 2019) (Jarufe, 2019) y el cuarto en la región de las Américas con aproximadamente 861 mil muertes anuales (Van Cutsem et al., 2016) (Osterlund et al., 2021). El lugar más frecuente de metástasis es el hígado, a causa de su drenaje venoso (Dávila et al., 2017), reportándose que aproximadamente el 50% de los pacientes presentará metástasis durante el transcurso de la enfermedad, (Chow et al., 2019) teniendo que el 25% presentarán en el momento del diagnóstico y la tercera parte restante, las desarrollarán los tres años subsiguientes. (Dávila et al., 2017)

Se define como metástasis a la diseminación de células cancerosas desde el lugar donde se formó el cáncer por primera vez hasta otra parte del cuerpo, y las metástasis sincrónicas son aquellas que se diagnostican al mismo tiempo o antes que la lesión tumoral primaria, las cuales representan del 14 al 25%. (Ivey et al., 2022) (Manterola et al., 2021) Por otro lado, las metástasis metacrónicas son aquellas que se descubren posterior al diagnóstico o la resección del tumor primario y representan el 25 al 40% de los casos. (Dávila et al., 2017) (Cisneros et al., 2021)

Las metástasis sincrónicas son conocidas por su peor pronóstico, debido a que son biológicamente más agresivas y, por lo tanto, su comportamiento tumoral es impredecible. (Jarufe, 2019)(Dávila et al., 2017) Se ha reportado que aproximadamente el 70 al 90% de estos pacientes, con enfermedad metastásica sincrónica, no son candidatos para resección hepática radical. (Ren et al., 2020)

En estos casos el tratamiento que se considera potencialmente curativo, es la resección quirúrgica, (Manterola et al., 2021) (Nari et al., 2018) de la cual se ha reportado una media de supervivencia global de 47,3 meses y 31% en la supervivencia en 5 años, lo cual es superior al tratamiento no quirúrgico. (Manterola et al., 2021) Dentro de este enfoque quirúrgico, la literatura describe, tres opciones terapéuticas factibles, diferentes en relación al intervalo de tiempo en el que se realizarán las cirugías, tanto del primario, de las metástasis; así como en la adyuvancia.

Estas estrategias de tratamiento son: 1) Clásica: Resección del primario, seguido de quimioterapia, y luego la resección hepática 3 a 6 meses después. 2) Combinada: Resección simultánea del primario, y las metástasis hepáticas. 3) Reversa: Resección del hígado primero, o 3 a 6 ciclos de neoadyuvancia, seguido de la resección hepática, quimioterapia adyuvante y luego la resección del primario colorrectal. (Ivey et al., 2022)(Manterola et al., 2021).

En la práctica, cuando se comparan resecciones simultáneas y tardías no se presentan diferencias en cuanto a complicaciones de origen hepático o colorrectal. (Ivey et al., 2022) Existen publicaciones en las que la morbilidad, mortalidad y supervivencia son mayores en la cirugía simultánea, en tanto que otras obtienen resultados similares con ambas estrategias de tratamiento, (Giuliante et al., 2021) sin embargo, no existe definido un momento único en que se deba realizar cada una de ellas, pues dependen de las condiciones generales del paciente, la carga de la enfermedad y la experiencia institucional, lo cual exige que se evalúe cada caso para determinar el tipo de resección.

En este sentido, es preciso entender cuáles son los criterios que permiten al cirujano seleccionar el tipo de



resección a realizar, así como, los beneficios que se alcanzan con cada uno de ellos; en virtud de mejorar la sobrevida con la aplicación de cada uno de los procedimientos; en consecuencia, si bien no existen diferencias significativas, debido a la limitada evidencia disponible, ya que no existen evaluaciones prospectivas ni para los criterios "oncológicos" ni para los "técnicos", y para muchos de ellos no hay consenso, (internacional) (Van Cutsem et al., 2016) la estrategia de tratamiento óptima no está clara, por lo que es necesario reconocer los factores que inciden en la efectividad de las mismas. En el presente estudio se evalúan dos de dichas estrategias, la clásica versus la simultánea y su impacto individual en la sobrevida global, estudio que permite identificar con datos estadísticos, que tipo de intervención tiene una ventaja para este tipo de pacientes, o si inciden en ellos otros factores dependientes de los pacientes o de las instituciones.

Pacientes y Métodos

El presente estudio, abarca una revisión sistemática que se desarrolló en un enfoque cualitativo y cuantitativo de investigación. Para su elaboración, se han seguido las directrices de la declaración PRISMA (Page et al., 2021). Por lo tanto, se seleccionaron una serie de artículos científicos publicados en revistas de alto impacto (Q1, Q2, Q3 y Q4) dicha selección se realizó a partir de una estrategia de búsqueda que inició con la definición de los descriptores de salud que responden a las principales variables de estudio que son, en idioma inglés, los siguientes: "Synchronous colorectal liver metastases OR Liver neoplasm surgery AND survival". Las bases de datos indexadas utilizadas para la búsqueda de dichas publicaciones destacan: PubMed, Scopus, Medigraphic, Scielo, Dialnet.

Las primeras búsquedas se realizaron en marzo 2022, combinando los términos ya descritos anteriormente, en las bases de datos indicadas. Esta búsqueda arrojó una cantidad considerable de resultados, la mayoría de ellos repetidos o con resultados incompletos, metodología no especificada, y resultados no concluyentes para la revisión, pero generó una visión global de la temática.

La búsqueda sistemática final se realizó, con la combinación de términos, en idioma inglés, los siguientes: Synchronous colorectal liver metastases OR Liver neoplasm surgery AND survival, que fue la que dio mejores resultados de búsqueda en las bases descritas, de las cuales se obtuvieron 1701 resultados, divididos de la siguiente forma. Pubmed: 848. Scopus: 648. Medigraphic: 137. Dialnet: 61. Scielo: 7.

Para proceder con la selección de artículos se definieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión, como parte de la estrategia de búsqueda que permiten reducir los sesgos.

Criterios de inclusión:

- Publicaciones realizadas en los últimos 5 años (2017-2022), en inglés y español
- Artículos que compartan la línea de investigación, publicaciones que contengan en su desarrollo un abordaje desde cualquiera de las variables de estudios de esta investigación (enfermedad sincrónica reseccable, resección hepática simultánea, resección hepática diferida, metástasis hepática, cáncer colorrectal, sobrevida),
- Se incluyen artículos originales, estudios de casos, estudios transversales, series de casos



Criterios de exclusión:

- Artículos publicados en años anteriores al 2017,
- Estudios publicados en otro idioma diferente al inglés o español,
- Tesis doctorales, monografías o trabajos de grado, páginas web.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios con datos incompletos, o con enfoques quirúrgicos diferentes a los descritos.
- Estudios que no reporten sobrevida

Búsqueda manual

Previo obtención y revisión del texto completo, se seleccionaron 14 estudios que cumplen criterios mencionados, se basaron en sus referencias, y se incluyeron inicialmente 5 artículos de los cuales posterior a su revisión, un artículo fue incluido, (Xiao Xu) porque presenta una metodología y resultados claros.

Por último, se utilizó Google Scholar con distintas combinaciones de los términos de búsqueda mencionados al principio. Estas búsquedas arrojaron 5 estudios, sin embargo, solo se mantuvieron 2, el resto no cumplen criterios de inclusión o fueron repetidos.

Para la identificación de los artículos se propuso una revisión enmarcada en los parámetros de la declaración PRISMA que comienza con una lista de comprobación de resúmenes por fases, en primer lugar, de palabras claves, títulos y año de publicación; posteriormente, luego de esa decantación se plantea una revisión por tipo de estudio; finalmente, para la selección de las publicaciones se profundizó en los resultados obtenidos y las conclusiones.

Finalmente, se incluyeron 17 artículos empíricos en la revisión sistemática, publicados entre 2017 y 2022. tanto en inglés como en español (Figura1. Diagrama de flujo).

En relación al tratamiento de la información obtenida de los artículos seleccionados, se realizó una sistematización que permitió exponer las características científicas, epistemológicas y metodológicas del estudio a través del análisis de contenido, la estadística descriptiva y el fichaje que se realizó en Excel en el que se hizo una identificación y categorización de las variables para luego presentar una contrastación con los hallazgos más relevantes del estudio en relación a otros similares o divergentes realizados por otros autores.

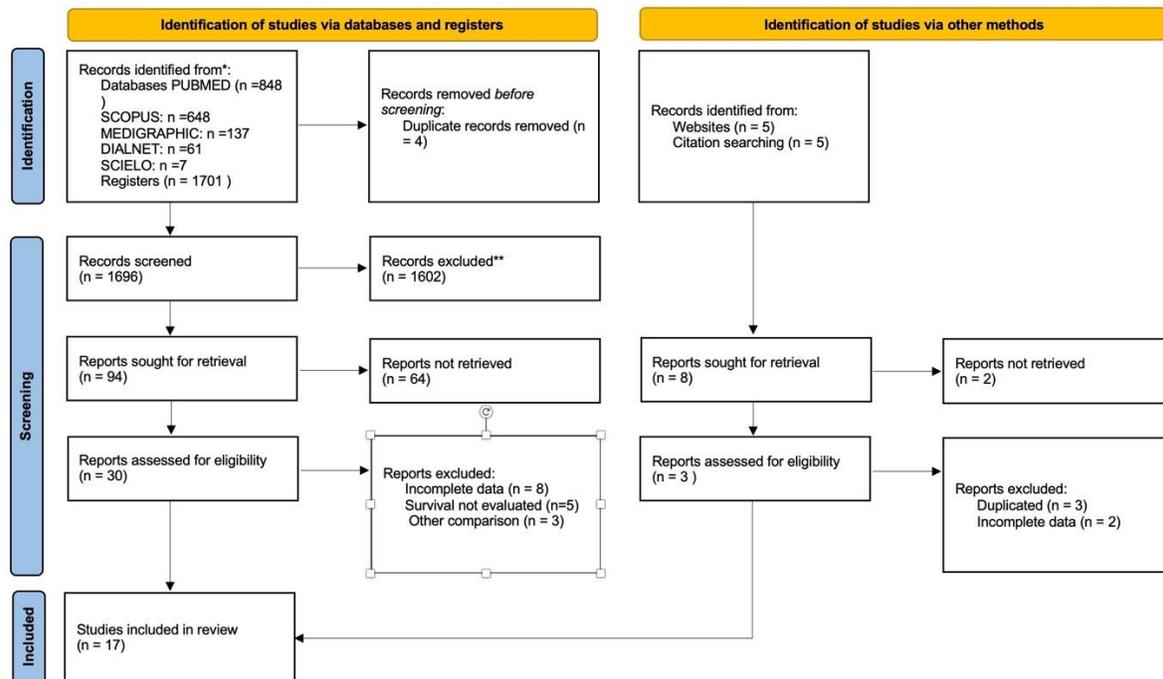


Figura 1.- Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. Prisma 2020.

Análisis estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las principales características de los estudios.

Posteriormente, El presente trabajo busca encontrar si existe una relación causal y se enuncia de la siguiente forma: (a) hipótesis alterna (H_a): existen diferencias significativas entre la intervención simultanea o diferida al evaluar el promedio o la media de la sobrevivida a largo plazo, a los 3 años, a los 5 años, complicaciones, estancia en el hospital, metástasis recesión hepática, mortalidad y sobrevivida libre de enfermedad. (b) hipótesis nula (H_0): no existen diferencias significativas entre la intervención simultanea o diferida al evaluar el promedio o la media de la sobrevivida a largo plazo, a los 3 años, a los 5 años, complicaciones, estancia en el hospital, metástasis recesión hepática, mortalidad y sobrevivida libre de enfermedad.

Para todas las pruebas estadísticas se utilizó un nivel de significancia igual al $5\% = 0,5$.

Elección de la prueba estadística

Primero, para poder evaluar la probabilidad de supervivencia se utilizó el estimador de Kaplan-Meier. Para ello los datos fueron tabulados y ordenados entre 0 y 110 meses. Seguidas de las pruebas de Log-rank (Mantel-Cox) y Gehan-Breslow-Wilcoxon con una prueba de chi cuadrado. Para él análisis se utilizó el software Prisma GraphPad en la versión 9.0.

Segundo, Se utilizó la prueba estadística Test de student, no apareada ya que las variables aleatorias siguen una distribución normal estilo gaussianas, con una varianza proporcional y medias diferentes. Con la prueba



mencionada anteriormente se buscaba evidenciar si la modificación en las condiciones de los procesos investigados en el presente trabajo son un proceso fundamentalmente aleatorio que produce una elevación o disminución de la media poblacional. Toma de decisión: si el p -valor $< \alpha$ es aceptar H_a , entonces rechazamos la hipótesis nula y nos quedamos con la hipótesis del investigador (H_a). El análisis fue hecho para cada una de las variables aleatorias utilizando la sobrevida a largo plazo, a los 3 años, a los 5 años, complicaciones, estancia en la hospitalaria, metástasis, recesión hepática, sobrevida y libre de enfermedad. La prueba T de student fue aplicada, para encontrar diferencia de medias en las muestras independientes. Con esta prueba estadística se buscó evaluar si los grupos pertenecientes a grupos simultanea o diferida difieren entre sí de manera significativa respecto al valor de sus medias. Para él análisis se utilizó el software Prisma GraphPad en la versión 9.0.

Finalmente, para examinar la heterogeneidad de sobrevida a largo plazo, a los 3 años, a los 5 años se construyó un forest plot con los datos de la diferencia de medias de cada uno de los estudios que habían realizado los dos procedimientos en un mismo estudio, la sobrevida a largo plazo, a los 3 años, a los 5 años, así como también los intervalos de confianza al 95%. Para la construcción del gráfico se utilizó el software Prisma GraphPad en la versión 9.0.



Autor	Año/País	n	Edad (años)		Sexo				Número de metástasis		Mortalidad(90 días)	
					M	F	M	F	Simultánea	Clásica/Diferida	Simultánea	Clásica/Diferida
			Simultánea	Clásica/Diferida	Simultánea	Simultánea	Clásica/Diferida	Clásica/Diferida				
(Reding et al., 2017)	2017. Suiza	109	52-72	55-66	13 (65%)	7 (35%)	54 (66%)	28 (34%)	0.55	0.62	15% EN 90 DÍAS 25% EN 180 DÍAS	4% EN 90 DÍAS 9% EN 180 DÍAS
(Conci et al., 2021)	2020 Italia	169	55-71		102: 60.4%	67(39,6%)		0.36		6 (10%)		
(Bogach et al., 2020)	2020 Ontario-Canadá	1166	60-69	60-69	260 (58.8%)	182 (41.1%)	458 (63.2%)	266 (36.7%)	0.38	0.62	69 (6%)	11 (1%)
(Peter Scherman et al., 2021)	2021 Suecia	1325	60-74				812 (61,3%)	513 (38,7%)				
(Tsilimigras et al., 2021)	2021 internacional	1116	51-69	51-66	189 (60,2%)	125 (39,8%)	224 (59,6%)	152 (40,4%)	0.65	0.751	7 (3.5%)	2 (1.0%)
(van Amerongen et al., 2019)	2019 Holanda	1166	63-67	62-64	49 (61%)	32 (39%)	208 (63%)	121 (37%)	0.0008	0.0025	8 (1%)	3 (5%)
(Nari et al., 2018)	2018 Argentina	599	63.5	63	69 (7%)	0.303	444 (70.24%)	178 (29.76)	0.0045	0.0067	0.0094	2,83%
(Gorgun et al., 2017)	2017- EEUU	43	57-60		21(48%)	22 (52%)		0.0933				
(Xu et al., 2018)	2017 China	41	48-58		27 (65%)	14(35%)		50%		0		
(Dulundu et al., 2017)	2017 Turquía	108	56-71		58 (53.7%)	50 (46.3%)				3 (2.7%)		
(Manterola et al., 2021)	2021 Chile	16	53-84		6 (37. %)	10 (62,5%)						
(Karam et al., 2022)	2022 Francia	55	60-77	54-67	2(3%)	18(32%)	13(23%)	22(40%)	0.0363	0.0545		
(Larsson et al., 2022)	2021 Suecia	126	55-72	59- 71	40 (63%)	23 (37%)	36 (57%)	-0.43	0.0158	0.0238	0	0
(Palkovics et al., 2018)	2018 Hungría	319	28-85				196 (61,4%)	123 (36,6%)				
(Zhai et al., 2021)	2021 China	953	32-80	28-80	110	48	58	36	0.0514	0.044	4 (2,5%)	2 (2,1%)
(Siebenhüner et al.,	2020. Suiza	10325	50-80				4585 (55.9%)	3610 (44.1%)	0.7937			



2020)

(Boudjema et al., 2021)	2020 Francia	85	59-82	56-76	25 (64.1%)	14 (35.9%)	25(54.3%)	21 (457%)	0.45	0.54	90 días: 2	90 días: 1
-------------------------	--------------	----	-------	-------	------------	------------	-----------	-----------	------	------	------------	------------

Tabla 1- Características de los 17 estudios incluidos en el metaanálisis



Resultados

Un total de 14206 participantes fueron incluidos en el presente trabajo de los cuales 8091 fueron del género masculino que corresponden al 56,47% y 6115 fueron del género femenino que corresponden al 43,53%. La edad de los pacientes no fue muy diferente tanto para la intervención simultánea como para la clásica/diferida. Por otro lado en el porcentaje de metástasis hubo un elevado porcentaje en la intervención clásica/diferida con un 35%, mientras que para la intervención simultánea fue del 22%. Estos valores detallados anteriormente y los correspondientes a las variables estudiadas se puede ver en el resumen de los promedios en la tabla 1 y tabla 2

Tabla 2.- Resumen de los valores promedios para cada una de las variables estudiadas.

Variables	Simultánea	Clásica/Diferida
Edad (años)	62.4	61.8
Sexo		
Masculino	57,73%	56,4%
Femenino	42.28%	43.6%
Número de metástasis	22%	35%
Resección hepática	63.63%	59.66%
Estancia hospitalaria (días)	10.8	15.48
Mortalidad (90 días)	5%	1%
Complicaciones	25.06%	42.37%
Sobrevida Global/meses	39.63%	49.88%
Sobrevida 3 años	56.95%	64%
Sobrevida 5 años	43.72%	47.75%
Libre de Enfermedad/meses	17.29%	29.58%



* Los resultados de todas las variables se muestran en porcentaje, a excepción de edad reportada en años, y estancia hospitalaria, reportada en días.

La supervivencia global media para la intervención diferida fue de 49 meses y para la intervención simultánea fue 36 meses. La estimación de la probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier, en la figura 2, se observa que la probabilidad de sobrevivida en un tiempo t de 110 meses para las dos intervenciones tanto simultánea como diferida son iguales. Por un lado, se puede observar que las 2 intervenciones tienen una probabilidad de sobrevivida similar, sin embargo, la probabilidad de sobrevivida del 50% de los pacientes es diferente entre las 2 intervenciones, para la diferida es 70 meses mientras que para la simultánea es de 40 meses, con una diferencia de 30 meses. Al realizar una prueba de Log-rank (Mantel-Cox) y Gehan-Breslow-Wilcoxon valor de $p < 0.0001$ para las dos pruebas, donde los resultados muestran una alta diferencia significativa hacia la simultánea con una media de 40 meses (R:0.51; IC: 0.46 a 0.71 con un 95%) versus 70 meses (R:1.8; IC: 1.42 a 2.2 con un 95%) de la clásica o diferida.

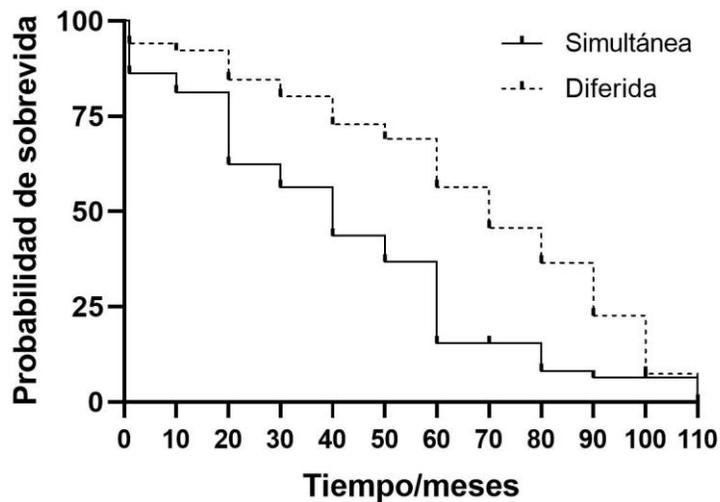


Figura 2.- Supervivencia global de las dos intervenciones simultáneo y diferida en todos estudios. (Simultánea, línea continua) y (diferida, línea punteada), $p < 0.0001$.



Además, los resultados de la prueba T de student para el análisis de las medias aleatorias utilizando la sobrevida a largo plazo, a los 3 años, a los 5 años, complicaciones, estancia en el hospital, metástasis, resección hepática, mortalidad y sobrevida libre de enfermedad se pueden apreciar en la figura 3. Para la variable estancia hospitalaria en días se encontró una diferencia significativa con un valor de $p = 0.0284$ (figura 3B). Las otras variables no evidenciaron diferencias significativas para la prueba T de student no apareada. El resumen de los resultados obtenidos del valor de las medias de cada uno de los dos grupos analizados tanto para la intervención simultánea y diferida, se observan en la figura 3, representado como gráfico de barras para las medias con la desviación estándar y la relevancia estadística.

Finalmente, los resultados en la figura 4 en el extremo derecho se muestra propiamente la gráfica de Forest Plot. En el forest plot, para cada estudio, el estimado puntual está representado por un cuadrado cuyo tamaño es directamente proporcional al peso; es decir, aquellos estudios con mayor peso tendrán un cuadrado más grande, por ejemplo, nótese que los estudios de (Bogach et al., 2020), y (Reding et al., 2017), del primer subgrupo de la Figura 4, para la sobrevida global tiene un peso mayor al resto de los estudios (entre el 23% y 50% y en concordancia el tamaño del cuadrado correspondiente es notoriamente mayor. Los IC de cada estudio son representados mediante líneas horizontales cuyos extremos representan el límite inferior y superior del IC. Finalmente, el estimado global el resultado, que resume estadísticamente los estudios está representado por un rombo, de manera que los vértices superior e inferior representan el valor puntual, y los vértices laterales representan su IC. Estos resultados también se encuentran también descritos para la sobrevida de 3 años y 5 años en las figuras 4,5 y 6 respectivamente. En la parte inferior de las figuras 4,5 y 6 del forest plot hay la escala de efecto fue trazada por el cero.

En la figura 4 el estudio (Zhai et al., 2021), mostro el efecto de estadísticamente significativo. Donde el total representado con el rombo de color rojo se muestra cercano a la línea de efecto. El resultado muestra a los estudios divididos en los grupos de la intervención simultánea y diferida.

En la figura 5 el estudio (Tsilimigras et al., 2021), mostro el efecto de estadísticamente no significativo. Donde el total representado con el rombo de color rojo se muestra lejano a la línea de efecto. El resultado muestra a los estudios hacia el grupo de la intervención simultánea.

Para la figura 6 los estudios (Bogach et al., 2020), (Nari et al., 2018) y (Zhai et al., 2021), mostraron el efecto de estadísticamente significativo. Donde el total representado con el rombo de color rojo se muestra lejano a la línea de efecto. El resultado muestra a los estudios hacia el grupo de la intervención simultánea. Después del análisis del chi cuadro no se evidenciaron diferencias estadísticas con los grupos. $P=0.3630$

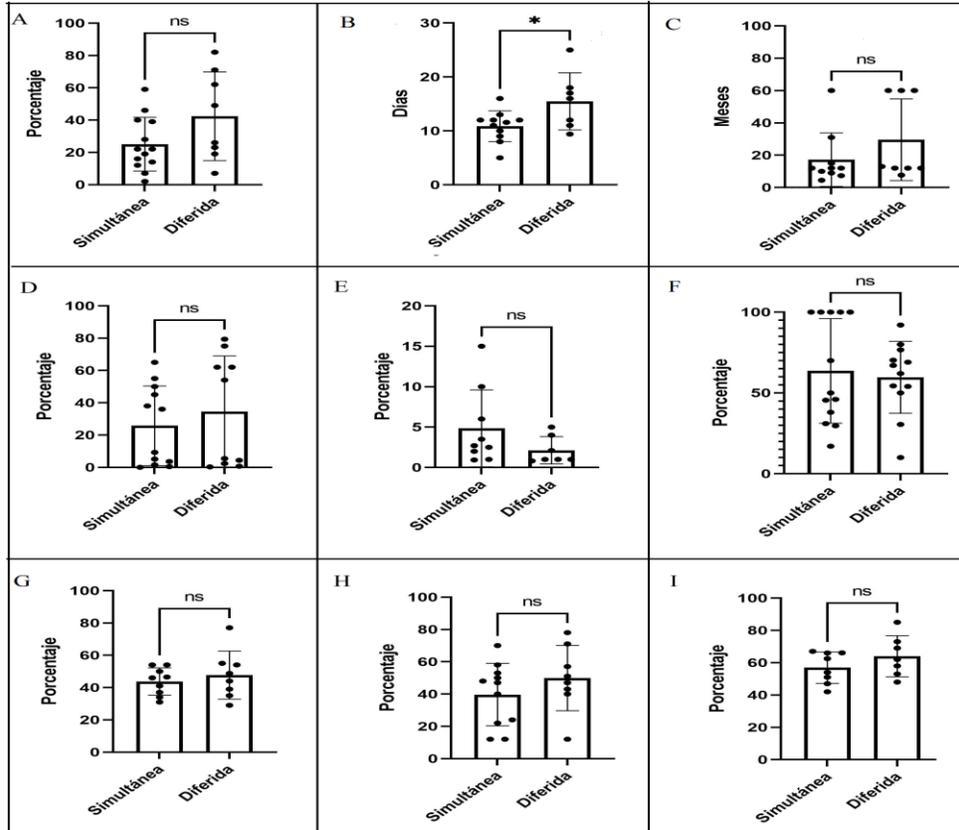


Figura 3.- Gráfico de barras simplificado de los resultados obtenidos después de la prueba T de student no apareada. A. Complicaciones, B. Estancia hospitalaria, C. Libre de la enfermedad, D. Metástasis, E. mortalidad, F. resección hepática, G. Sobrevida global, H, sobrevida 3 años, I. sobrevida 5 años. Se encontró diferencia significativa en estancia hospitalaria B., valor de $p=0.0284$.

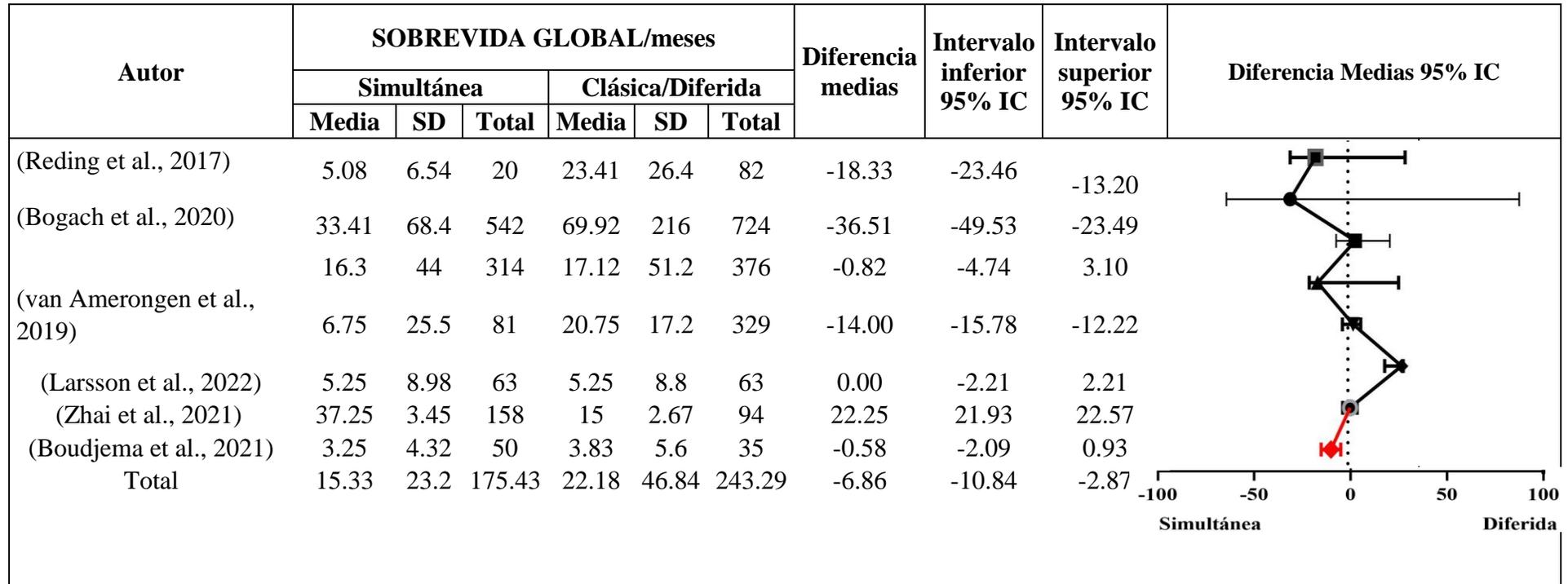


Figura 4.- Esquema de la representación de los estudios primarios del metaanálisis mediante un diagrama de efectos o *forest plot de la sobrevida Global*

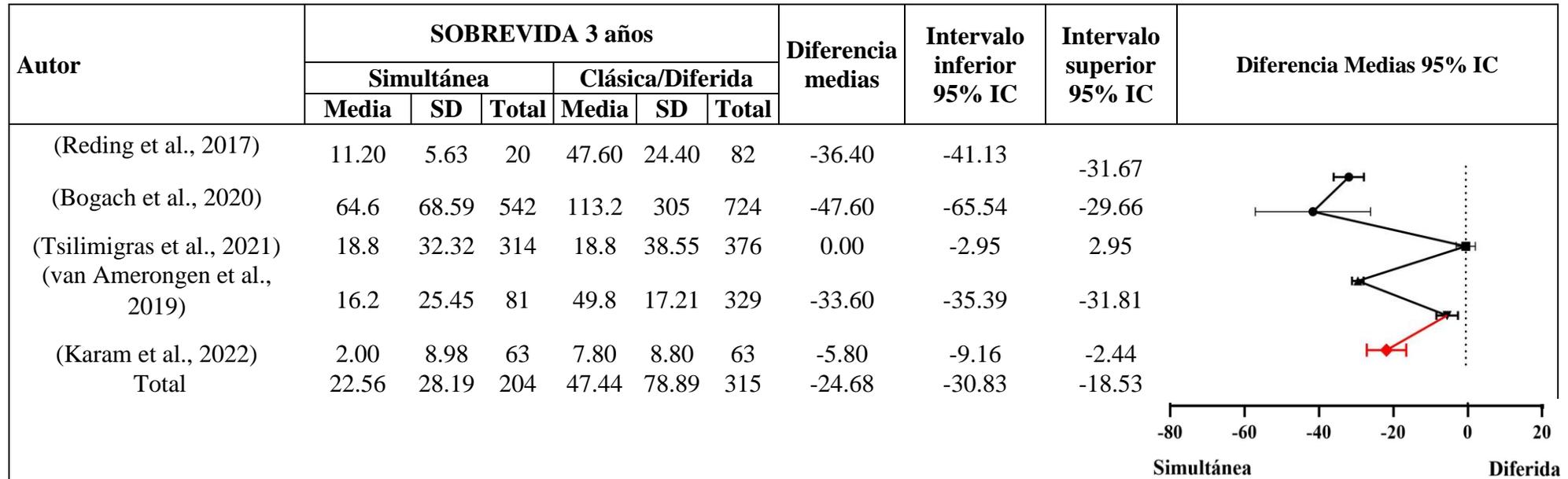


Figura 5.- Esquema de la representación de los estudios primarios del metaanálisis mediante un diagrama de efectos o *forest plot de la sobrevida 3 años*.

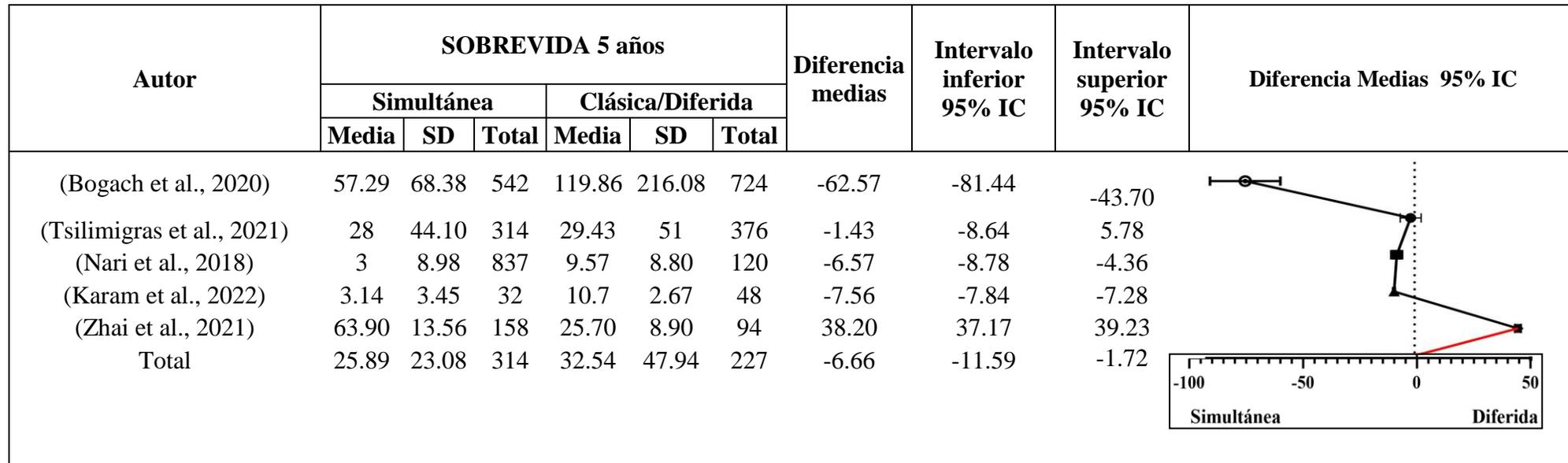


Figura 6.- Esquema de la representación de los estudios primarios del metaanálisis de la sobrevida en 5 años mediante un diagrama de efectos o *forest plot*



Discusión

Es ampliamente conocido por lo descrito en la literatura universal, que un gran porcentaje de los pacientes con cáncer colorrectal (más del 50%) presentarán enfermedad metastásica, de los cuales, el 21% tendrán metástasis sincrónicas. (Chakedis et al., 2018) y en otra literatura alcanza hasta el 25% de los casos. (Ivey et al., 2022) Este considerable y marcado porcentaje, se refleja en la mortalidad asociada a la presencia de enfermedad metastásica. Estos datos ya conocidos y registrados sobre la patología, difieren de la falta de evidencia fuerte, sobre el manejo quirúrgico apropiado para este tipo de pacientes, y de qué forma se podría mejorar la sobrevida de los mismos. El último consenso internacional, sobre el manejo de estos pacientes, con enfermedad metastásica sincrónica, fue en el 2015, reportado por (Adam et al., 2015) y no se han registrados nuevos estudios prospectivos a gran escala.

El presente estudio, se enfocó en valorar el impacto que cada una de las resecciones quirúrgicas, generan en la sobrevida global de los pacientes. En el resultado primario se valoró la supervivencia general, en los datos obtenidos mediante Kaplan Meier, se evidencia una diferencia a favor del enfoque clásico con 70 meses de supervivencia versus 40 meses en la diferida, este fue el único análisis estadísticamente significativo, con una $p < 0.0001$. El resultado es comparable a estudios previos como el de (Giuliante et al., 2021), donde a diferencia de nuestro estudio se comparan los tres enfoques quirúrgicos, sin embargo se reporta mayor sobrevida a favor de la técnica clásica versus simultánea, aunque con una diferencia entre técnicas mucho menor que la nuestra. Este resultado aislado, no permite generalizar la hipótesis de que el enfoque clásico presenta mayor sobrevida en los pacientes, ya que el resultado significativo solo se presentó en la sobrevida global, y no así, en la sobrevida a los 3 y 5 años, como también lo reportan en el estudio de (Ghiasloo et al., 2020) cuyos datos no presentaron mayor heterogeneidad, a diferencia de los nuestros, lo cual nos lleva a suponer que existen otros factores que influyen en los resultados a largo plazo, como pueden ser el nivel del centro donde se realiza la cirugía, o incluso la experticia del cirujano, así como también factores dependientes del paciente seleccionado para cada procedimiento.

Si observamos las siguientes pruebas estadísticas, expuestas en los gráficos de forest plot, donde, de los 17 estudios que reportan sobrevida global, solo los 6 estudios que realizan comparaciones entre ambos procedimientos, fueron incluidos y evidenciamos que existen datos a favor de la cirugía simultánea, como en los estudios de (Bogach et al., 2020), (Nari et al., 2018) y (Zhai et al., 2021), para la sobrevida a 5 años, sin embargo, posterior a la prueba de Chi cuadrado, ($p=0.3630$) no se evidenciaron diferencias estadísticas, resultados que difieren con el estudio realizado por (Gavriilidis et al., 2019), que reportan supervivencia a largo plazo similar entre los dos tipos de procedimientos, pero con datos no significativos. Al igual que estudios como el de (Kelly et al., 2015) que reportan no diferencias entre procedimientos, pero con datos heterogéneos similares a los nuestros. Por lo tanto, estos datos sin disparidad pueden deberse a la heterogeneidad de los artículos incluidos, debido a que todos presentan muestras y lugares de origen diferentes, lo que evidentemente genera cambios en las poblaciones estudiadas y sesgos en los valores estadísticos, pese a utilizar metodología adecuada.

En relación a los resultados secundarios, donde se valoraron variables como la estancia hospitalaria, el número de metástasis, la mortalidad y las complicaciones, en busca de diferencias de medias entre ambos procedimientos, que pudieran influir en la supervivencia a largo plazo, se evidenció que solo la estancia hospitalaria presenta una diferencia estadística, con un resultado de 15,4 días para el enfoque clásico versus 10,8 días para la simultánea, con una $p = 0.0284$, resultado que podría estar relacionado con que se realizan dos procedimientos quirúrgicos separados en lugar de uno al mismo tiempo. Resultados similares se evidencian



en el estudio de (Kelly et al., 2015) y en el de (Gavriilidis et al., 2018). Ser sometido a dos procedimientos en lugar de uno, por sí solo aumentaría la comorbilidad al aumentar la estancia hospitalaria y posibles complicaciones intraoperatorias, lo que podría reflejarse en tiempo de sobrevida, sin embargo, en una visión global, no afectó de forma estadística en los resultados finales, como la sobrevida global ya discutida, del enfoque clásico. Otra variable a considerar fue el número de metástasis, ya que es un factor importante si se requiere considerar la severidad de la enfermedad, y comparar si los resultados favorables para la técnica clásica, se deben a la extensión de la enfermedad metastásica, como lo plantea el estudio de (Slessor et al., 2013), donde reporta que los pacientes sometidos al enfoque clásico presentaron mayor extensión tumoral a nivel hepático y que visto de forma global, pese a la heterogeneidad de los resultados, y la severidad de la enfermedad, el enfoque clásico genera mayor sobrevida en este tipo de pacientes. Sin embargo, dentro de nuestro análisis, si bien todos los estudios reportaban el número de metástasis, no todos lo clasificaban de igual manera, lo que representa un sesgo en los datos en esta variable, y no permiten obtener resultados fiables, a diferencia del estudio de (Kanas et al., 2012), donde si estandariza el número de metástasis en <3 y >3 y sus resultados lo muestran como un factor pronóstico para la supervivencia.

El resto de las variables como las complicaciones, la mortalidad y la sobrevida libre de enfermedad no presentaron diferencias estadísticas, todas fueron analizadas con la prueba t de student, y presentaron una $p>0.05$, lo que puede señalar, que ambos procedimientos son similares en cuanto a resultados a corto y largo plazo. Y que el impacto en la sobrevida obtenido inicialmente a favor de la cirugía clásica, podría sugerir que la ventaja se debe, no al procedimiento quirúrgico como tal, sino a factores dependientes del paciente (comorbilidades, tiempo desde el diagnóstico hasta la cirugía, características antropométricas, estado físico)(P. Scherman et al., 2020), la adyuvancia recibida (el porcentaje de pacientes que recibieron quimioterapia, es descrita de forma diferente en cada artículo, y no todos reciben la misma adyuvancia, factor importante en la inmunidad prequirúrgica del paciente, así como en el volumen hepático funcional), el nivel del centro quirúrgico, el grado de experticia del cirujano, (factores que pueden influir en complicaciones postquirúrgicas) como lo reporta el estudio de (Osterlund et al., 2021) el cual valora de forma prospectiva, la influencia de la valoración por un equipo multidisciplinario prequirúrgicamente, y reporta que el grado de reseccabilidad depende de las habilidades y la experticia de los cirujanos miembros del equipo multidisciplinario; e incluso la lateralidad del tumor, como lo reporta el estudio de (Zhao et al., 2020) donde se compara ampliamente tumores primarios en colon derecho versus colon izquierdo, y reporta una media de sobrevida global mayor (21.9 meses versus, 13.0 meses $p<0.001$) a favor de los tumores de colon izquierdo.

Estas variables no se incluyeron en los análisis dentro de este estudio, debido a la falta de datos concretos y completos, lo que podría generar grandes sesgos en los resultados generales ya obtenidos. Se hace evidente la necesidad de realizar estudios que involucren todos los factores ya descritos previamente y que sean valorados de una forma prospectiva, en base a datos como los obtenidos de bases de registros nacionales, como en los estudios de (P. Scherman et al., 2020), (Tsilimigras et al., 2021)(Karam et al., 2022), incluidos en este estudio, los cuales presentaron amplio número de pacientes y mayores datos sobre factores influyentes en sobrevida global. Este estudio abre las puertas, para continuar investigaciones dirigidas a factores relacionados al paciente y al nivel del centro quirúrgico, que evidentemente presentan asociación con los resultados en la sobrevida, y de esta forma generar directrices generales para el manejo de pacientes con enfermedad metastásica sincrónica en cáncer colorrectal.

Conclusiones



La sobrevida global fue de 70 meses para el enfoque clásico o diferido versus 40 meses para la cirugía simultánea, en proyecciones realizadas hasta 110 meses. Inicialmente se obtuvo, que no existen diferencias significativas en las medias de supervivencia entre ambos estudios, sin embargo, en las proyecciones estimadas, mediante Kaplan Meier, el enfoque clásico presenta mayor tiempo de sobrevida general a largo plazo.

Es evidente que para poder determinar que procedimiento, o enfoque quirúrgico, mejora la sobrevida de los pacientes es importante, realizar estudios prospectivos, ya que la mayoría eran retrospectivos, y con datos heterogéneos sobre variables de interés. Este estudio abre las puertas para nuevas interrogantes, y planteamientos de estudios que orientan a obtener mejores datos para futuras investigaciones, sobre el manejo de estos pacientes. Es importante recalcar que el estudio demuestra los beneficios de ambos procedimientos, y ciertas ventajas y desventajas, por lo que será importante determinar en futuros estudios, criterios válidos, estandarizados y globales, para la elección de pacientes para cada tipo de procedimiento.

Bibliografía

- Adam, R., de Gramont, A., Figueras, J., Kokudo, N., Kunstlinger, F., Loyer, E., Poston, G., Rougier, P., Rubbia-Brandt, L., Sobrero, A., Teh, C., Tejpar, S., Van Cutsem, E., Vauthey, J. N., & Páhlman, L. (2015). Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treatment Reviews*, *41*(9), 729–741. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.06.006
- Bogach, J., Wang, J., Griffiths, C., Parpia, S., Saskin, R., Hallet, J., Ruo, L., Simunovic, M., & Serrano, P. E. (2020). Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal liver metastases: A population-based cohort study. *International Journal of Surgery*, *74*(November 2019), 68–75. doi: 10.1016/j.ijssu.2019.12.009
- Boudjema, K., Locher, C., Sabbagh, C., Ortega-Deballon, P., Heyd, B., Bachellier, P., Métairie, S., Paye, F., Bourlier, P., Adam, R., Merdrignac, A., Tual, C., Le Pabic, E., Sulpice, L., Meunier, B., Regimbeau, J. M., & Bellissant, E. (2021). Simultaneous versus delayed resection for initially resectable synchronous colorectal cancer liver metastases: A prospective, open-label, randomized, controlled trial. *Annals of Surgery*, *273*(1), 49–56. doi: 10.1097/SLA.0000000000003848
- Chakedis, J., & Schmidt, C. R. (2018). Surgical Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America*, *27*(2), 377–399. doi: 10.1016/j.soc.2017.11.010
- Chow, F. C. L., & Chok, K. S. H. (2019). Colorectal liver metastases: An update on multidisciplinary approach. *World Journal of Hepatology*, *11*(2), 150–172. doi: 10.4254/wjh.v11.i2.150
- Cisneros, C., Rodríguez, M., Romero, L., & Wayne, M. (2021). Factores asociados a la supervivencia de pacientes operados de cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas. *Rev Cubana Cir*, *60*(3), 1–18. Retrieved from



http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74932021000300004

Conci, S., Ruzzenente, A., Pedrazzani, C., Isa, G., Turri, G., Campagnaro, T., Valdegamberi, A., Bagante, F., Marchitelli, I., & Guglielmi, A. (2021). Simultaneous approach for patients with synchronous colon and rectal liver metastases: Impact of site of primary on postoperative and oncological outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(4), 842–849. doi: 10.1016/j.ejso.2020.09.015

Dávila, D., Palacios, Ó., & Naranjo, C. (2017). Metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal: estrategias terapéuticas y recomendaciones actuales. *Revista Colombiana de Cirugía*, 32(4), 304–318. doi: 10.30944/20117582.39

Dulundu, E., Attaallah, W., Tilki, M., Yegen, C., Coskun, S., Coskun, M., Erdim, A., Tanrikulu, E., Yardimci, S., & Gunal, O. (2017). Simultaneous resection for colorectal cancer with synchronous liver metastases is a safe procedure: Outcomes at a single center in Turkey. *BioScience Trends*, 11(2), 235–242. doi: 10.5582/bst.2017.01019

Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*, 144(8), 1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937

Gavriilidis, P., Katsanos, K., Sutcliffe, R. P., Simopoulos, C., Azoulay, D., & Roberts, K. J. (2019). Simultaneous, Delayed and Liver-First Hepatic Resections for Synchronous Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine Research*, 11(8), 572–582. doi: 10.14740/jocmr3887

Gavriilidis, P., Sutcliffe, R. P., Hodson, J., Marudanayagam, R., Isaac, J., Azoulay, D., & Roberts, K. J. (2018). Simultaneous versus delayed hepatectomy for synchronous colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Hpb*, 20(1), 11–19. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.008

Ghiasloo, M., Pavlenko, D., Verhaeghe, M., Van Langenhove, Z., Uyttebroek, O., Berardi, G., Troisi, R. I., & Ceelen, W. (2020). Surgical treatment of stage IV colorectal cancer with synchronous liver metastases: A systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology*, 46(7), 1203–1213. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.040

Giuliante, F., Viganò, L., De Rose, A. M., Mirza, D. F., Lapointe, R., Kaiser, G., Barroso, E., Ferrero, A., Isoniemi, H., Lopez-Ben, S., Popescu, I., Ouellet, J.-F., Hubert, C., Regimbeau, J.-M., Lin, J.-K., Skipenko, O. G., Ardito, F., & Adam, R. (2021). Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Annals of Surgical Oncology*, 28(13), 8198–8208. doi: 10.1245/s10434-021-10220-w



- Gorgun, E., Yazici, P., Onder, A., Benlice, C., Yigitbas, H., Kahramangil, B., Tasci, Y., Aksoy, E., Aucejo, F., Quintini, C., Miller, C., & Berber, E. (2017). Laparoscopic versus open 1-stage resection of synchronous liver metastases and primary colorectal cancer. *Gland Surgery*, 6(4), 324–329. doi: 10.21037/gs.2017.03.10
- Ivey, G. D., Johnston, F. M., Azad, N. S., Christenson, E. S., Lafaro, K. J., & Shubert, C. R. (2022). Current Surgical Management Strategies for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Cancers*, 14(4), 1063. doi: 10.3390/cancers14041063
- Jarufe, N. (2019). Tratamiento Quirúrgico de las Metástasis Hepáticas de Cáncer Colorectal. De las Resecciones Locales al Trasplante Hepático. *Revista de Cirugía*, 71(6), 571–577. doi: 10.35687/s2452-45492019006646
- Kanas, G. P., Taylor, A., Primrose, J. N., Langeberg, W. J., Kelsh, M. A., Mowat, F. S., Alexander, D. D., Choti, M. A., & Poston, G. (2012). Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: Review and meta-analysis of prognostic factors. *Clinical Epidemiology*, 4(1), 283–301. doi: 10.2147/CLEP.S34285
- Karam, E., Bucur, P., Gil, C., Sindayigaya, R., Tabchouri, N., Barbier, L., Pabst-Giger, U., Bourlier, P., Lecomte, T., Moussata, D., Chapet, S., Calais, G., Ouaiissi, M., & Salamé, E. (2022). Simultaneous or staged resection for synchronous liver metastasis and primary rectal cancer: a propensity score matching analysis. *BMC Gastroenterology*, 22(1), 1–13. doi: 10.1186/s12876-022-02250-9
- Kelly, M. E., Spolverato, G., Lê, G. N., Mavros, M. N., Doyle, F., Pawlik, T. M., & Winter, D. C. (2015). Synchronous colorectal liver metastasis: A network meta-analysis review comparing classical, combined, and liver-first surgical strategies. *Journal of Surgical Oncology*, 111(3), 341–351. doi: 10.1002/jso.23819
- Larsson, A. L., Björnsson, B., Jung, B., Hallböök, O., Vernmark, K., Berg, K., & Sandström, P. (2022). Simultaneous or staged resection of synchronous colorectal cancer liver metastases: a 13-year institutional follow-up. *HPB*, 24(7), 1091–1099. doi: 10.1016/j.hpb.2021.11.019
- Manterola, C., & Claros, N. (2021). Simultaneous Resection For Colon Cancer and Synchronous Liver Metastases. Case Series With Follow-Up. *International Journal of Morphology*, 39(6), 1763–1768. doi: 10.4067/S0717-95022021000601763
- Nari, G., López-Ben, S., Mariot, D., Albiol, M., Góngora-Ortega, J., & Figueras, J. (2018). Metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal. ¿Resección simultánea o diferida? *Cirugía y Cirujanos*, 86(6), 528–535. doi: 10.24875/CIRU.18000312
- Osterlund, P., Salminen, T., Soveri, L.-M., Kallio, R., Kellokumpu, I., Lamminmäki, A., Halonen, P., Ristamäki, R., Lantto, E., Uutela, A., Osterlund, E., Ovissi, A., Nordin, A., Heervä, E., Lehtomäki, K., Räsänen, J., Murashev, M., Aroviita, L., Jekunen, A., ... Isoniemi, H. (2021).



- Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *The Lancet Regional Health - Europe*, 3, 100049. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100049
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. doi: 10.1136/bmj.n71
- Palkovics, A., Vereczkei, A., Kalmár, K. N., Fincsur, A., Kiss, I., Németh, B., & Papp, A. (2018). The issue of survival after colorectal liver metastasis surgery: Parenchyma sparing vs. Radicality. *Anticancer Research*, 38(11), 6431–6438. doi: 10.21873/anticancer.13004
- Reding, D., Pestalozzi, B. C., Breitenstein, S., Stupp, R., Clavien, P. A., Slankamenac, K., & Samaras, P. (2017). Treatment strategies and outcome of surgery for synchronous colorectal liver metastases. *Swiss Medical Weekly*, 147(August), 0–6. doi: 10.4414/smw.2017.14486
- Ren, L., Zhu, D., Benson, A. B., Nordlinger, B., Koehne, C.-H., Delaney, C. P., Kerr, D., Lenz, H.-J., Fan, J., Wang, J., Gu, J., Li, J., Shen, L., Tsarkov, P., Tejpar, S., Zheng, S., Zhang, S., Gruenberger, T., Qin, X., ... Zhou, Z. (2020). Shanghai international consensus on diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2019). *European Journal of Surgical Oncology*, 46(6), 955–966. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.019
- Scherman, P., Syk, I., Holmberg, E., Naredi, P., & Rizell, M. (2021). Impact of patient, primary tumor and metastatic pattern including tumor location on survival in patients undergoing ablation or resection for colorectal liver metastases: A population-based national cohort study. *European Journal of Surgical Oncology*, 47(2), 375–383. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.030
- Siebenhüner, A. R., Güller, U., & Warschkow, R. (2020). Population-based SEER analysis of survival in colorectal cancer patients with or without resection of lung and liver metastases. *BMC Cancer*, 20(1), 1–9. doi: 10.1186/s12885-020-6710-1
- Slessor, A. A. P., Simillis, C., Goldin, R., Brown, G., Mudan, S., & Tekkis, P. P. (2013). A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surgical Oncology*, 22(1), 36–47. doi: 10.1016/j.suronc.2012.11.002
- Tsilimigras, D. I., Sahara, K., Hyer, J. M., Diaz, A., Moris, D., Bagante, F., Guglielmi, A., Ruzzenente, A., Alexandrescu, S., Poultides, G., Sasaki, K., Aucejo, F., Ejaz, A., Cloyd, J. M., & Pawlik, T. M. (2021). Trends and outcomes of simultaneous versus staged resection of synchronous colorectal cancer and colorectal liver metastases. *Surgery (United States)*, 170(1),



160–166. doi: 10.1016/j.surg.2021.01.041

van Amerongen, M. J., van der Stok, E. P., Fütterer, J. J., Jenniskens, S. F. M., Moelker, A., Verhoef, C., Grünhagen, D. J., & de Wilt, J. H. W. (2019). Results after simultaneous surgery and RFA liver ablation for patients with colorectal carcinoma and synchronous liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(12), 2334–2339. doi: 10.1016/j.ejso.2019.07.016

Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., Aranda Aguilar, E., Bardelli, A., Benson, A., Bodoky, G., Ciardiello, F., D’Hoore, A., Diaz-Rubio, E., Douillard, J.-Y., Ducreux, M., Falcone, A., Grothey, A., Gruenberger, T., Haustermans, K., ... Arnold, D. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 27(8), 1386–1422. doi: 10.1093/annonc/mdw235

Xu, X., Guo, Y., Chen, G., Li, C., Wang, H., & Dong, G. (2018). Laparoscopic resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a case controlled study. *Minimally Invasive Therapy and Allied Technologies*, 27(4), 209–216. doi: 10.1080/13645706.2017.1378236

Zhai, S., Sun, X., Du, L., Chen, K., Zhang, S., Shi, Y., & Yuan, F. (2021). Role of surgical approach to synchronous colorectal liver metastases: A retrospective analysis. *Cancer Management and Research*, 13, 3699–3711. doi: 10.2147/CMAR.S300890

Zhao, B., Lopez, N. E., Eisenstein, S., Schnickel, G. T., Sicklick, J. K., Ramamoorthy, S. L., & Clary, B. M. (2020). Synchronous metastatic colon cancer and the importance of primary tumor laterality – A National Cancer Database analysis of right- versus left-sided colon cancer. *American Journal of Surgery*, 220(2), 408–414. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.12.002