



**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**GRADO EN MEDICINA  
TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE  
CARCINOMA COLORRECTAL A LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE**

**EVALUATION OF THE RESPONSE OF HEPATIC COLORECTAL METASTASES TO  
NEOADYUVANT CHEMOTHERAPY**

**Autor: D. Carlos de la Infiesta García**

**Director: Dr. D. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán  
Co-director: Dr. D. Federico José Castillo Suescun**

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

|  |         |
|--|---------|
| 1. RESUMEN .....                                     | Pág. 2  |
| 2. ABSTRACT .....                                    | Pág. 3  |
| 3. INTRODUCCIÓN                                      |         |
| 3.1 EPIDEMIOLOGÍA .....                              | Pág. 4  |
| 3.2 FACTORES DE RIESGO .....                         | Pág. 6  |
| 3.3 FACTORES PROTECTORES .....                       | Pág. 9  |
| 3.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA .....                       | Pág. 12 |
| 3.5 DIAGNÓSTICO .....                                | Pág. 13 |
| 3.6 ESTADIFICACIÓN .....                             | Pág. 15 |
| 3.7 PRONÓSTICO .....                                 | Pág. 19 |
| 3.8 TRATAMIENTO .....                                | Pág. 22 |
| 4. METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL ..... | Pág. 24 |
| 4.1 DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS .....    | Pág. 25 |
| 4.2 MANEJO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS .....         | Pág. 26 |
| 5. ESTADO ACTUAL DEL TEMA                            |         |
| 5.1 QTNA EN METÁSTASIS IRRESECABLES .....            | Pág. 29 |
| 5.2 QTNA EN METÁSTASIS RESECABLES .....              | Pág. 30 |
| 5.3 ESTRATEGIAS FUTURAS DE TRATAMIENTO .....         | Pág. 30 |
| 6. HIPÓTESIS .....                                   | Pág. 31 |
| 7. OBJETIVOS .....                                   | Pág. 31 |
| 8. MATERIAL Y MÉTODOS .....                          | Pág. 32 |
| 8.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....                     | Pág. 33 |
| 8.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....                     | Pág. 34 |
| 8.3 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DEL ESTUDIO .....   | Pág. 34 |
| 8.4 LIMITACIONES .....                               | Pág. 35 |
| 9. RESULTADOS .....                                  | Pág. 36 |
| 10. DISCUSIÓN .....                                  | Pág. 48 |
| 11. CONCLUSIONES .....                               | Pág. 49 |
| 12. AGRADECIMIENTOS .....                            | Pág. 50 |
| 13. REFERENCIAS .....                                | Pág. 51 |

## 1. RESUMEN

**Introducción:** Se calcula que entre el 50 y 60% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollarán metástasis a distancia, de las cuales aproximadamente el 20% están presentes al momento del diagnóstico. La localización más frecuente es el hígado. El único tratamiento curativo para estas metástasis es la resección quirúrgica; en los últimos años, se ha propuesto la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) como técnica de elección para facilitar dicha resección.

**Objetivos:** Comprobar la eficacia de la QTNA, en términos de reducción en tamaño y número de metástasis y la conversión de casos irresecables en resecables.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo sobre 80 pacientes tratados con QTNA seguida de resección hepática. Análisis estadístico de la supervivencia global de estos pacientes y del intervalo de recaída, utilizando como parámetros la respuesta radiológica a la quimioterapia (RECIST) y el estado de los bordes de resección (R0/R1).

**Resultados:** Los pacientes que respondieron a la QTNA presentaron una supervivencia media de 95,0 meses, mientras que en los no respondedores fue de 60,4 meses (IC 95% 65,3 – 98,9;  $p=0,176$ ). Por otro lado, la media de supervivencia en los pacientes con bordes quirúrgicos afectados fue de 54,3 meses, mientras que la supervivencia en los pacientes con bordes libres fue de 92 meses (IC 95% 65,8 – 100,6;  $p=0,135$ ). En cuanto al intervalo de recaída, la media fue similar en ambos grupos, de aproximadamente 13,9 meses. En relación a los bordes quirúrgicos, la media fue de 13,7 meses en los pacientes con bordes libres, y de 14 meses (IC 95% 10,6 – 16,9;  $p=0,914$ ) en los pacientes con bordes afectados.

**Conclusiones:** Se observa una tendencia al aumento de la supervivencia en pacientes respondedores a la QTNA y con bordes quirúrgicos libres. No se aprecia relación entre la respuesta al tratamiento y el estado de los bordes de resección con la recaída de la enfermedad.

## 2. ABSTRACT:

**Background:** It is estimated that about 50-60% of patients with colorectal cancer will eventually develop distant metastases. Approximately 20% of those patients already show these metastases at the time of diagnosis. The most common location is the liver. Surgery is the only curative treatment for these metastases. In recent years, neoadjuvant chemotherapy (NACT) has been proposed as the gold standard therapy to facilitate such resection.

**Objectives:** To verify the efficacy of NACT in terms of reduction in size and number of liver metastases, and the conversion of unresectable cases into resectable ones.

**Material and methods:** Retrospective study of 80 patients treated with NACT followed by liver resection. Statistical analysis of the overall survival of these patients and of the relapse interval, using the radiological response to chemotherapy (RECIST) and the margin involvement (R0 / R1) as parameters.

**Results:** Patients who responded to NACT had an average survival of 95.0 months, whereas in non-responders, it was 60.4 months (95% CI 65.3 - 98.9,  $p = 0.176$ ). On the other hand, the mean survival in patients with margin involvement was 54.3 months, while survival in patients with free borders was 92 months (95% CI 65.8 - 100.6,  $p = 0.135$ ). As for the relapse interval, the mean was similar in both groups, approximately 13.9 months. In relation to surgical borders, the mean was 13.7 months in patients with free borders, and 14 months (95% CI 10.6 - 16.9,  $p = 0.914$ ) in patients with affected ones.

**Conclusions:** There is a tendency to increased survival rates in patients responding to NACT and with free surgical borders. There was no correlation between the response to treatment and the state of the resection borders with the relapse of liver disease.

### 3. INTRODUCCIÓN

#### 3.1 Epidemiología:

El cáncer colorrectal (CCR) constituye una de las causas más comunes de mortalidad relacionada con enfermedades neoplásicas en el mundo. Actualmente se encuentra entre los tres tipos de cáncer más comunes, constituyendo el tercer cáncer más diagnosticado en varones y el segundo en mujeres, siendo más común en los primeros.

Se calcula que en el año 2012 se detectaron en torno a 1,4 millones de nuevos casos, con unas 694000 muertes ocurridas en todo el mundo (*Globocan Database, OMS*). En España se trata del cáncer más comúnmente diagnosticado para ambos sexos, con una incidencia media de 33.13 casos por cada 100000 habitantes (Figura 1). Estratificando estos datos por sexos, comprobamos que en los varones constituye el 3º tipo de cáncer más típico, por detrás de próstata y pulmón, con una incidencia de 43.88 casos/100000 habitantes. En mujeres, en cambio, lo encontramos en el segundo puesto, con una incidencia de 24.16 casos/100000 habitantes, únicamente superado por el cáncer de mama. Por tanto, como vemos, es mucho más frecuente en varones que en mujeres.

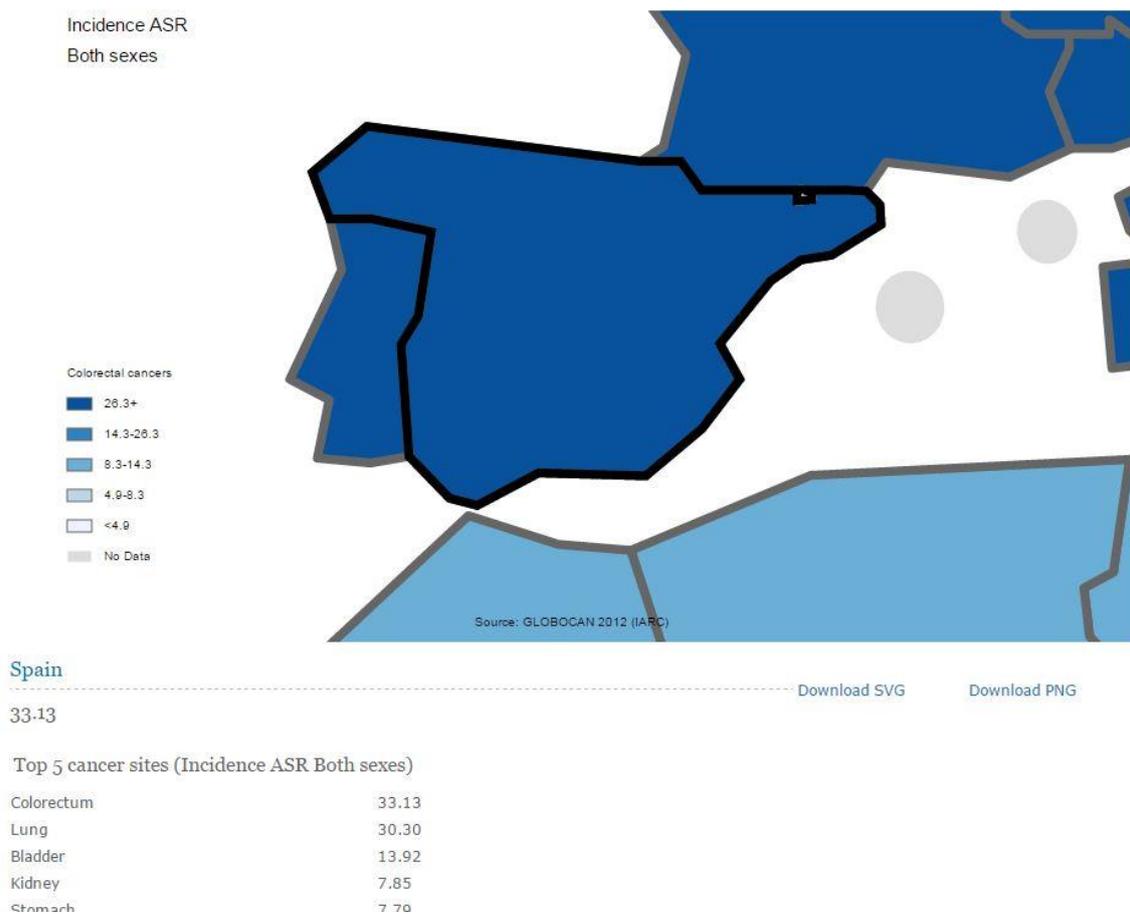


Figura 1. Tasa de incidencia del CCR en España para ambos sexos, según Globocan Database (OMS), 2012.

También ocupa el segundo puesto en función de su mortalidad, por detrás del cáncer de pulmón, causando una media de 12.29 muertes por cada 100000 habitantes (Figura 2). En los varones tiene una tasa de mortalidad de 17.08/100000 habitantes, el segundo por detrás del cáncer de pulmón. En las mujeres, está también el segundo, con 8.45 muertes/100000 habitantes, aunque en este caso es superado por el cáncer de mama.

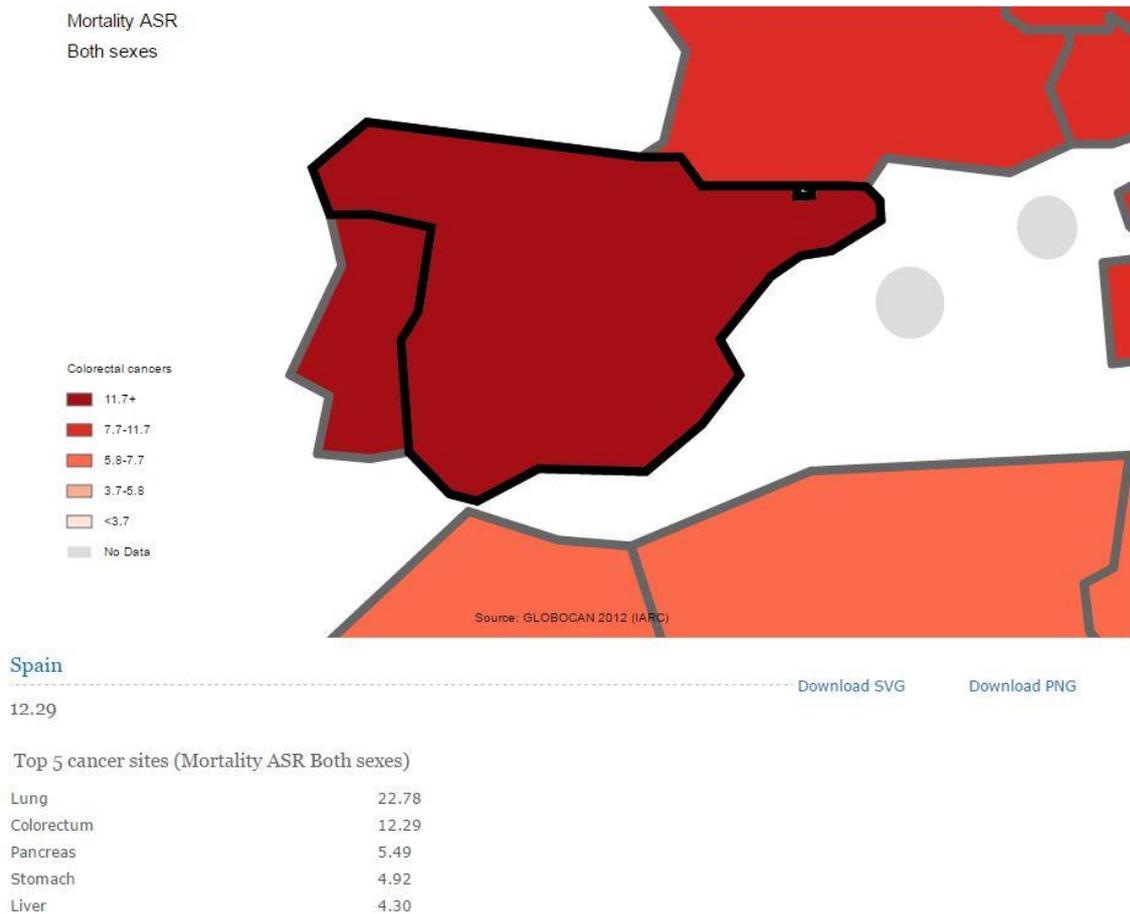


Figura 2. Tasa de mortalidad del CCR en España para ambos sexos, según Globocan Database (OMS), 2012.

Globalmente, los datos de incidencia del CCR varían enormemente. Según los últimos datos de 2012, este tipo de cáncer tenía mayor incidencia en Australia y Nueva Zelanda, Europa Occidental y Norteamérica, siendo África y el sudeste asiático las zonas menos afectadas. Se cree que estas variaciones geográficas se basan en diferencias dietéticas y diferentes exposiciones ambientales.

Hay que destacar que los datos de mortalidad han ido decreciendo progresivamente en los países desarrollados en los últimos años, debido en gran parte a los avances en técnicas de detección precoces como la colonoscopia y la resección de pólipos, y también al avance en tratamientos quirúrgicos y quimioterápicos.

En los países del Tercer Mundo, en cambio, las tasas de mortalidad están aumentando debido a la falta de medios e infraestructuras.

Por último, destacar que en los últimos 50 años se ha ido detectando una variación en la incidencia del CCR según su distribución anatómica, aumentando en gran medida los tumores de colon derecho, con el mayor incremento hacia el cáncer de ciego (*Mammaza et al*). Se cree que este cambio puede estar debido a las mejoras tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Como veremos más adelante, la colonoscopia es más eficaz en el diagnóstico de los tumores de colon izquierdo, lo que también podría estar contribuyendo a esa tendencia.

### 3.2 Factores de riesgo:

A pesar de ser una enfermedad relacionada con un gran número de enfermedades genéticas, se trata de un trastorno que generalmente aparece de forma esporádica, influenciada por factores ambientales tanto o más como por factores genéticos (*Macrae et al*).

Los factores de riesgo pueden ser, por tanto, adquiridos o heredados. En función de esto, distinguimos tres formas de presentación:

- Esporádica: no existe asociación familiar. Constituye en torno al 70% de todos los casos, y es más común en varones mayores de 50 años expuestos a factores dietéticos y ambientales diversos.
- Hereditaria: las formas hereditarias engloban menos del 10% de los casos. En él encontramos diferentes entidades sindrómicas, en función de si se asocian a poliposis, como pueden ser la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), Poliposis asociada al gen MYH, o los síndromes de poliposis hamartomatosa (p.e. el Síndrome de Peutz-Jeghers o el Síndrome de Cowden), o aquellas que no cursan con poliposis asociada, entre las que destaca el Síndrome de Lynch.
- Familiar: se trata de pacientes con cierto historial familiar de CCR, pero que no cumplen los criterios para incluirse en alguno de los síndromes genéticos previamente mencionados. Los pacientes de este grupo poseen un riesgo elevado de padecer un cáncer colorrectal, aunque este riesgo nunca será tan alto como el de los pacientes con enfermedades hereditarias demostradas. Se cree que en este grupo se incluyen hasta un 25% de los casos (*Frutch et al*).

En función de cómo afectan a los criterios establecidos para el cribado del CCR en la población general, estos factores de riesgo se pueden dividir en tres categorías:

- Factores que alteran las recomendaciones generales de screening.
- Factores que podrían alterar las recomendaciones generales de screening.
- Factores que no tienen efecto sobre las recomendaciones generales de screening.

A continuación procedemos a describir los más importantes de cada tipo.

Factores de riesgo del carcinoma colorrectal que influyen en las recomendaciones de screening:

- Tipos de CCR hereditarios:
  - Poliposis adenomatosa familiar: tanto el cuadro principal como sus variantes, entre las que destacan el Síndrome de Gardner y la Poliposis adenomatosa familiar atenuada, constituyen menos del 1% del total de casos de cáncer colorrectal. La PAF clásica cursa con la aparición en torno a la segunda década de la vida de 100 o más pólipos adenomatosos en colon y/o recto. Los pacientes con esta enfermedad tienen cerca de un 100% de posibilidades de desarrollar en el futuro un carcinoma colorrectal, que aparece generalmente a los 45 años.
    - Poliposis adenomatosa familiar atenuada: se caracteriza por la presencia de entre 10 y 20 adenomas, pero siempre menos de 100. El diagnóstico suele ser posterior al de la PAF clásica. Los pacientes con esta enfermedad también tienen un riesgo elevadísimo de padecer CCR, en torno a un 80%, aunque la edad de debut suele ser posterior a la de la PAF clásica.
    - Síndrome de Gardner: poliposis colónica asociada a tumores extra-colónicos, entre los que destacan los tumores desmoides, quistes sebáceos y/o epidérmicos, lipomas, osteomas, fibromas, pólipos gástricos y angiofibromas nasofaríngeos, así como dientes supranumerarios y la hipertrofia del epitelio pigmentario de la retina (CHRPE).
    - Síndrome de Turcot: asociación de cáncer colorrectal familiar con tumores cerebrales, especialmente meduloblastomas y gliomas (*Axell et al*).
  - Poliposis asociada al gen MYH: se trata de un síndrome autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen MYH, que se encarga de la reparación del ADN. Las mutaciones más comunes que causan esta enfermedad son Y179C y G396D. La poliposis asociada a MYH típicamente asocia manifestaciones colónicas (entre 10 y 100 pólipos desarrollados en la quinta o sexta década de vida) con clínica extracolónica, destacando pólipos gástricos y duodenales, CHRPE, quistes dentales, tumores desmoides o hiperplasia sebosa. Los pacientes con esta enfermedad presentan un riesgo de padecer CCR de en torno al 70-75%, presentando ya CCR a la hora del diagnóstico hasta en un 60% de los casos (*Grover et al*).
  - Síndrome de Lynch: es la forma más frecuente de CCR hereditario. Se caracteriza por un debut precoz y un predominio de la afectación del colon ascendente. El diagnóstico se basa en los Criterios de Amsterdam:  
1) Poseer tres o más familiares con tumores asociados al Síndrome de

Lynch (CCR, cáncer de endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) demostrados histológicamente; 2) Tumores asociados al Síndrome de Lynch presentes en al menos dos generaciones de la familiar; 3) Uno o más tumores de los previamente citados fueron diagnosticados antes de los 50 años (*Ko Win et al*).

- Historia personal o familiar de CCR esporádico o pólipos adenomatosos: los antecedentes familiares constituyen un factor predictivo importante incluso fuera de los síndromes hereditarios típicos. En cuanto a los antecedentes personales, la existencia de pólipos adenomatosos mayores de 1 cm con histología vellosa o túbulovellosa o con displasia de alto grado aumenta mucho el riesgo de CCR. Además, los pacientes con antecedentes de CCR propiamente dicho a los que se ha sometido a cirugía, tienen un riesgo de entre 1,5 y 3% de desarrollar un nuevo cáncer antes de 5 años (*Moy et al*).
- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn poseen un riesgo añadido de CCR de en torno al 0,5% al año, en pacientes que han padecido la enfermedad entre 10 y 20 años. Esto es especialmente marcado en pacientes con colitis ulcerosa en forma de pancolitis (1).
- Radiación abdominal.

Factores que podrían alterar las recomendaciones generales de screening (*Macrae et al*):

- Raza y género del paciente: como hemos visto, el carcinoma colorrectal es mucho más común en varones que en mujeres, poseyendo además una mortalidad un 25% más alta en los varones. Como ejemplos de las variaciones por razas, se ha visto que los afroamericanos en EEUU se ven más afectados que los demás grupos étnicos, con una mortalidad un 20% mayor que la de la población caucásica. Además, se ha demostrado que los afroamericanos también suelen presentar una edad de debut más precoz.
- Trasplante renal: en concreto aumenta el riesgo por su asociación con inmunosupresión crónica.
- Acromegalia.

Factores que no tienen efecto sobre las recomendaciones generales de screening (*Macrae et al*):

- Diabetes Mellitus: un meta análisis de 14 estudios (6 de casos y controles y 8 de cohortes) demostró que el riesgo de cáncer de colon entre pacientes diabéticos es un 38% más alto aproximadamente, mientras que el riesgo de cáncer de recto aumenta en un 20%. Además, la resistencia a la insulina es también un factor de riesgo (*Yuhara et al 2011*).

- **Obesidad:** se ha comprobado que el sobrepeso en la juventud y la mediana edad aumenta de forma moderada el riesgo de padecer CCR. La obesidad también aumenta la mortalidad.
- **Fumadores:** se ha relacionado con un aumento de la incidencia y de la mortalidad, ya que constituye un factor de riesgo para la aparición de cualquier tipo de pólipo colónico en general. El riesgo aumenta aún más para el cáncer de recto.
- **Alcohol:** el aumento del riesgo, que se produce hasta en bebedores moderados, podría tener que ver con la interferencia que ejerce el alcohol en la absorción de ácido fólico.
- **Carne roja y otros alimentos procesados:** especialmente aumentado el riesgo de padecer cáncer en colon descendente.
- **Tratamiento con terapia de deprivación androgénica:** mediante a un estudio a 107859 hombres de 67 años con cáncer de próstata, que habían recibido tratamiento con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) o se habían sometido a una orquiectomía, se observó que el riesgo de CCR estaba aumentado, en mayor medida cuanto más prolongado haya sido dicho tratamiento (*Lin et al 2010*).
- **Colecistectomía:** en un estudio que incluía a 278460 pacientes colecistectomizados hasta 33 años después de la cirugía, se observó que el riesgo de padecer CCR aumentaba ligeramente con respecto a la población general, especialmente de tumores de colon ascendente (*Lagengren et al 2001*).
- **Otros:**
  - Existencia de enfermedad coronaria.
  - Anastomosis uterocólicas.
  - Se cree que podría haber relación entre las mutaciones heredadas en el gen BRCA y el CCR.
  - El riesgo de padecer CCR aumenta entre 4 y 5 veces en mujeres que padecen cáncer de endometrio.
  - Diversos agentes infecciosos: *Streptococcus bovis*, VPH, *H. pylori*, cepas invasivas de *E. coli*...

### **3.3 Factores protectores:**

- **Ejercicio físico regular:** se ha comprobado una reducción del riesgo de hasta el 27% con respecto a los sujetos más sedentarios.
- **Dieta:** un consumo alto en frutas y vegetales protege contra el cáncer colorrectal, especialmente se ha visto una diferencia en el riesgo en las personas que siguen una dieta vegetariana, con una disminución más pronunciada incluso en las dietas pesci-vegetarianas (*Orlich et al 2015*). Algunos de los elementos de la dieta más estudiados en relación con el CCR son:

- Fibra: el papel protector de la fibra es un punto de discordia, con numerosos estudios a favor y en contra del mismo. En un análisis de 13 estudios de cohortes prospectivas con una población de 725628 personas, se observó que la cantidad de fibra de la dieta era inversamente proporcional al riesgo de padecer CCR. Sin embargo, una vez considerados otros factores dietéticos, esta relación dejaba de ser significativa (11). En otro meta-análisis, se descubrió que por cada 10 g de fibra que incorporamos a la dieta, se disminuye el riesgo de CCR un 10%. Sin embargo, este hecho se dio solo en fibra procedente de cereales, y no en la procedente de frutas y verduras (*Aune et al 2011*).
- Ácido fólico y folato: se ha demostrado que el folato tiene papel protector contra la carcinogénesis en gran cantidad de tejidos, incluyendo el colon. Por el contrario, se piensa que el incremento de la ingesta de ácido fólico (forma sintética usada en suplementación alimentaria) podría ser un factor de riesgo para el cáncer colorrectal.
- Vitamina B6: existen numerosos estudios epidemiológicamente significativos que indican una relación entre el consumo de B6 y la disminución del riesgo.
- Calcio y productos lácteos: se ha demostrado en varios ensayos clínicos en los últimos años la eficacia del calcio en la prevención de los adenomas de colon (*Shaukat et al*). Sin embargo, aún no se ha obtenido ninguna conclusión sobre su papel sobre el carcinoma colorrectal. Actualmente se cree que el papel protector del calcio podría depender del genotipo para el receptor de la Vitamina D de cada individuo, y de los niveles normales de dicha vitamina. Un último meta-análisis de 19 estudios de cohortes concluyó una ligera disminución del riesgo de CCR con la toma de lácteos en la dieta, aunque restringida al cáncer de colon, sin efecto sobre el de recto (*Aune, Lau et al 2012*).
- Vitamina D: la Vitamina D actúa como inhibidor tanto de la génesis como de la progresión del CCR en modelos experimentales. De hecho, se ha llegado a relacionar la aparición de diversos tipos de cáncer, entre ellos el colorrectal, con estados carenciales de Vit. D (*IARC 2008*). En estudios posteriores, se vio que un incremento de 4 ng/mL de 25-OH-vit D (previo al diagnóstico de cáncer), puede conllevar una disminución de la prevalencia del 6% (*Chung et al 2011*). También se ha observado una posible relación entre niveles bajos de 25-OH-vit D y la disminución de la supervivencia (*Zgaga et al 2014*).
- Magnesio: en un estudio realizado en Suecia se descubrió una diferencia del 40% del riesgo de CCR entre las mujeres con mayor aporte de magnesio en la dieta y las mujeres con menor aporte (*Larsson et al 2005*).

- Pescado: la consumición de pescados ricos en ácidos grasos omega 3 se ha asociado a una disminución de la incidencia de CCR. Un consumo aproximado de 2 gramos al día de ácido eicosapentaenoico se relaciona con una reducción de la incidencia de adenomas del 22,4%, además de una disminución del número de pólipos colónicos en pacientes con PAF (*West et al 2010*).
- Fármacos: en la actualidad no existen unos criterios universalizados sobre el papel de los diversos fármacos sobre el riesgo y la evolución del cáncer colorrectal. Sin embargo, se han realizado numerosos estudios sobre el efecto que ejercen algunos grupos de medicamentos en concreto:
  - AINEs (incluyendo aspirina): el uso regular de aspirina y de otros AINEs se considera relacionado con una disminución de entre el 20 y el 40% del riesgo de aparición de adenomas en el colon. En numerosos estudios se ha presentado una reducción similar en la incidencia de CCR y otros tumores, además de en la mortalidad de los mismos (*Rothwell et al 2010*) (*Rothwell et al 2011*). En cuanto a la PAF, los fármacos que más eficacia han demostrado han sido el Sulindac y el Celecoxib (*Chan et al*).
  - Terapia hormonal sustitutiva: tanto el uso de estrógenos individualmente como el uso combinado de estrógenos y progesterona se ha visto relacionado con la disminución del riesgo de CCR. Esta disminución es más evidente para la terapia combinada con ambas hormonas. Un dato curioso es que, aunque el riesgo era menor en las mujeres que tomaban la terapia combinada, se observó que los tumores que se diagnosticaban en dicho grupo solían estar más avanzados, además de tener mayor tasa de mortalidad (*Chlebowski et al*).
  - Estatinas: varios estudios observacionales sugieren que la toma de estatinas podría estar relacionada con un efecto protector ante varios tipos de cáncer, entre los que se incluye el cáncer de colon, cuya incidencia se ha visto levemente disminuida por el consumo de estos fármacos (*Rosenson et al*).
  - Antioxidantes: pese a que existía numerosa literatura que relacionaba estos fármacos con la prevención de los adenomas colorrectales, un posterior meta-análisis que incluía ocho ensayos clínicos demostró que no existen evidencias al respecto.
  - Bifosfonatos: en un principio se estipuló que el consumo de bifosfonatos de forma crónica podría llegar a reducir el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Sin embargo, estas hipótesis nunca se comprobaron. Posteriormente, en un meta-análisis sobre tres estudios de casos y controles sobre un total de 16998 casos y 108197 controles, y un estudio de cohortes con una cohorte expuesta de 94405 y una no expuesta de

283181, evidenció una reducción ligera del riesgo de CCR ante la exposición a bifosfonatos (*Thosani et al 2013*).

- IECAs: se ha demostrado que la angiotensina II está implicada en la carcinogénesis, por lo que varias hipótesis sugieren una relación entre la utilización de IECAs (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) puede tener un papel en la inhibición del crecimiento tumoral, incluido el de los tumores colorrectales. En función de esto, se han realizado numerosos estudios que han arrojado resultados contradictorios al respecto; en su conjunto, los datos sugieren un potencial protector en los IECAs, especialmente en tratamientos prolongados, pero ningún estudio ha conseguido arrojar datos significativos sobre este tema.

### 3.4 Presentación clínica:

Típicamente, las tres formas principales de presentación en los pacientes con cáncer de colon más comunes son:

- Pacientes con signos y síntomas sugestivos de CCR.
- Pacientes asintomáticos diagnosticados accidentalmente durante pruebas rutinarias.
- Pacientes que acuden a urgencias con clínica de obstrucción, peritonitis o hemorragia digestiva.

Como veremos más adelante, el número de casos diagnosticados en su etapa inicial, y por tanto, asintomática, ha ido aumentando en los últimos años gracias a la implantación de técnicas de screening. Sin embargo, se calcula que todavía entre el 70 y el 90% de los tumores se detectan al presentar síntomas (*Moreno et al*).

La clínica del CCR se produce por el crecimiento del tumor hacia la luz intestinal, pudiendo llegar a obstruirla, o por su extensión a las estructuras adyacentes. Por ello, no es hasta las fases más avanzadas de la enfermedad cuando se empiezan a detectar síntomas. Estos síntomas son, en función de su prevalencia (*Moreno et al*):

- Rectorragia (37% de los casos).
- Dolor abdominal (34% de los casos).
- Anemia (23% de los casos).
- Diarrea (1,3% de los casos).

A su vez, la frecuencia de los síntomas varía según la localización del tumor (*Saidi et al*):

- Alteraciones del ritmo intestinal son más comunes en los tumores del colon descendente.
- La hematoquecia está causada principalmente por tumores de recto-sigma.

- La anemia ferropénica por sangrados inadvertidos es más típica de los tumores de colon ascendente.
- El dolor abdominal aparece indistintamente en cualquier localización, ya que se deriva de la obstrucción, la diseminación peritoneal o incluso de la perforación intestinal.
- El cáncer de recto suele causar dolor, tenesmo y estreñimiento.

Otras formas de presentación menos frecuentes incluyen:

- Fistulización hacia órganos vecinos, como puede ser la vejiga (en el carcinoma rectal) o la vesícula biliar (en el carcinoma de sigma).
- Fiebre de origen desconocido.
- Abscesos intraabdominales (*Tsai et al*) o incluso extrahepáticos (*Álvarez et al*).
- Infecciones: se ha descubierto que en torno al 10-15% de las bacteriemias por *Streptococcus bovis* o por *Clostridium difficile* se producen en pacientes con neoplasias colónicas subyacentes (*Panwalker AP*).

### 3.5 Diagnóstico:

Como hemos dicho, el diagnóstico del cáncer de colon puede ser tanto intencionado, en función de la clínica que presenta el paciente, o accidental, durante de la realización de pruebas no relacionadas. También, como explicaremos más adelante, puede ser descubierto mediante la aplicación sistemática de técnicas de cribado en sujetos de alto riesgo.

Las técnicas a realizar para el diagnóstico del carcinoma colorrectal incluyen:

- Colonoscopia: se trata del *gold-standard* tanto para el screening como para la vigilancia del CCR, puesto que permite el diagnóstico, localización y biopsia de tumores a lo largo del colon. Posee una sensibilidad del 95%, que puede aumentar hasta el 97,3% en manos expertas (*Rex et al*). Permite además la resección inmediata de los pólipos que se puedan encontrar durante la realización de la prueba.

La mayoría de los tumores colorrectales vistos al endoscopio se presentan como masas que protruyen hacia la luz colónica. Dos características importantes de dichos tumores que nos permite ver el endoscopio son los posibles sangrados, o el grado de extensión circunferencial del tumor en la pared, que se relaciona con la aparición de síntomas obstructivos.

También existen, en menor frecuencia, masas planas o excavadas en la mucosa del colon. En estos casos, puede resultar más difícil el diagnóstico con el endoscopio, aunque se sigue considerando la prueba de elección también para estos tumores.

Las tasas de fallo de la colonoscopia se sitúan entre el 2 y el 6% de los casos, y suelen producirse en tumores del colon ascendente (*Bressler et al*).

- Sigmoidoscopia: como hemos dicho en el apartado de *Epidemiología*, en los últimos 50 años se ha producido un cambio gradual en la distribución anatómica de los tumores de colon, con un claro aumento de los tumores de colon derecho, y especialmente del ciego. Debido a esto, la sigmoidoscopia flexible no se considera una técnica diagnóstica adecuada para el carcinoma colorrectal. Sin embargo, su uso como técnica de screening ha demostrado en ensayos aleatorizados utilidad en la reducción de la mortalidad y la incidencia (*Atkins et al*).
- Enema de bario: se trata de una prueba con una alta disponibilidad y puede resultar de utilidad para investigar pacientes en los que se sospeche una masa, es decir pacientes sintomáticos. Sin embargo, no sirve como prueba única para el diagnóstico: según un estudio clínico realizado en 2013 en el que se compararon en enema de bario con la colonoscopia virtual por TAC en 3838 pacientes con síntomas sugestivos de CCR, se observó que la tasa de detección de tumores para el enema de bario era muy inferior: 5,6% contra 7,5% para la colonoscopia virtual (*Halligan et al*). Además, la tasa de fallo también fue superior (14% frente a un 7% para la colonoscopia virtual). Por tanto, cuando se detecta una masa utilizando el enema de bario, se debe realizar una colonoscopia de confirmación.
- Colonoscopia virtual: se trata de una simulación informática de la luz colónica partir de las imágenes obtenidas por TAC o RMN. Se ha planteado su uso como técnica “de rescate” en pacientes con colonoscopia incompleta o como test inicial en pacientes con sospecha clínica de cáncer.
  - Colonoscopia incompleta: sucede en aproximadamente el 11-12% de los pacientes sintomáticos (*Atkin et al*), ya sea por la incapacidad del endoscopio de alcanzar o visualizar el tumor, o pro la intolerancia del paciente a la prueba. En estos casos, se ha visto que la colonoscopia virtual ofrece una muy alta sensibilidad en el diagnóstico del cáncer, aunque carente de todas las ventajas que ofrece la colonoscopia (*Pullens et al*).
  - Prueba diagnóstica inicial: distintos estudios han determinado que el rendimiento de la colonoscopia y de la colonoscopia virtual son similares en el diagnóstico de CCR en pacientes asintomáticos. En el metaanálisis llevado a cabo por Pickhardt et al se analizaron 49 estudios que incluían 11551 pacientes, los cuales eran sometidos a una colonoscopia virtual para el diagnóstico de CCR, y posteriormente a una colonoscopia confirmatoria. En total fueron diagnosticados 414 tumores. La colonoscopia virtual demostró una sensibilidad de 96,1%, mientras que la de la colonoscopia fue del 94,7%.

Por tanto, vemos que la colonoscopia virtual en estos casos ofrece una técnica de similar rendimiento, y menos invasiva. Debemos tener en cuenta como mayor complicación, la exposición de los pacientes a radiación durante la realización de la prueba.

- Pruebas de laboratorio: existen alteraciones analíticas relacionadas con el carcinoma colorrectal, como puede ser la anemia ferropénica, o la alteración de las enzimas hepáticas en caso de que existan metástasis en dicho órgano. Sin embargo, la correlación de estos hallazgos con la existencia de la enfermedad es muy pequeña, por lo que no son descubrimientos útiles a la hora del diagnóstico. Además, existen una serie de marcadores tumorales asociados al CCR, entre los que destaca el Carcinógeno Embrionario (CEA). Sin embargo, la capacidad de este marcador de ayudar al diagnóstico de CCR es muy baja, ya que puede elevarse en casos de enfermedad benigna, y su sensibilidad en estadios precoces de la enfermedad maligna es mínima (*Locker et al*).

En un metaanálisis realizado por *Liu et al* se determinó que el CEA posee una sensibilidad diagnóstica para el CCR de únicamente el 46%, y una especificidad del 89%: el CEA puede elevarse por numerosas causas no relacionadas con el cáncer de colon, como pueden ser la gastritis, la úlcera péptica, las enfermedades hepáticas, EPOC, diabetes, diverticulitis, y en cualquier estado inflamatorio agudo (*Liu et al*). Además, se ha descubierto que el CEA están en condiciones normales más elevado en fumadores que en no fumadores (*Sajid et al*).

Por tanto, no se recomienda la utilización del CEA ni ningún otro marcador tumoral en el screening o diagnóstico del CCR (*Locker et al*).

A pesar de esto, sí que se ha demostrado la utilidad del CEA como marcador pronóstico en pacientes con CCR ya diagnosticado (*Locker et al*):

- Unos niveles de CEA preoperatorios >5 ng/mL implican peor pronóstico.
- Niveles elevados de CEA preoperatorios, que no se normalizan una vez llevada a cabo la cirugía, indican persistencia de la enfermedad.

En resumen, la colonoscopia es la técnica de elección en el diagnóstico del cáncer colorrectal, ya que permite la biopsia/resección de la lesión y la localización de cualquier otra lesión sincrónica a cualquier nivel del colon. En casos en que la colonoscopia no esté indicada o no sea eficaz, se prefiere la realización de una colonoscopia virtual sobre el enema de bario. Por último, los marcadores tumorales no tienen utilidad diagnóstica.

### **3.6 Estadificación:**

Una vez se ha diagnosticado el cáncer colorrectal, es importante determinar la extensión del mismo, tanto local como a distancia. Para ello, cobra especial relevancia la biopsia de la lesión realizada durante la colonoscopia. Existen una serie de marcadores

histológicos de mal pronóstico, entre los que se encuentran el borde quirúrgico positivo, la escasa diferenciación celular de la muestra o la invasión linfovascular. En función de la presencia o no de estos criterios, se puede establecer un riesgo de diseminación a distancia.

Sin embargo, el sistema de estadificación más importante es el TMN (*tumor, node, metastases* por sus siglas en inglés), creado en colaboración por American Joint Committee on Cancer (AJCC) y Union for International Cancer Control (UICC).

| <b>Tumor primario (T)</b>                 |   |
|---|---|
| TX  | El tumor primario no se puede evaluar   |
| T0  | No evidencia de tumor primario  |
| Tis                                       | Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de lámina propia   |
| T1  | Invasión de submucosa   |
| T2  | Invasión de capa muscular   |
| T3  | Invasión de capa muscular hasta tejidos pericolónicos o perirrectales   |
| T4a                                       | Invasión de superficie de vísceras peritoneales   |
| T4b                                       | Invasión o adhesión a otros órganos   |
| <b>Ganglios linfáticos regionales (N)</b> |   |
| NX  | Los ganglios regionales no se pueden evaluar  |
| N0  | No hay evidencia de metástasis en ganglios regionales   |
| N1  | Metástasis en 1-3 ganglios regionales   |
| N1a                                       | Metástasis en 1 ganglio regional  |
| N1b                                       | Metástasis en 2-3 ganglios regionales   |
| N1c                                       | El tumor se localiza en la subserosa, mesenterio o tejidos pericolónicos o perirrectales, sin ganglios regionales afectados |
| N2  | Metástasis en 4 o más ganglios regionales   |
| N2a                                       | Metástasis en 4-6 ganglios regionales   |
| N2b                                       | Metástasis en 7 o más ganglios regionales   |
| <b>Metástasis a distancia (M)</b>         |   |
| M0  | No existen metástasis a distancia   |
| M1  | Existen metástasis a distancia  |
| M1a                                       | Metástasis limitada a un solo órgano o localización en el peritoneo   |
| M1b                                       | Metástasis en más de un órgano o localización en el peritoneo   |

Tabla 1. Clasificación TNM de la AJCC/UICC, 2010 (*Edge et al*).

| <b>Estadio</b> | <b>T</b>    | <b>N</b>    | <b>M</b> |
|----------------|-------------|-------------|----------|
| 0              | Tis         | N0          | M0       |
| I              | T1          | N0          | M0       |
|                | T2          | N0          | M0       |
| IIA            | T3          | N0          | M0       |
| IIB            | T4a         | N0          | M0       |
| IIC            | T4b         | N0          | M0       |
| IIIA           | T1-T2       | N1-N1c      | M0       |
|                | T1          | N2a         | M0       |
| IIIB           | T3-T4a      | N1-N1c      | M0       |
|                | T2-T3       | N2a         | M0       |
|                | T1-T2       | N2b         | M0       |
| IIIC           | T4a         | N2a         | M0       |
|                | T3-T4a      | N2b         | M0       |
|                | T4b         | N1-N2       | M0       |
| IVA            | Cualquier T | Cualquier N | M1a      |
| IVB            | Cualquier T | Cualquier N | M1b      |

Tabla 2. Estadificación del cáncer colorrectal en función de los criterios TNM (*Edge et al*).

Para realizar la estadificación siguiendo estos criterios, se pueden utilizar pruebas diagnósticas tanto radiológicas como endoscópicas (preferible la colonoscopia, que incluye biopsia, como hemos dicho).

Existen variaciones en la terminología según el método de estadificación: así, si se realiza gracias a los hallazgos intraoperatorios, en función de los resultados de Anatomía Patológica, se denominará pT, pN, pM. Además, hay que tener en cuenta que la radioterapia o quimioterapia preoperatoria puede tener una gran influencia en la estadificación, por lo que los resultados obtenidos tras estos tratamientos deben denominarse como ypT, ypN, ypM.

En la edición más reciente de los criterios de estadificación TNM, que datan del 2017, se han introducido ciertos cambios, entre los que destaca el estadio M1c para describir la existencia de carcinomatosis peritoneal. Además, micro-metástasis ganglionares (las que posean un diámetro superior a 0,2 mm se consideran positivos. Ambos cambios constituyen factores de mal pronóstico (*Jessup et al*). Otros factores que esta versión planea incorporar, y de los que hablaremos más adelante, son:

- Niveles de CEA preoperatorios.
- Grado de regresión tumoral (TRG), que representa la respuesta histológica del tumor a la quimioterapia, radioterapia, o quimiorradioterapia.
- Invasión linfocelular y/o perineural.

- Inestabilidad de microsatélites (MSI), que implica un defecto en la función de enzimas reparatorias, y constituye un factor de mal pronóstico y de falta de respuesta al tratamiento.
- Mutación de los genes *KRAS*, *NRAS* y *BRAF*, que se relacionan que una falta de respuesta a los tratamientos que tienen como diana el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El otro gran método de estadificación del CCR es la estadificación clínica, que se basa en la combinación de la exploración física y pruebas de imagen (especialmente TAC).

En los países del primer mundo, es lo usual que cualquier paciente con un carcinoma colorrectal en estadio II, III o IV se someta a TAC toraco-abdomino-pélvico periódicos, tanto previos al tratamiento quirúrgico como durante el seguimiento posterior, con el fin de evaluar la posible extensión a distancia del tumor, principalmente metástasis hepáticas. La sensibilidad del TAC en la detección de metástasis a distancia es del 75-87%, mientras que para la detección de extensión a ganglios regionales es del 45-73% (*Nerad et al*). Sin embargo, el TAC no es una prueba de confianza para tumores de pequeño tamaño o para extensión peritoneal. La sensibilidad del TAC para detectar metástasis peritoneales depende de la localización y el tamaño de las mismas: para nódulos menores de 0,5cm, la sensibilidad era del 11%, y sólo ascendía hasta un 37% para masas de entre 0,5 y 5cm (*Koh et al*).

En cuanto al tórax, el beneficio de los TAC rutinarios radica en la alta frecuencia de metástasis pulmonares de cáncer de recto, ya que el drenaje venoso del recto inferior se hace a través de la cava y no de la porta, por lo cual se *bypassea* el hígado (*Kirke et al*). El mayor problema en este caso es la elevada frecuencia con la que se encuentran lesiones inespecíficas (entre el 10 y el 30% de las veces). Un meta-análisis de 12 estudios que incluían 5873 pacientes descubrió que 732 de esos pacientes (el 9%) poseía nódulos indeterminados pulmonares. De esos, sólo 80 resultaron ser metástasis del carcinoma colorrectal primario (*Nordholm-Carstensen et al*). Por tanto, existe controversia sobre la utilidad de este seguimiento por TAC: el riesgo de malignidad para la mayoría de dichos pacientes con masas pulmonares indeterminadas (el 1% del total) parece suficientemente bajo para considerar innecesarias estas pruebas.

En cuanto al PET (Tomografía de emisión de positrones), no parece añadir ninguna información significativa al estadiaje preoperatorio del CCR (*Furukawa et al*). Sí se ha descrito, en cambio, su rendimiento en algunas situaciones concretas:

- Localización de recurrencias de la enfermedad en pacientes en los que se ha detectado una elevación del CEA y las demás pruebas de imagen no han ofrecido resultados (*Whiteford et al*).

- Evaluación de pacientes candidatos a resección quirúrgica de metástasis hepáticas aisladas. Se considera que el PET preoperatorio ayuda a reducir el número de intervenciones no terapéuticas.

Por último, en lo referente a la estadificación del cáncer de recto, cobra especial importancia conocer la diseminación del mismo a la hora de escoger el tratamiento quirúrgico adecuado. La rectoscopia, la sigmoidoscopia, la ultrasonografía transrectal y la RMN pélvica pueden resultar de gran ayuda en estos casos.

### 3.7 Pronóstico:

El factor pronóstico de éxito tras la resección del CCR más importante es el estadio que presentaba dicho tumor al momento del diagnóstico.

En esta gráfica obtenida de la guía de estadificación del carcinoma colorrectal de la AJCC (*Edge et al*) observamos las variaciones de supervivencia a los 5 años del diagnóstico:

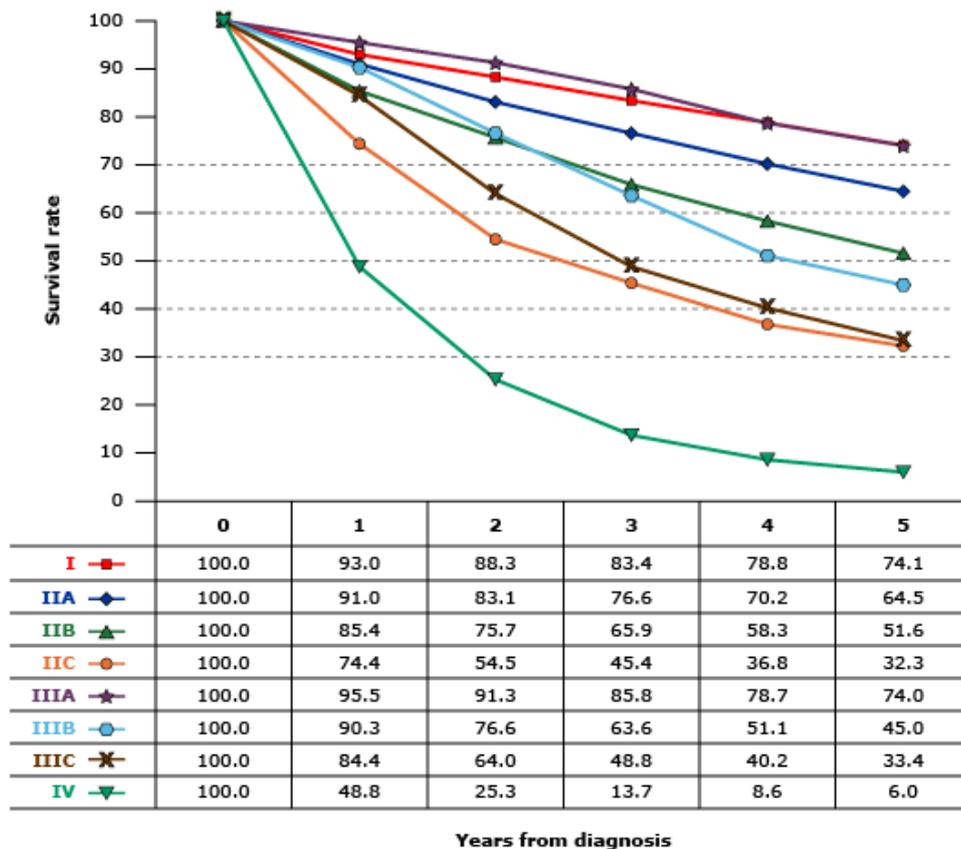


Figura 3. Tasa de supervivencia a los 5 años según la AJCC (*Edge et al*) para una población de 9860 casos con CCR.

En los casos en que los pacientes han recibido tratamiento quimioterápico neoadyuvante, cobra importante la estadificación post-QT (ypT, ypN, ypM).

| Categoría yp |    | Supervivencia a los 5 años |
|--------------|----|----------------------------|
| ypT          | T0 | 86%                        |
|              | T1 | 95%                        |
|              | T2 | 81%                        |
|              | T3 | 64%                        |
|              | T4 | 42%                        |
| ypN          | N0 | 85%                        |
|              | N1 | 65%                        |
|              | N2 | 18%                        |

Tabla 3. Tasa de supervivencia a los 5 años en función del estadiaje yp post tratamiento quimioterápico (Rödel et al).

El siguiente factor pronóstico que debemos tener en cuenta en estos casos en que los pacientes han recibido quimioterapia neoadyuvante es el grado de regresión tumoral (TRG). Según la clasificación de Rubbia-Brandt, el TRG se estadifica en:

- TRG1: ausencia de células tumorales, reemplazadas por abundante fibrosis.
- TRG2: escasas células tumorales residuales entremezcladas con abundante fibrosis.
- TRG3: mayor presencia de células tumorales con predominio de la fibrosis.
- TRG4: Abundantes células tumorales con zonas necróticas que predominan sobre fibrosis.
- TRG5: células tumorales con zonas necróticas sin fibrosis.

| TRG | Supervivencia a los 5 años |
|-----|----------------------------|
| 4   | 86%                        |
| 2-3 | 75%                        |
| 0-1 | 63%                        |

Tabla 4. Supervivencia a los 5 años en función del grado de regresión tumoral post tratamiento quimioterápico (Fokas et al).

Por último, no debemos olvidar otros factores pronósticos importantes al margen de la estadificación patológica. Entre ellos se encuentran:

- Depósitos tumorales extramurales: la última actualización de la guía de la AJCC (Jessup et al) estadifica estos depósitos como estadio N1C, y los define como pequeños focos tumorales localizados en la subserosa, el mesenterio o los tejidos pericólicos o perirrectales/mesorrectales no recubiertos por el

peritoneo. La existencia de estos depósitos constituye un factor de muy mal pronóstico. En un estudio realizado en 786 pacientes con CCR en estadio III, se descubrieron estos depósitos en 116 pacientes (un 15% del total); a la hora de estadificarlos, cuando se consideraban estos depósitos como una entidad diferente a la invasión de ganglios periféricos, el pronóstico de la enfermedad era mucho peor que la de los pacientes NO (*Lo et al*).

- Invasión linfovascular: tanto la invasión vascular, especialmente de venas extramurales, como la invasión de vasos linfáticos, constituyen dos factores de mal pronóstico independientes. El diagnóstico de esta invasión pasa por la identificación de células tumorales dentro de estas estructuras. En un estudio realizado con 2417 pacientes, de los cuales presentaron invasión linfovascular 610 (el 25,2%), se observó que estos pacientes con mayor frecuencia tenían unos niveles de CEA más elevados, tumores más pobremente diferenciados, mayor estadificación TNM, y una mayor tasa de metastatización a distancia (*Lim et al*).
- Invasión perineural: en un estudio realizado sobre 57 pacientes, se observó que la invasión perineural frecuentemente está relacionada con la invasión linfovascular, el grado de invasión de la pared, y la localización del tumor. Se observó también que la tasa de supervivencia a los 5 años era menor en los pacientes con invasión perineural que en los pacientes sin ella (73,5 frente a 88,6%) (*Cienfuegos et al*).
- Grado de diferenciación histológica del tumor: el bajo grado de diferenciación tumoral se considera un factor de alto riesgo, siempre y cuando se detecte en tumores sin inestabilidad microsatelital, es decir, sin defectos en la proteína reparadora (*Schmoll et al*).
- Niveles séricos preoperatorios de CEA: los niveles elevados de CEA constituyen un factor de mal pronóstico. Sin embargo, existe controversia sobre el punto de corte a partir del cual los niveles deben considerarse altos. En la mayoría de estudios, se ha visto que unos niveles de CEA >5 ng/mL tienen un efecto negativo sobre la supervivencia a los 5 años, independientemente del estadio del tumor. Por ejemplo, en un estudio con 17910 pacientes con CCR en cualquier estadio, los niveles de CEA elevados se asociaron con una elevación de la mortalidad (*Thirunavukarasu et al*). Otros estudios sugieren en cambio que un punto de corte situado en >3 ng/mL es más adecuado (*Kim et al*).
- Inestabilidad en microsatélites (MSI): el término MSI define la expansión o contracción de secuencias cortas de DNA muy repetidas a causa de la inserción o delección de unidades. Los pacientes de CCR que tienen una alta tasa de inestabilidad microsatelital (es decir, inestabilidad en  $\geq 30\%$  de los microsatélites) están asociados con tasas de supervivencia más elevadas que los que muestran tasas bajas o estabilidad microsatelital (*Kohonen-Corish et al*).

A su vez, la implicación pronóstica de la inestabilidad microsatelital en los casos de CCR con metástasis a distancia no está clara, ya que en estos pacientes la inestabilidad suele darse en un porcentaje muy bajo de los casos (3,5%) (*Venderbosch et al*).

- Mutaciones en los genes *RAS* y *BRAF*:
  - La mutación en el gen *KRAS* implicando tanto al codón 12 como al 13 se ven en entre el 12 y el 75% de los tumores, siendo identificados como factores de mal pronóstico en la mayoría de ellos (*Modest et al*).
  - La mutación activadora del gen *BRA*, concretamente V600E, ocurre en algo menos del 10% de los casos de CCR esporádico, y son un factor pronóstico negativo muy fuerte en cualquier estadio y tipo de tumor (*Modest et al*). Se ha descrito también una fuerte relación entre estas mutaciones y el historial previo de tabaquismo de los pacientes.

Estas dos mutaciones contribuyen a la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se ha probado relacionado con la carcinogénesis del colon. Por este motivo, es importante detectar estas mutaciones en los pacientes con CCR, ya que, de ser positivas, los tratamientos quimioterápicos que tienen como diana dicho EGFR no serán eficaces.

Por último, tenemos que tener en cuenta el impacto de la sintomatología en el pronóstico:

- Los pacientes que presentan clínica al momento del diagnóstico suelen tener una enfermedad más avanzada, y por tanto, peor pronóstico. En un estudio realizado en 2013, se evaluaron 1071 pacientes recién diagnosticados de cáncer de colon, de los cuales 217 fueron diagnosticados gracias a las técnicas de screening. Los que no se diagnosticaron mediante estas técnicas, es decir, los que se diagnosticaron gracias a la clínica, se comprobó que tenían más riesgo de tumor invasivo, metástasis ganglionares y metástasis a distancia, además de una mortalidad y tasa de recurrencia más elevadas. (*Amri et al*).
- La existencia de obstrucción o perforación, aunque se trate de unos síntomas muy poco frecuentes, conlleva un gran empeoramiento del pronóstico.
- Los tumores que se presentan con una clínica de sangrado rectal tienen mejor pronóstico, ya que esta clínica tan llamativa ayuda a que se produzca el diagnóstico en estadios tempranos (*Stapley et al*).

### **3.8 Tratamiento:**

A la hora de hablar del manejo del cáncer colorrectal, existe una distinción muy evidente entre la actitud terapéutica empleada para la enfermedad localizada y la empleada para la enfermedad a distancia.

La principal estrategia terapéutica es la resección quirúrgica: la cirugía es la única modalidad terapéutica curativa que existe para el cáncer de colon localizado. El objetivo de la cirugía debe ser la resección completa del tumor, del pedículo vascular de este, y de los ganglios linfáticos que se encarguen del drenaje del segmento afectado. El enfoque quirúrgico varía en función del tipo de tumor al que nos enfrentamos:

- Manejo de pólipo maligno: la mayoría de los tumores colónicos derivan de pólipos. Los pólipos benignos, así como aquellos con displasia grave o carcinoma in situ, se pueden reseccionar endoscópicamente (polipectomía). También debemos valorar el tratamiento endoscópico en tumores en estadios tempranos, siempre y cuando no presenten los siguientes factores indicadores de cirugía radical:
  - Tumores poco diferenciados histológicamente.
  - Presencia de células tumorales en el tallo o en el borde de resección.
  - Invasión linfovascular.
  - Invasión de la pared colónica.
  - Lesiones invasivas en pólipos sésiles.
- Tumores localizados: el abordaje depende de la localización:
  - Ciego y colon ascendente: se realizará una hemicolectomía derecha.
  - Colon transversal: debido a que los tumores usualmente se localizan a uno de los lados del colon transversal, se realizará una hemicolectomía extendida, ya sea derecha o izquierda. En caso de que el tumor se localice en la línea media, se puede realizar una colectomía transversal (*Chong et al*).
  - Colon descendente: la técnica de elección es la hemicolectomía izquierda, tanto para pacientes con tumores de colon transversal distal, de colon descendente y de sigma proximal.
  - Sigma: estará indicada la sigmoidectomía.
- Lesiones localmente avanzadas: en torno al 10% de los casos de cáncer de colon presentan además invasión de vísceras vecinas. La opción más acertada para estos casos será la resección en bloque, retirando las vísceras que se vean afectadas (*Nelson et al*). Se ha comprobado que la resección múltiple se asocia a mayor supervivencia global, aunque en el post-operatorio inmediato se asocie, lógicamente, a mayor morbilidad (*Nakafusa et al*).
- Enfermedad metastásica: aproximadamente el 20% de los tumores colorrectales se diagnostican con metástasis sincrónicas a distancia. El manejo en estos casos debe individualizarse en cada paciente. El tratamiento de estos pacientes suele basarse en la clínica presente, y en si las lesiones metastásicas son o no resecables:
  - En metástasis potencialmente resecables, se recomienda un abordaje quirúrgico agresivo tanto para el tumor primario como para las metástasis.

- En el caso de lesiones metastásicas irresecables, se trata a los pacientes en función de la severidad de sus síntomas y su estado general, pudiendo estudiarse distintas técnicas de cirugía paliativa para mejorar la calidad de vida del paciente.

Otro tratamiento de gran importancia será la quimioterapia o quimiorradioterapia neoadyuvante (preoperatoria). Se trata de una técnica de gran utilidad, especialmente en tumores localmente avanzados (*Cukier et al*). Existen pocos datos disponibles sobre esta técnica, por lo que se debe valorar en cada caso la rentabilidad de la misma, ya que aumenta la toxicidad relacionada con el tratamiento. En general, para los tumores localmente avanzados potencialmente resecables, se recomienda llevar a cabo una resección quirúrgica, dejando los tratamientos neoadyuvantes para casos inoperables.

En el caso de la quimioterapia adyuvante (postoperatoria), se ha demostrado su utilidad en la eliminación de micrometástasis, disminuyendo por tanto el riesgo de recurrencia de la enfermedad. Los pacientes que se han visto más beneficiados por este tratamiento son aquellos con tumores en estadio III, es decir, con ganglios linfáticos afectados. Para los pacientes con tumores en estadios inferiores, se debe individualizar cada caso, teniendo en cuenta el gran número de efectos adversos que conlleva la quimioterapia, entre los que se incluyen fiebre, neutropenia, vómitos y diarrea, mucositis, astenia, pérdida del cabello, síndrome mano-pie...

Por último, en casos con alto riesgo de recurrencia local tras la cirugía (márgenes de resección positivos, abscesos, perforaciones, enfermedad T4...) se debe valorar el uso de radioterapia adyuvante. Esta técnica, sin embargo, no se suele utilizar de rutina, excepto en pacientes con cáncer rectal.

#### **4. METÁSTASIS HEPÁTICAS DEL CÁNCER COLORRECTAL**

En torno al 50-60% de los pacientes con cáncer colorrectal acabarán desarrollando metástasis a distancia. De estos, aproximadamente el 20% de los pacientes diagnosticados de cáncer de colon presentarán dichas metástasis a distancia en el momento del diagnóstico (*Siegel et al*).

Debido a que los tumores colorrectales pueden diseminarse tanto linfática como hematógicamente, las localizaciones más frecuentes para las metástasis serán ganglios linfáticos, hígado, pulmones y peritoneo. Teniendo en cuenta que el drenaje venoso de la pared intestinal se hace a través de la vena porta, el primer sitio de diseminación hematogena usualmente será el hígado. Esto puede variar en casos de cáncer de recto, que metastatizan más frecuentemente al pulmón debido a que su drenaje venoso se efectúa por la vena cava.

La clínica que presentan estos pacientes con metástasis hepáticas no suele ser indicativa de la enfermedad. Generalmente se trata de pacientes asintomáticos o que únicamente evidencian síntomas derivados del tumor primario. Sin embargo, en algunos casos pueden referir dolor en hipocondrio derecho, distensión abdominal, saciedad precoz, adenopatías supraclaviculares o nódulos periumbilicales. En estos casos, la presencia de síntomas evidencia una enfermedad metastásica avanzada.

#### **4.1 Diagnóstico de las metástasis hepáticas:**

Uno de los grandes retos en torno a las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal es el diagnóstico de las mismas. Como hemos dicho, en estos casos la clínica no nos es útil. En cuanto a las pruebas de laboratorio, si bien es cierto que los pacientes pueden tener las pruebas de función hepática alteradas, se trata de un hallazgo inespecífico.

La técnica de elección serán las pruebas de imagen, en concreto el TAC abdominal y la Resonancia Magnética con contraste. Se ha demostrado que la RMN tiene mayor sensibilidad que el TAC para la detección de lesiones hepáticas. Sin embargo, en nuestro medio se prefiere el TAC, relegando a la resonancia magnética a casos en los que la sospecha de metástasis es elevada, pero no obtenemos datos concluyentes mediante TAC. También se usará la resonancia cuando necesitemos una mejor resolución de imagen, a la hora de decidir el enfoque terapéutico de las lesiones (*Sahani et al*).

En cuanto al PET (Tomografía de Emisión de Positrones), no parece que aporte más información de la que ya aportan el TAC y la RMN. Sí que es útil en casos en los que las metástasis ya están diagnosticadas, como predictor de rentabilidad de una posible resección quirúrgica de las mismas. El uso preoperatorio del PET ha reducido el número de laparotomías no-terapéuticas (*Nahas et al*). También resulta de utilidad en la detección de metástasis extra-hepáticas. Hay que tener en cuenta que el uso de quimioterapia reciente puede alterar los resultados del PET, al disminuir el metabolismo celular de las metástasis.

Otra de las formas más frecuentes de diagnóstico de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal es durante la intervención quirúrgica del tumor primario. Aunque la extensión del uso de la laparoscopia ha disminuido la evaluación hepática mediante palpación manual, el abordaje del hígado mediante ecografía intraoperatoria nos ofrece una gran sensibilidad a la hora del diagnóstico, pudiendo observar el número, tamaño y localización de las metástasis.

Se puede utilizar la laparoscopia diagnóstica en pacientes en los que se sospechan metástasis de pequeño tamaño mediante técnicas de imagen convencionales, y en casos de alto riesgo seleccionados. Debido a los grandes avances en las técnicas de imagen, cada vez es menos frecuente su uso.

Por último, la confirmación del diagnóstico mediante biopsia podría estar indicada, especialmente en el caso de objetivar una lesión hepática durante la intervención quirúrgica del tumor primario.

#### **4.2 Manejo de las metástasis hepáticas:**

La técnica terapéutica de elección para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal es la resección quirúrgica. Actualmente, se considera la única opción con posibilidades de curación para estos pacientes. Al momento del diagnóstico, entre un 20 y un 25% de los pacientes con metástasis hepáticas tendrán enfermedad considerada resecable. Con el uso añadido de la quimioterapia neoadyuvante, como veremos, se puede aumentar este porcentaje en un 10-15% (*Hubbard et al*).

En un estudio realizado en Inglaterra en 2010, se observó que la supervivencia a los 5 años tras la resección hepática era del 44.2%, una tasa comparable a la de los pacientes con enfermedad en estadio III (*Morris et al*). En cambio, la supervivencia a los 5 años en pacientes tratados únicamente con quimioterapia fue de sólo 10-11% (*Ferrarotto et al*).

En cuanto a la supervivencia a largo plazo, se realizó un estudio con 612 pacientes seguidos durante 10 años, la tasa de supervivencia a los 10 años fue del 17% (102 pacientes). Aproximadamente una tercera parte de los pacientes que sobreviven 5 años padeció una muerte relacionada con el cáncer (*Tomlinson et al*).

Debido al gran impacto de la resección hepática en la supervivencia, se considera la técnica de elección siempre que sea factible. Para ello, debemos identificar los casos resecables de los que no lo son. Sin embargo, se trata de un criterio cambiante, debido a la gran variabilidad entre pacientes y entre cirujanos.

Se han establecido distintos sistemas de evaluación del riesgo, entre los que destacan los criterios de Fong:

- Existencia de más de 1 metástasis.
- La metástasis de mayor tamaño posee un diámetro >5 cm.
- Aparición sincrónica de las metástasis junto con el tumor primario.
- Niveles de CEA preoperatorios >200 ng/mL.
- Extensión ganglionar del tumor primario.

A cada criterio se le asignó un punto, y este score demostró ser altamente predictivo de la evolución a largo plazo: la supervivencia a los 5 años para los pacientes con 0 puntos era del 60%, mientras que en los pacientes con los 5 puntos descendía hasta apenas un 14% (*Fong et al*).

Sin embargo, ninguno ha ofrecido una sensibilidad suficiente como para predecir la supervivencia de una forma fiable (*Roberts et al*).

Como hemos dicho, aunque se trate de un criterio cambiante, el consenso actual define “resecable” sencillamente como una metástasis que puede extirparse completamente, dejando un remanente hepático funcional en el proceso (*Berri et al*).

Para llevar a cabo la resección, los requisitos generales son los siguientes:

- Evidencia radiológica de que la arteria hepática, la vena porta, los conductos biliares principales y los nodos linfáticos para-aórticos están libres de tumor (*Adam et al*).
- Reserva funcional hepática restante suficiente.

Por su parte, el concepto de irreseabilidad absoluta puede ser definido si existe enfermedad extra-hepática no tratable, si el sujeto presenta contraindicación para la cirugía, o si está afectado más del 70% del hígado, o 6 de los 8 segmentos hepáticos (*Poston et al*).

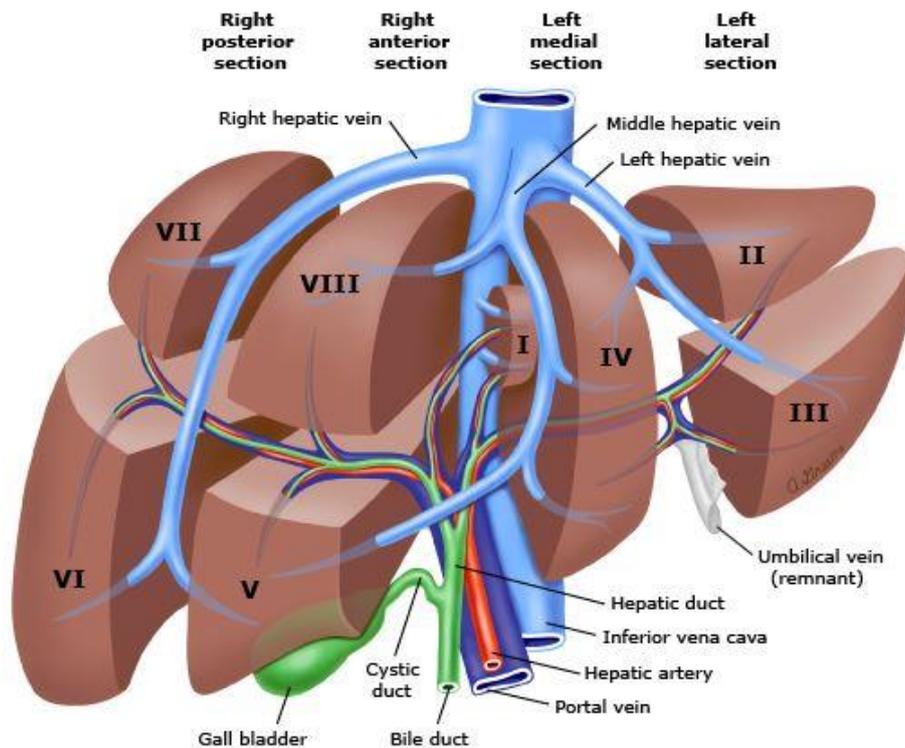


Figura 4. Distribución anatómica del hígado en segmentos.

Actualmente se ha optado por introducir un abordaje más agresivo en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer de colon (*Khatri et al*).

| Indicaciones clásicas de IQ                               | Enfoque agresivo actual  |
|---|--|
| <4 metástasis, unilobares                                 | Metástasis múltiples o bilobares resecables con QTNA                             |
| Tamaño <5 cm  | Sin límite de tamaño   |
| No enfermedad extra-hepática                              | Las metástasis pulmonares pueden resecarse                                       |
| Margen de resección >1 cm                                 | Márgenes menores con tto ablativo de los mismos                                  |
| Remanente hepático suficiente                             | Embolización portal preoperatoria para aumentar remanente                        |
| Resección de todas las lesiones macroscópicas             | Combinación de resección y terapia ablativa para alcanzar no evidencia de lesión |
| No metástasis hepáticas metacrónicas                      | Aceptables metástasis sincrónicas y metacrónicas                                 |
| No invasión de la confluencia entre venas cava y hepática | Aceptable resección y reconstrucción de venas cava y hepática                    |
| Ausencia de metástasis ganglionares en hilio hepático     | Metástasis en hilio resecables en ausencia de afectación del tronco celiaco      |

Tabla 5. Abordaje moderno de la resección de metástasis hepáticas frente a las indicaciones típicas (*Khatri et al*).

Como vemos por la tabla, algunos casos inicialmente considerados irresecables pueden volverse resecables después de un tratamiento con quimioterapia neoadyuvante (QTNA). En diversas guías ha sugerido que los pacientes considerados irresecables deben dividirse posteriormente entre “potencialmente convertibles” y “no convertibles”, siendo estos últimos subsidiarios de otros tratamientos de carácter paliativo, y reservándose la QTNA para los primeros.

En nuestro centro (*Rodríguez Sanjuán et al*), el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), se considera indicado el tratamiento con QTNA en los siguientes casos:

- Indicaciones claras:
  - Dificultades técnicas para la cirugía:
    - Imposibilidad de extirpar todas las lesiones dejando un 30% de volumen hepático total, o dudas al respecto de poder conseguirlo.
    - Metástasis que afecten a 5-6 segmentos hepáticos o que invadan una estructura vascular mayor.
  - Razones oncológicas:
    - >5 lesiones en ambos lóbulos hepáticos.
    - Progresión de las metástasis.
    - Existencia de enfermedad extrahepática.

- Indicaciones controvertidas:
  - Enfermedad resecable pero voluminosa (ante la posibilidad de que la QTNA facilite una cirugía más conservadora).
  - Enfermedad resecable no voluminosa.
  - En casos de progresión metastásica durante el tratamiento quimioterápico. En principio no contraindicaría la resección, pero se deberá valorar cada caso individualmente.

En su conjunto, se adopta la norma general de individualizar cada caso, mediante un enfoque multidisciplinar llevado a cabo tanto por cirujanos como por oncólogos

## 5. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

En los últimos años, la quimioterapia neoadyuvante (QTNA) ha sido aceptada cada vez con más frecuencia como una estrategia terapéutica válida para el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer de colon. De hecho, se ha convertido en una parte fundamental del tratamiento de las mismas, tanto para conseguir resecabilidad en pacientes considerados irresecables, como para aumentar la resecabilidad de aquellos ya considerados resecables, aunque esta última opción continúa siendo discutida, como veremos más adelante.

### 5.1 QTNA en metástasis irresecables:

Los regímenes estándar de tratamiento quimioterápico, que incluyen FOLFIRI (5-Fluorouracilo + Leucovorin + Irinotecan) y FOLFOX (5-Fluorouracilo + Leucovorin + Oxaliplatino) ha aumentado la tasa de resecabilidad entre un 9 y un 40% en pacientes previamente irresecables (*Nordlinger et al 2007*). Además, el uso de agentes específicos como el Bevacizumab, un inhibidor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), combinado con los regímenes estándar de QTNA, supone un aumento de la tasa de resecabilidad R0, aunque no de la resecabilidad en su conjunto, como demostró un estudio de cohortes realizado en 2015 sobre 2099 pacientes (*Chun-Hui Cui et al*).

Otro agente, como el Cetuximab, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), han sido estudiado tanto combinado con Irinotecan (CRYSTAL) como combinado con Oxaliplatino (OPUS), dando en ambos casos resultados positivos en cuanto a las tasas de resecabilidad. De acuerdo con el estudio CRYSTAL, la combinación de Cetuximab con FOLFIRI aumento la resecabilidad y disminuyó la tasa de progresión del tumor en comparación con los pacientes tratados únicamente con FOLFIRI. El estudio OPUS que comparaba el tratamiento Cetuximab + FOLFOX con FOLFOX en solitario arrojó resultados similares. Hay que tener en cuenta que este tratamiento sólo funcionaría en pacientes que no presenten mutaciones en los genes KRAS o BRAF (*Chen-Chen Wang et al*).

Otro fármaco que debemos tener en consideración es la Capecitabina, que, usado generalmente en combinación con Oxaliplatino (XELOX), ha demostrado también eficacia y además una buena tolerancia en pacientes considerados irresecables (*Coskun et al*).

En conclusión, la adición de agentes específicos a las terapias estándar ha demostrado eficacia en la conversión de irresecable a resecable, y presenta una gran utilidad en pacientes refractarios a los tratamientos de primera línea.

## **5.2 QTNA en metástasis resecables:**

En el caso de los pacientes considerados resecables desde el inicio, como hemos dicho, el uso de QTNA es controvertido: un meta-análisis llevado a cabo sobre 18 estudios ha desvelado que la QTNA puede tener efectos negativos sobre la supervivencia de dichos pacientes (*Wei Liu et al*). Por otra parte, un panel de expertos recomendó en el año 2009 que la QTNA debía utilizarse en todos los pacientes con metástasis hepáticas, independientemente de su grado de resecabilidad. El fundamento de esta teoría es que, una vez establecido el tratamiento quimioterápico, la progresión tumoral durante el mismo indicaría una pobre respuesta histológica del tumor, por lo que la resección tumoral posterior quedaría descartada. Por el contrario, una respuesta al tratamiento debería continuarse con quimioterapia post-operatoria, para impedir la aparición de nuevas recidivas y eliminar posibles micro-metástasis en otras localizaciones (*Nordlinger et al 2009*).

En el meta-análisis del que hablamos (*Wei Liu et al*), por el contrario, se llegó a la conclusión de que exponer a los pacientes resecables a la QTNA supone un riesgo innecesario para su salud: aunque los nuevos agentes quimioterápicos, especialmente Oxaliplatino, Irinotecan y el agente biológico Bevacizumab, han demostrado una gran eficacia en el tratamiento de las metástasis hepáticas, se ha visto que cuanto mayor es la exposición del paciente a estos fármacos, mayores son los efectos adversos sobre el parénquima hepático sano.

El Oxaliplatino se ha relacionado con la aparición de obstrucción sinusoidal hepática, mientras que el Irinotecan provoca inflamación periportal y esteatohepatitis. Además, se ha visto que la incidencia de efectos adversos aumenta proporcionalmente al tiempo de tratamiento: en un estudio en el cual se analizó a pacientes que habían recibido QTNA con FOLFOX-4 durante una media de 6 semanas, se vio que los pacientes con tratamientos más duraderos sufrían lesiones hepáticas con más frecuencia que los pacientes tratados con pocos ciclos (*Aloysius et al*).

## **5.3 Estrategias futuras de tratamiento:**

A pesar de todos los avances realizados en los últimos años en cuanto a la introducción de nuevas estrategias terapéuticas para las metástasis hepáticas, se ha

demostrado que en última instancia la respuesta a dichos tratamientos depende de las características genéticas y biológicas del tumor. Por tanto, el futuro de estos tratamientos debe estar enfocado en la mejor caracterización de dichas metástasis y en el desarrollo de tratamientos cada vez más dirigidos, enfocados a esas características en concreto.

Se deben recolectar muestras de tejido de estos pacientes, y llevar a cabo sobre ellos análisis clínico-patológicos para intentar correlacionar en la medida de lo posible los datos clínicos con los datos moleculares.

Se deberá también analizar las alteraciones genómicas y celulares que determinan el comportamiento del tumor, para poder desarrollar terapias cada vez más dirigidas, y predecir la respuesta que dicho tumor tendrá a ellas.

Dada la gran variabilidad molecular y clínica que presentan las metástasis hepáticas, cobra especial importancia individualizar cada caso.

En resumen, el desarrollo de terapias cada vez más dirigidas conducirá a una mejor respuesta a las terapias, y a una reducción de las recurrencias y de los efectos adversos del tratamiento (*Zarour et al*).

## **6. HIPÓTESIS**

La quimioterapia neoadyuvante constituye una técnica efectiva para el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, facilitando la resección quirúrgica de las mismas, en dos situaciones:

- Conversión de metástasis irresecables en resecables, al provocar su reducción en número y tamaño.
- Disminución de tamaño de las metástasis ya consideradas resecables, con el fin de facilitar la resección y salvaguardar la mayor cantidad de parénquima hepático posible tras la misma.

## **7. OBJETIVOS**

El objetivo de este trabajo es comprobar la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, en términos de reducción en tamaño y número de metástasis, y la conversión de casos irresecables en resecables.

Los principales criterios de evaluación serán:

- El porcentaje de casos irresecables convertidos en resecables tras el tratamiento quimioterápico, teniendo en cuenta los criterios de resecabilidad antes mencionados.
- El grado de reducción de tamaño de las metástasis como resultado del tratamiento, medido siempre mediante pruebas de imagen (TAC abdominal idealmente).
- El grado de respuesta tumoral al tratamiento, medido mediante dos criterios principales: radiológico según criterios RECIST e histológico de acuerdo al TRG.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo con 80 pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, que entre los años 2004 y 2016 fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante y luego sometidos a tratamiento quirúrgico de dichas metástasis en nuestro centro, el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.

Los datos fueron obtenidos a partir de las historias clínicas de los pacientes e incorporados a una base de datos. Entre los datos recogidos encontramos la localización y tamaño (diámetro mayor) de las lesiones metastásicas, la duración, número de ciclos y fármacos empleados en la QTNA, además de la respuesta a la misma; el tipo de intervención quirúrgica realizada: especialmente el tipo de resección realizada, y la presencia de enfermedad en los bordes de resección. Por último, la tasa de recurrencias y la supervivencia global tras el tratamiento.

Son de especial importancia para el estudio los siguientes datos:

- RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*): se trata de un método estandarizado de evaluación de la respuesta tumoral al tratamiento quimioterápico, en función de su variación tamaño. En función de esto, las metástasis podrán responder (R), bien sea parcial (RP) o completamente (RC), permanecer estables (S), o continuar su progresión (P). Se dividió en dos categorías:
  - RECIST individualizado: dentro de este criterio encontramos pacientes con respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC), enfermedad estable (S) y progresión de la enfermedad (P).
  - RECIST acumulado: divide a los pacientes en dos categorías: Respuesta, incluyendo tanto las respuestas parciales como las completas, y No Respuesta, incluyendo a los pacientes con enfermedad estable y a los que progresaron durante el tratamiento.
- R0/R1: mide la existencia de células tumorales en el borde quirúrgico de resección: R0 implica bordes libres de enfermedad, mientras que R1 implica presencia de enfermedad microscópica.

- TRG (*Tumor Regression Grade*): mide el grado de respuesta tumoral en función de sus características histológicas, analizadas por el Servicio de Anatomía Patológica. Se divide en 5 categorías:
  - TRG1: regresión completa, con ausencia de células tumorales y abundante fibrosis.
  - TRG2: escasas células tumorales residuales, intercaladas con la abundante fibrosis.
  - TRG3: mayor presencia de células tumorales, aunque sigue predominando la fibrosis.
  - TRG4: abundantes células tumorales con áreas necróticas, que predominan sobre la fibrosis.
  - TRG5: células tumorales con zonas necróticas, sin presencia de fibrosis.

Dentro de los pacientes que presentaron múltiples metástasis, se tomó como referencia el tamaño y localización de la mayor de ellas, medida mediante TAC.

En cuanto al tipo de resección, distinguimos entre anatómica (siguiendo las divisiones anatómicas del hígado, es decir, reseccando lóbulos o segmentos enteros) y no anatómica (reseccando únicamente la lesión, para conservar la mayor cantidad de parénquima hepático posible).

La estimación de supervivencia se calculó mediante el método de Kaplan-Meier y Log-rank, evaluando tanto la supervivencia global de los pacientes como la tasa de recaídas producidas. Ambas curvas se calcularon para la serie global y posteriormente en función de los resultados obtenidos en cuanto a la respuesta tumoral (RECIST) y de la existencia de enfermedad en el borde quirúrgico de resección (R0/R1).

Para calcular la probabilidad de recurrencia de la enfermedad hepática, se tomaron como referencia los Criterios de Fong previamente mencionados. En función de estos criterios se calcularon también curvas de Kaplan-Meier para valorar su efecto tanto en la supervivencia como en las recaídas.

De una población inicial de 120 pacientes tratados en nuestro centro con QTNA, se seleccionaron los 80 mencionados en función de los siguientes criterios.

### **8.1 Criterios de inclusión:**

Los pacientes debían reunir las siguientes características:

- Pacientes adultos, sin importar género, con carcinoma colorrectal primario confirmado mediante endoscopia, independientemente de la localización del mismo.
- Metástasis hepáticas confirmadas mediante pruebas de imagen (TAC abdominal), independientemente del número, tamaño y localización de las mismas.

- Haber recibido QTNA para el tratamiento de dichas metástasis.
- Haber sido sometidos a intervención quirúrgica tras el tratamiento quimioterápico, independientemente de la respuesta al mismo.

## **8.2 Criterios de exclusión:**

Se excluyó a pacientes con metástasis hepáticas procedentes de tumores primarios diferentes al colorrectal. Se desestimó también a los pacientes en los que, tratados o no con QTNA, se descartó llevar a cabo intervención quirúrgica alguna. Por último, en algunos pacientes fue imposible reunir toda la información necesaria, por lo que también fueron descartados para el estudio.

## **8.3 Características demográficas del estudio:**

Como hemos dicho, en el estudio se incluyeron 80 pacientes, de los cuales 50 fueron varones (62,5%) y el 30 restante mujeres (37,5%). La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico del tumor primario fue de 59,4 años.

En el momento del diagnóstico, presentaban enfermedad hepática 48 pacientes (el 60%). De los 32 pacientes restantes, a 20 (25% del total) se les detectaron metástasis en los primeros 12 meses tras el diagnóstico del tumor primario, por lo que aún se las consideró metástasis sincrónicas. Los 12 pacientes restantes (15%) padecieron metástasis metacrónicas, siendo la media de aparición de estas lesiones a los 35,83 meses.

En su conjunto, por tanto, hubo 68 pacientes con metástasis sincrónicas (85% del total) frente a 12 con metástasis metacrónicas (15% restante).

El número medio de metástasis hepáticas en nuestros pacientes fue de 3,8 por caso, habiéndose comprobado mediante TAC en 78 de los 80 pacientes, considerándose los otros dos como perdidos. El número de metástasis que más se repitió por paciente fue 1, empatado con 3, cada uno con 19 pacientes (23,8% de los 78 medidos).

Por su parte, el tamaño medio de dichas metástasis (tomando como referencia el diámetro mayor de la metástasis de mayor tamaño en cada paciente) fue de 43,15 mm, sobre los datos de 76 pacientes (4 perdidos). El tamaño más repetido fue de 30 mm, que se dio en 6 pacientes (el 7,5% de los casos evaluados).

Por último, en cuanto a la localización de las metástasis, el lugar más común fue el segmento IV, en 16 pacientes (el 20% del total), seguido por los segmentos VI y VII, ambos con 10 pacientes cada uno (el 12,5% cada uno). En este caso, se pudo estudiar la localización de las metástasis en todos los pacientes, por lo que no hubo perdidos.

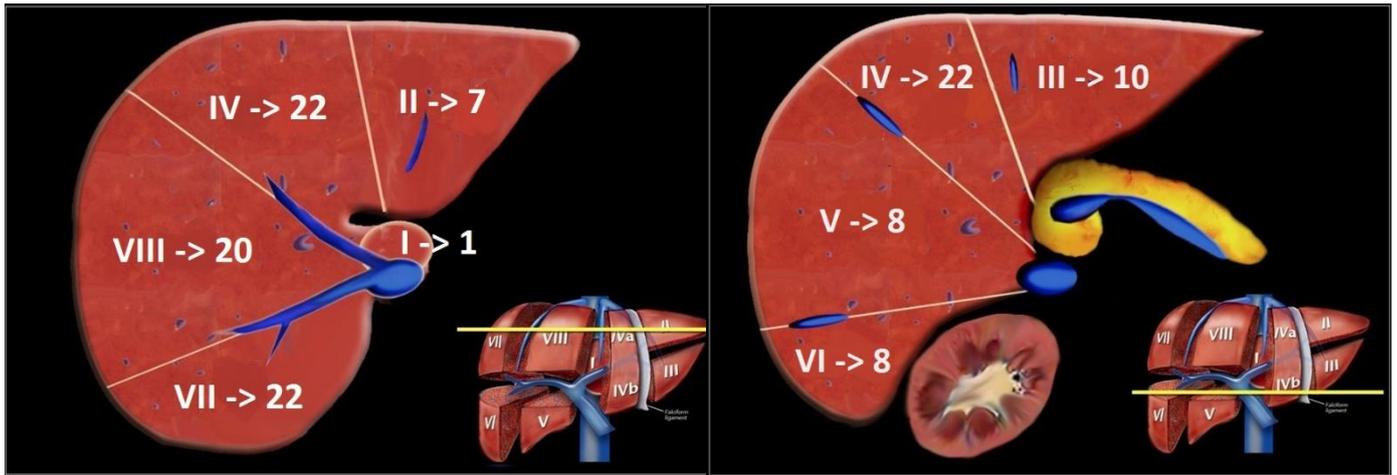


Figura 5. Distribución anatómica del hígado. En cada segmento se indica el número de veces que dicho segmento se ha visto afectado en nuestro estudio.

#### 8.4 Limitaciones:

Inicialmente este estudio constaba de 118 pacientes, de los cuales 38 tuvieron que ser excluidos al no cumplir los criterios de inclusión propuestos.

De estos 38, 7 pacientes fueron excluidos al presentar metástasis hepáticas procedentes de tumores primarios diferentes al colorrectal, entre ellos tumores de mama, renales o GIST; otros 7 pacientes fueron excluidos al desestimarse en dichos casos el tratamiento quimioterápico neoadyuvante; dos casos fueron excluidos al recibir los pacientes tratamientos en centros hospitalarios de otras comunidades autónomas; en cuatro casos se excluyó a los pacientes al descartarse el tratamiento quirúrgico. Por último, los 18 casos restantes se excluyeron ante la imposibilidad de obtener todos los datos necesarios a partir de las historias clínicas de dichos pacientes.

En cuanto a los 80 pacientes que finalmente sí fueron incluidos en el estudio, hay que tener en consideración algunos obstáculos encontrados durante la recogida de datos, ya que no en todos los casos fue posible obtener todos los datos incluidos como parámetros en la base de datos final, especialmente en casos antiguos y pacientes en seguimiento por varios centros simultáneamente.

Un caso destacable es el del TRG (*Tumor Regression Grade*): este dato no solía aparecer en los informes anatomopatológicos de nuestros pacientes, por lo que sólo pudo obtenerse en 21 de los 80 casos analizados.

A la hora de realizar el análisis estadístico, los datos faltantes se consideraron como “perdidos”, para así no afectar al resultado final.

## 9. RESULTADOS

Como hemos dicho, el promedio de metástasis hepáticas entre los pacientes de nuestro estudio fue de 3,8, teniendo éstas un tamaño medio de 43,15 mm.

Todos nuestros pacientes se sometieron a tratamiento quimioterápico neoadyuvante. La duración media de dicho tratamiento fue de 4,91 meses, habiéndose evaluado a 77 pacientes (3 perdidos). El número de ciclos medio de dicho tratamiento fue de 8,09 por paciente (sobre 77 datos).

En cuanto a los fármacos más usados, figura en primer lugar el XELOX (Oxaliplatino + Capecitabina), utilizado en 18 casos (el 22,5%). Le siguen el XELOX asociado a Bevacizumab, con 10 casos (12,5%), FOLFOX asociado a Panitumumab, con otros 10 pacientes (12,5%), y FOLFOX en solitario, utilizado en 9 ocasiones (11,3% del total).

Tras el tratamiento, se evaluó de nuevo el número y tamaño de las metástasis, encontrando que el número medio de metástasis era ahora de 3,04 por paciente (1 perdido), y el tamaño medio de 28,08 mm (6 perdidos).

Los resultados obtenidos según el método RECIST fueron los siguientes:

|          | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|----------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| RP       | 42                | 52,5              | 53,1                     | 53,1                        |
| RC       | 1                 | 1,3               | 1,3                      | 54,4                        |
| S        | 20                | 25                | 25,3                     | 79,7                        |
| P        | 16                | 20                | 20,3                     | 100                         |
| Válidos  | 79                | 98,8              | 100                      |                             |
| Perdidos | 1                 | 1,3               |                          |                             |
| Total    | 80                | 100               |                          |                             |

Tabla 6. Datos del RECIST individualizado para cada caso.

|          | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|----------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 0        | 43                | 53,70             | 54,4                     | 54,4                        |
| 1        | 36                | 45                | 45                       | 100                         |
| Válidos  | 79                | 98,70             | 100                      |                             |
| Perdidos | 1                 | 1,3               |                          |                             |
| Total    | 80                | 100               |                          |                             |

Tabla 7. Datos del RECIST agrupado, siendo 0 los pacientes respondedores (tanto RP como RC) y 1 los pacientes no respondedores (tanto S como P).

Como vemos en las tablas, el RECIST se evaluó de dos formas, individual y agrupada, sobre 79 pacientes, con 1 perdido. La mayoría de los pacientes (43, un 53,7% del total) respondieron a la quimioterapia: un 53,1% de los casos estudiados, lo que se traduce en 42 pacientes, lo hizo de forma parcial. Por su parte, la respuesta tumoral completa únicamente se dio en 1 paciente. En cuanto a los pacientes no respondedores (los 36 pacientes restantes, el 45% del total), se observó progresión de la enfermedad tumoral en 16 pacientes (el 20,3% del total), mientras que los 20 pacientes restantes (el 25,3%) se mantuvieron estables.

Tras la QTNA, nuestros pacientes se sometieron a la resección quirúrgica de las metástasis. El tiempo transcurrido entre el último ciclo de la quimioterapia y la intervención fue de media de 1,96 meses (2 perdidos).

En última instancia, se realizó la resección quirúrgica de la enfermedad metastásica en 73 pacientes.

En los 9 restantes se consideró la enfermedad irresecable, o se realizaron técnicas diferentes a la resección, entre ellas la termoablación de las lesiones por radiofrecuencia.

En cuanto al tipo de resección, se realizó una resección anatómica en 23 casos (31,5% de los 73 casos estudiados, con 7 perdidos). Por el contrario, se efectuó una resección no-anatómica en 41 pacientes (56,2%). Por último, en los 9 pacientes restantes (12,3%) se llevó a cabo una resección de tipo mixto, combinando las dos técnicas anteriores.

De los 80 pacientes operados, 44 (55% del total) tuvieron una evolución post-operatoria satisfactoria, sin presentar ninguna complicación.

Tras la intervención, las piezas reseçadas fueron estudiadas por el Servicio de Anatomía Patológica, ofreciendo los siguientes resultados en cuanto a la presencia de células tumorales en los bordes quirúrgicos:

|          | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|----------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| R0       | 51                | 63,7              | 69,9                     | 69,9                        |
| R1       | 22                | 27,5              | 30,1                     | 100                         |
| Total    | 73                | 91,3              | 100                      |                             |
| Perdidos | 7                 | 8,8               |                          |                             |
| Total    | 80                | 100               |                          |                             |

Tabla 8. Presencia de enfermedad en el borde quirúrgico de la resección, siendo R0 la ausencia de células tumorales y R1 la presencia de las mismas.

Como vemos, el borde quirúrgico pudo estudiarse en 73 de los 80 pacientes operados, habiendo por tanto 7 perdidos.

En el caso de que existieran en un mismo paciente varias piezas quirúrgicas con bordes diferentes, se tomó siempre la peor opción, es decir, se consideraron dichos pacientes como R1. Observamos que en la mayoría de pacientes (51 casos, 69,9% del total) se obtuvieron unos bordes quirúrgicos libres de tumor, mientras que en el 30,1% restante, en 22 pacientes, se detectó la presencia de células tumorales en los bordes de la pieza.

En cuanto al TRG post tratamiento quimioterápico, como hemos dicho, solo existe información acerca de 21 pacientes:

|          | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|----------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| TRG1     | 5                 | 6,3               | 23,8                     | 23,8                        |
| TRG2     | 4                 | 5,0               | 19,0                     | 42,9                        |
| TRG3     | 4                 | 5,0               | 19,0                     | 61,9                        |
| TRG4     | 5                 | 6,3               | 23,8                     | 85,7                        |
| TRG5     | 3                 | 3,8               | 14,3                     | 100                         |
| Válidos  | 21                | 26,3              | 100                      |                             |
| Perdidos | 59                | 73,8              |                          |                             |
| Total    | 80                | 100               |                          |                             |

Tabla 9. Grado de Regresión Tumoral (TRG) tras el tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

A la hora de evaluar el TRG, surgió un problema similar al visto en el estudio de los bordes quirúrgicos: existían pacientes con varias piezas resecaadas, cada una con un TRG diferente; al igual que en el caso anterior, se tomó por válida la opción más grave de las posibles.

En cuanto a la recurrencia de la enfermedad metastásica, se obtuvieron los siguientes resultados:

|          | <b>Frecuencia</b> | <b>Porcentaje</b> | <b>Porcentaje válido</b> | <b>Porcentaje acumulado</b> |
|----------|-------------------|-------------------|--------------------------|-----------------------------|
| 0        | 20                | 25                | 25,6                     | 25,6                        |
| 1        | 58                | 72,5              | 74,4                     | 100                         |
| Válidos  | 78                | 97,5              | 100                      |                             |
| Perdidos | 2                 | 2,5               |                          |                             |
| Total    | 80                | 100               |                          |                             |

Tabla 10. Tasa de recaída de la enfermedad metastásica en nuestro estudio, siendo 0 la ausencia de recaída y 1 la presencia de ella.

En la tabla podemos ver que, de 78 casos estudiados (2 perdidos), se produjo recaída hepática en 58 de ellos (74,4%). El intervalo de tiempo medio entre la intervención quirúrgica y la demostración de recaída mediante TAC fue de 13,78 meses. Para evaluar el riesgo de recaída, se emplearon los Criterios de Fong:

|       | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| 0     | 3          | 3,8        | 3,8               | 3,8                  |
| 1     | 8          | 10         | 10                | 13,8                 |
| 2     | 24         | 30         | 30                | 43,8                 |
| 3     | 28         | 35         | 35                | 78,8                 |
| 4     | 14         | 17,5       | 17,5              | 96,3                 |
| 5     | 3          | 3,8        | 3,8               | 100                  |
| Total | 80         | 100        | 100               |                      |

Tabla 11. Criterios de Fong en este estudio.

El resultado medio de los 80 pacientes evaluados fue de 2,63 puntos. Profundizando en cada uno de los 5 parámetros individualmente, descubrimos los siguientes datos:

- Aparición sincrónica de metástasis hepáticas: como ya hemos comentado, el número de pacientes con aparición de metástasis en los primeros 12 meses tras la detección del tumor primario fue de 68 casos (85% del total).
- Extensión ganglionar del tumor primario: se encontraron más de una metástasis en 52 pacientes, el 65% del total.
- Metástasis mayor de 5 cm: se observó este dato en 25 pacientes (31,3% del total de casos).
- Aparición de más de una metástasis: en total, encontramos 57 pacientes con más de una metástasis (71,3% del total).
- Niveles de CEA superiores a 200 ng/mL: se objetivó este dato en únicamente 8 pacientes, el 10% del total.

Los hallazgos en cuanto a la supervivencia de los pacientes fueron los siguientes: 44 pacientes fallecieron durante el seguimiento posterior a la cirugía, el 57,1% de los 77 casos evaluados (3 perdidos), de los cuales 42 fallecieron a causa del tumor.

Se trazó una curva de Kaplan-Meier relacionando la supervivencia global de los pacientes con el número de exitus por tumor. Los resultados fueron los siguientes:

| Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| 81,500     | 8,372        | 65,111          | 97,929          | 54,000     | 4,698        | 44,792          | 63,208          |

Tabla 12. Medias y medianas del tiempo de supervivencia.

Como vemos en la tabla, la media de supervivencia global fue de 81,5 meses, mientras que la mediana fue de 54 meses.

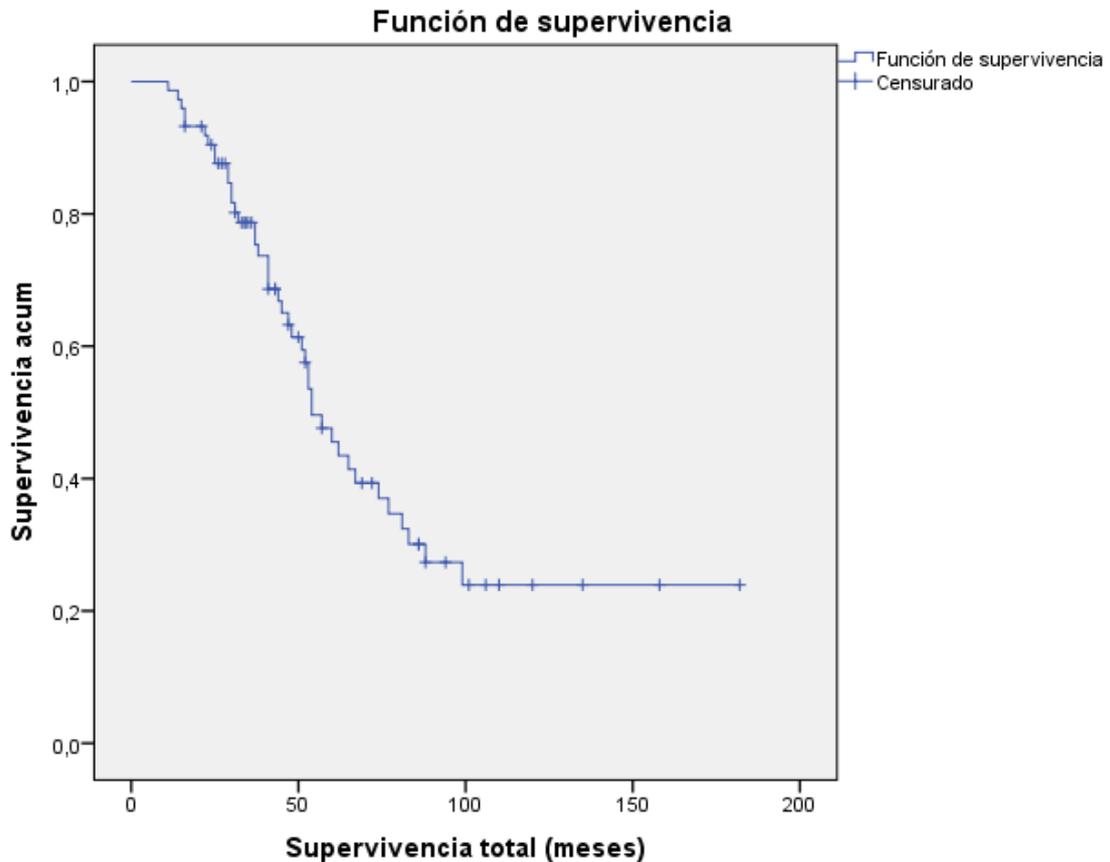


Figura 6. Estimación Kaplan-Meier del tiempo de supervivencia.

Posteriormente se calculó la supervivencia en función del tumor residual de resección:

| R0/R1  | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|        | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|        |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| R0     | 91,996     | 11,03        | 70,377          | 113,616         | 54,000     | 14,85        | 32,893          | 91,107          |
| R1     | 54,247     | 5,864        | 42,755          | 65,740          | 52,000     | 5,118        | 41,969          | 62,031          |
| Global | 83,224     | 8,876        | 65,828          | 100,620         | 60,000     | 7,424        | 45,449          | 74,551          |

Tabla 13. Medias y medianas de supervivencia en función de los bordes de resección.

Por lo tanto, observamos que la media de supervivencia en los pacientes con bordes quirúrgicos afectados fue de 54,247 meses, mientras que la supervivencia en aquellos pacientes que presentaron bordes libres de enfermedad fue de 91,996 meses ( $p=0,135$ ).

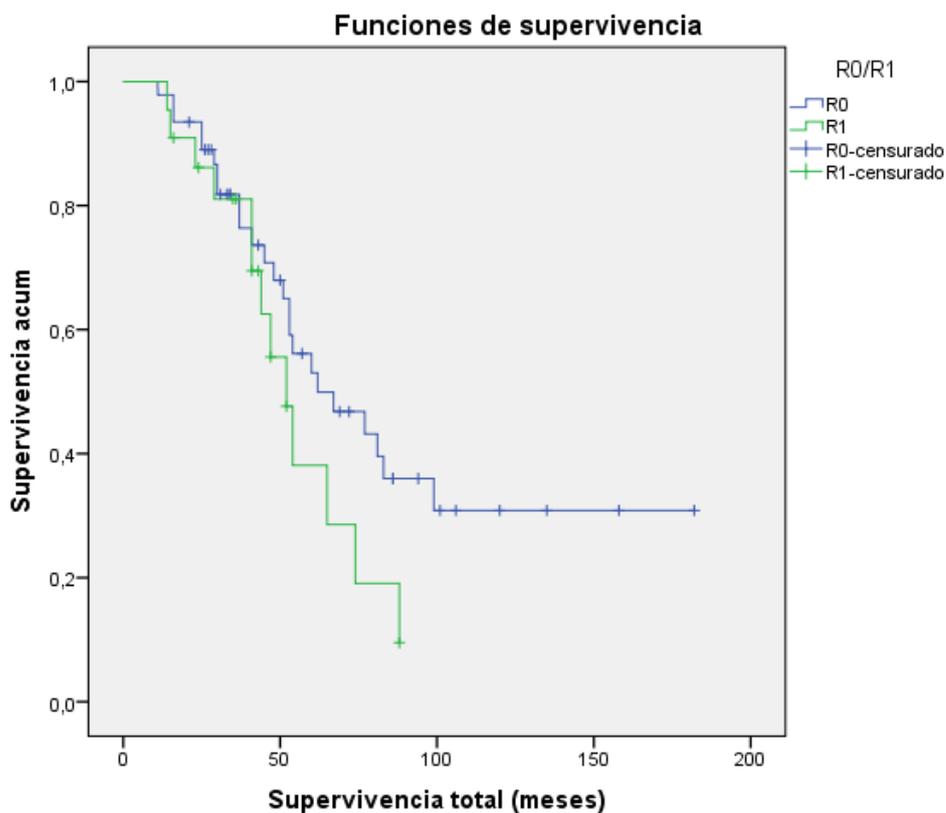


Figura 7. Kaplan-Meier de la supervivencia en función de la existencia o no de células tumorales en los bordes quirúrgicos.

A continuación, se evaluó la variabilidad de la tasa de supervivencia en función del RECIST de los pacientes, midiendo tanto el individual de cada caso como el RECIST agrupado:

| RECIST | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|        | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|        |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| P      | 46,094     | 6,804        | 32,759          | 59,429          | 47,000     | 13,991       | 19,578          | 74,422          |
| RC     | 30,000     | ,000         | 30,000          | 30,000          | 30,000     | .            | .               | .               |
| RP     | 96,558     | 13,284       | 70,521          | 122,595         | 60,000     | 17,251       | 26,188          | 93,812          |
| S      | 70,713     | 7,772        | 55,481          | 85,946          | 67,000     | 4,895        | 57,407          | 76,593          |
| Global | 82,307     | 8,461        | 65,723          | 98,891          | 57,000     | 4,689        | 47,810          | 66,190          |

Tabla 14. Medias y medianas de supervivencia en función del RECIST individual.

Como es lógico, los pacientes que presentaron respuesta parcial al tratamiento (RC) presentan la mayor media de supervivencia global, con 96,558 meses. Les siguen los

pacientes cuya enfermedad permaneció estable (S) a lo largo del tratamiento, con una supervivencia media de 70,713 meses. Por último, aquellos pacientes cuya enfermedad progresó (P) a pesar del tratamiento presentan una media de 46,094 meses. Resulta llamativo la baja supervivencia presentada por el único caso con respuesta total (RC) a la QTNA, con únicamente 30 meses.

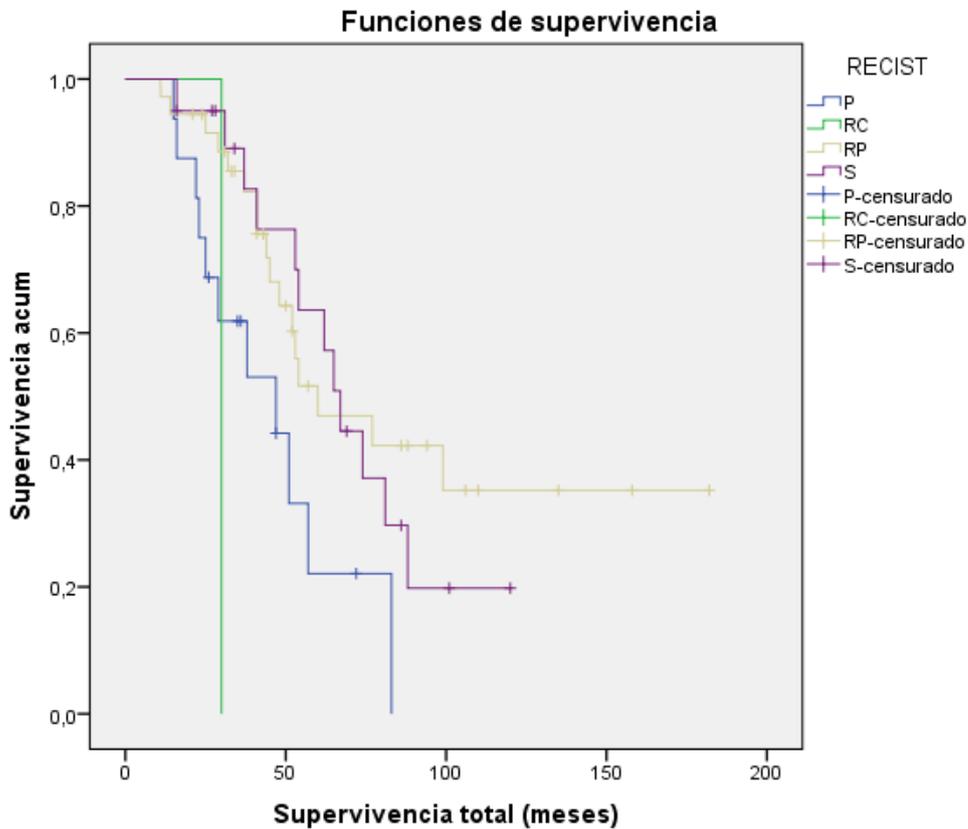


Figura 8. Kaplan-Meier en relación con el RECIST individualizado.

La dispersión de resultados con una serie limitada obligó a agrupar los casos. En cuanto al RECIST agrupado, los resultados fueron los que siguen:

| RECIST agrupado | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|                 |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| 0               | 95,041     | 13,047       | 69,468          | 120,613         | 60,000     | 13,751       | 33,047          | 86,953          |
| 1               | 60,384     | 6,004        | 48,616          | 72,152          | 54,000     | 6,711        | 40,846          | 67,154          |
| Global          | 82,307     | 8,461        | 65,723          | 98,891          | 57,000     | 4,689        | 47,810          | 66,190          |

Tabla 15. Medias y medianas de supervivencia en función del RECIST agrupado, siendo 1 la combinación de P y S, y 0 la combinación de RC y RP.

Vemos como, lógicamente, los pacientes que han respondido a la QTNA (0) presentan una media de supervivencia superior, de 95,041 meses frente a los 60,384 ( $p=0,176$ ) de los pacientes no respondedores (1).

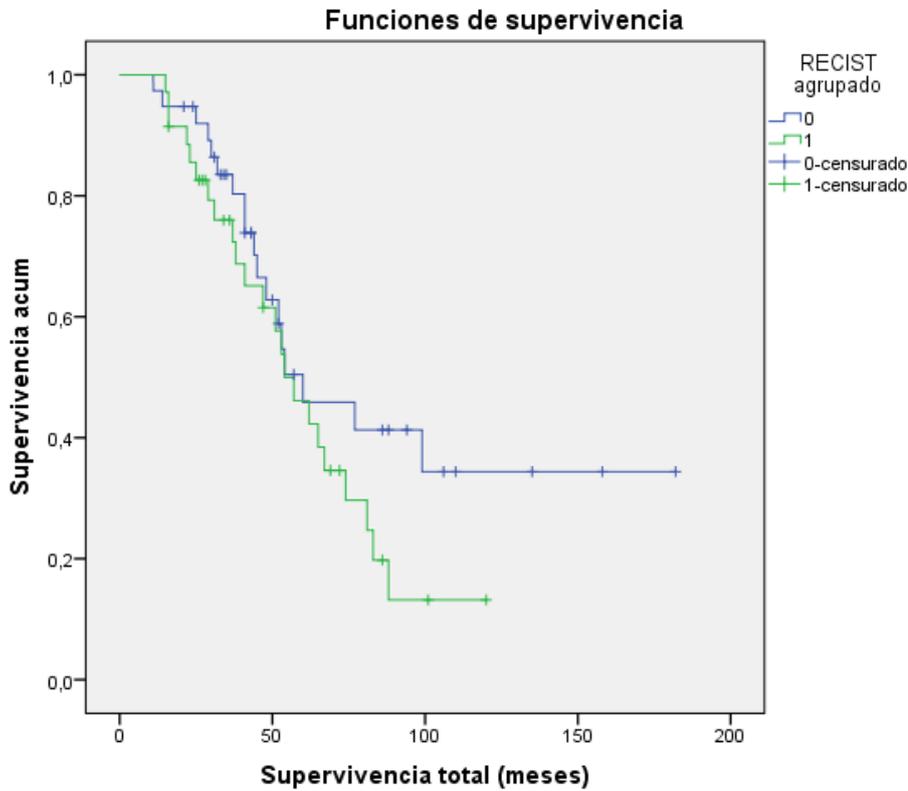


Figura 9. Kaplan-Meier en relación con el RECIST agrupado.

Por último, se estudió la variabilidad en la tasa de supervivencia en función del resultado de cada paciente según los Criterios de Fong:

| Fong   | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|        | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|        |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| 0      | 51,000     | 2,828        | 45,456          | 56,544          | 51,000     | 4,899        | 41,398          | 60,602          |
| 1      | 91,500     | 16,117       | 59,911          | 123,089         | 77,000     | .            | .               | .               |
| 2      | 56,879     | 7,239        | 42,691          | 71,067          | 47,000     | 7,052        | 33,178          | 60,822          |
| 3      | 78,068     | 12,324       | 53,914          | 102,223         | 60,000     | 5,498        | 49,223          | 70,777          |
| 4      | 61,101     | 12,436       | 36,726          | 85,476          | 54,000     | 21,219       | 12,410          | 95,590          |
| 5      | 64,500     | 16,617       | 31,931          | 97,069          | 41,000     | .            | .               | .               |
| Global | 81,520     | 8,372        | 65,111          | 97,929          | 54,000     | 4,698        | 44,792          | 63,208          |

Tabla 16. Medias y medianas de supervivencia en función de los Criterios de Fong.

Vemos que hay mucha variabilidad entre los distintos resultados, lo que parece indicar que un mayor o menor número no tiene especial relevancia en cuanto a la supervivencia media.

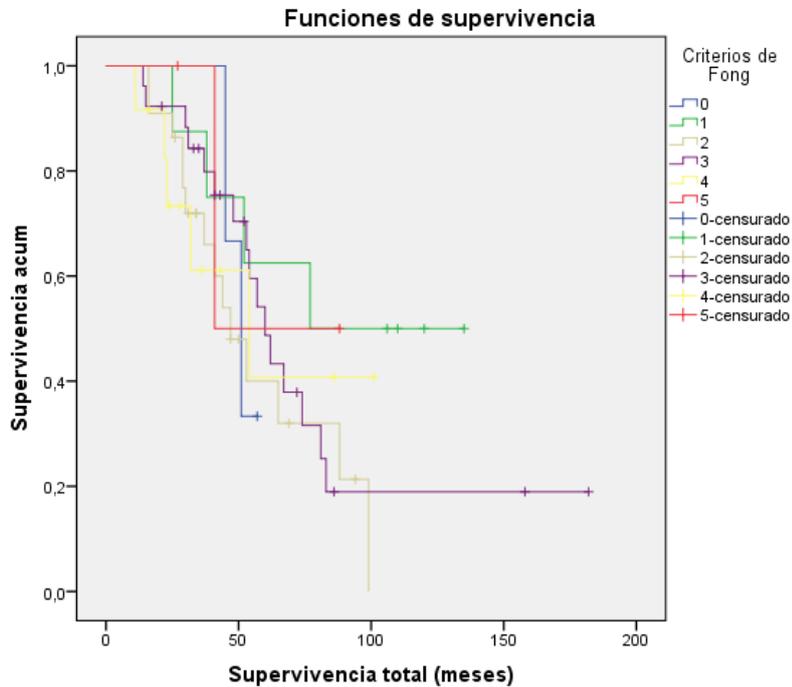


Figura 10. Kaplan-Meier en función de los Criterios de Fong.

Acto seguido, se evaluó la tasa de recaída de la enfermedad hepática en estos pacientes: como hemos visto antes, se produjeron 58 recaídas entre nuestros pacientes, siendo la media de tiempo libre de enfermedad, es decir, entre la cirugía y la recaída, de 13,78 meses.

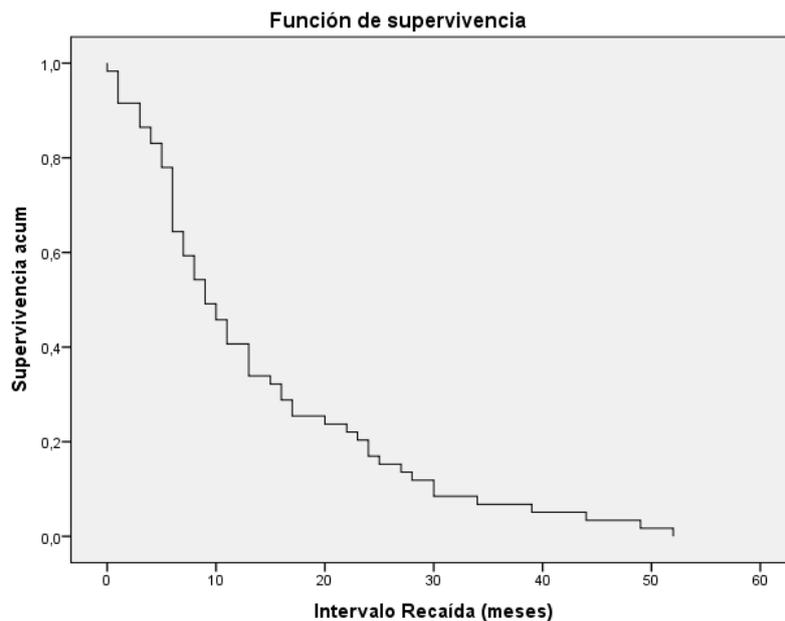


Figura 11. Kaplan-Meier del intervalo entre la cirugía y la recaída.

En cuanto al intervalo de tiempo hasta la recaída en función del RECIST, se vio lo siguiente:

| RECIST | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|        | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|        |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| P      | 11,083     | 3,187        | 4,836           | 17,330          | 6,000      | 1,732        | 2,605           | 9,395           |
| RC     | 7,000      | ,000         | 7,000           | 7,000           | 7,000      | .            | .               | .               |
| RP     | 14,333     | 2,504        | 9,425           | 19,241          | 9,000      | 1,947        | 5,183           | 12,817          |
| S      | 15,556     | 2,903        | 9,866           | 21,245          | 11,000     | 3,182        | 4,763           | 17,237          |
| Global | 13,914     | 1,605        | 10,768          | 17,060          | 9,000      | 1,428        | 6,201           | 11,799          |

Tabla 17. Medias y medianas del intervalo de recaída en función del RECIST individual.

Vemos que el intervalo hasta la recaída fue mayor en los pacientes con enfermedad estable a lo largo del tratamiento (S), con una media de 15,556 meses, seguido de los pacientes con respuesta parcial (RP) con 14,333 meses. Como esperábamos, los pacientes cuya enfermedad progresó presentaron un intervalo menor hasta la recaída, de únicamente 11,083 meses. Por último, Observamos de nuevo que el único caso que presentó respuesta completa (RC) posee el peor dato, con un intervalo de apenas 7 meses hasta la recaída.

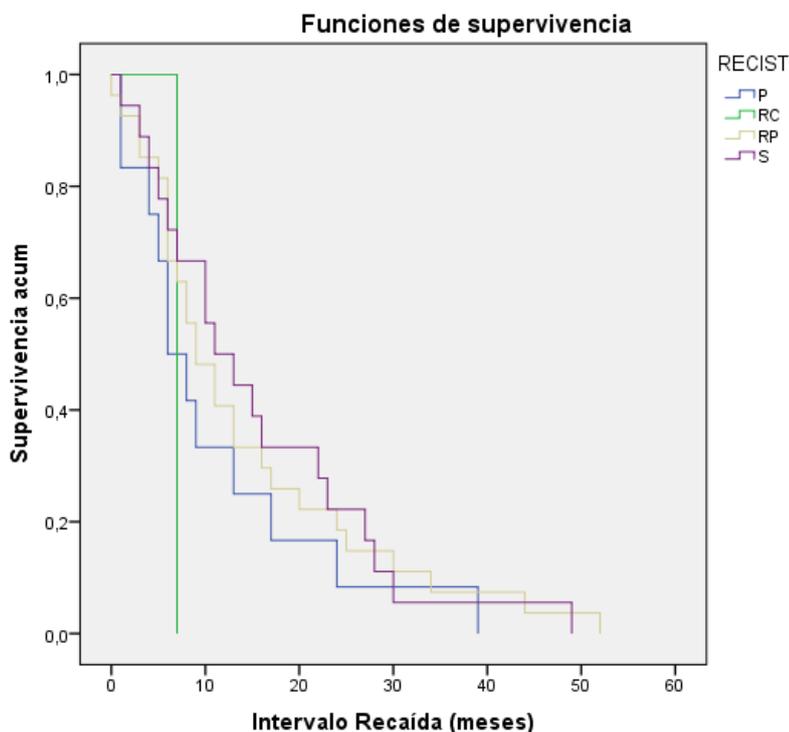


Figura 12. Kaplan-Meier del intervalo hasta la recaída en función del RECIST individualizado.

En cuanto al RECIST agrupado:

| RECIST agrupado | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|                 |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| 0               | 13,897     | 2,349        | 9,293           | 18,500          | 9,000      | ,893         | 7,250           | 10,750          |
| 1               | 13,931     | 2,231        | 9,559           | 18,303          | 10,000     | 2,691        | 4,726           | 15,274          |
| Global          | 13,914     | 1,605        | 10,768          | 17,060          | 9,000      | 1,428        | 6,201           | 11,799          |

Tabla 18. Medias y medianas del intervalo de recaída en función del RECIST agrupado.

Podemos ver que la media entre los pacientes respondedores (0) y los no respondedores (1) es muy similar: 13,897 meses de los primeros frente a 13,931 de los segundos ( $p=0,862$ ).

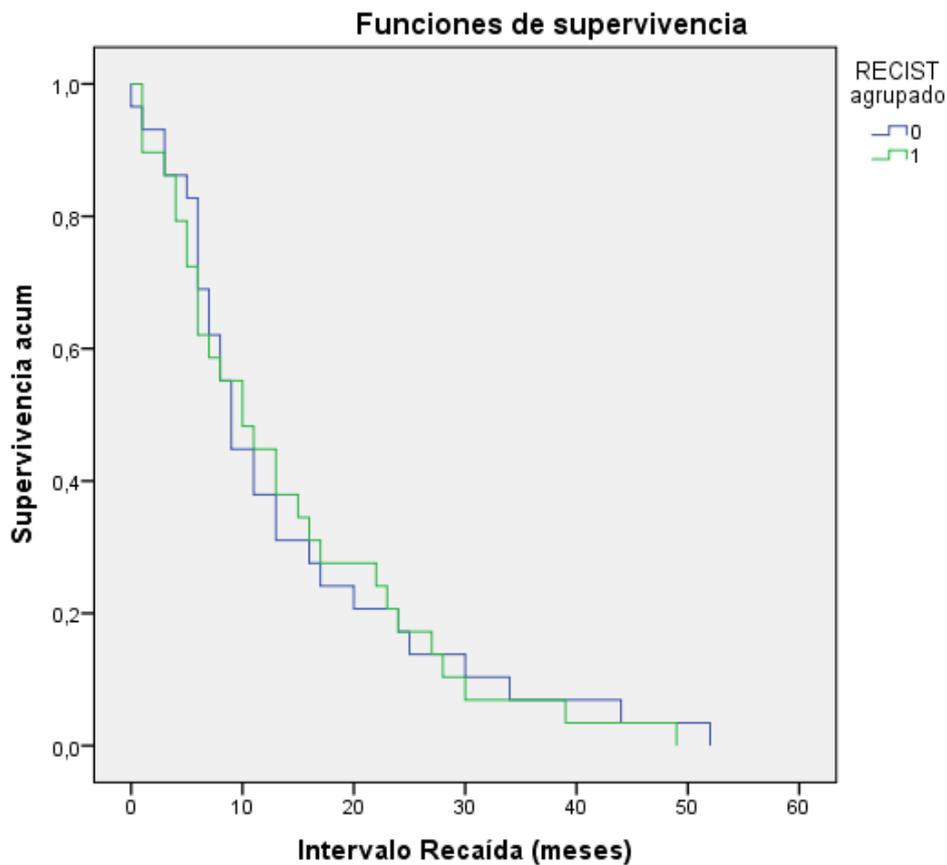


Figura 13. Kaplan-Meier del intervalo de recaída en función del RECIST agrupado.

Por último, se evaluó el intervalo de recaída en función de los bordes quirúrgicos:

| R0/R1  | Media      |              |                 |                 | Mediana    |              |                 |                 |
|--------|------------|--------------|-----------------|-----------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|
|        | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 | Estimación | Error típico | IC al 95%       |                 |
|        |            |              | Límite inferior | Límite superior |            |              | Límite inferior | Límite superior |
| R0     | 13,692     | 1,850        | 10,067          | 17,318          | 10,000     | 2,075        | 5,932           | 14,068          |
| R1     | 14,067     | 3,306        | 7,587           | 20,546          | 9,000      | 3,220        | 2,688           | 15,312          |
| Global | 13,796     | 1,604        | 10,652          | 16,941          | 9,000      | 1,575        | 5,914           | 12,086          |

Tabla 19. Medias y medianas del intervalo de recaída en función de los bordes quirúrgicos.

En este caso, se evidencia también muy poca variabilidad entre ambos grupos: los pacientes con bordes de resección libres de enfermedad presentaron un intervalo de recaída menor (13,692 meses) que los pacientes con bordes afectados (14,067 meses) ( $p=0,914$ ).

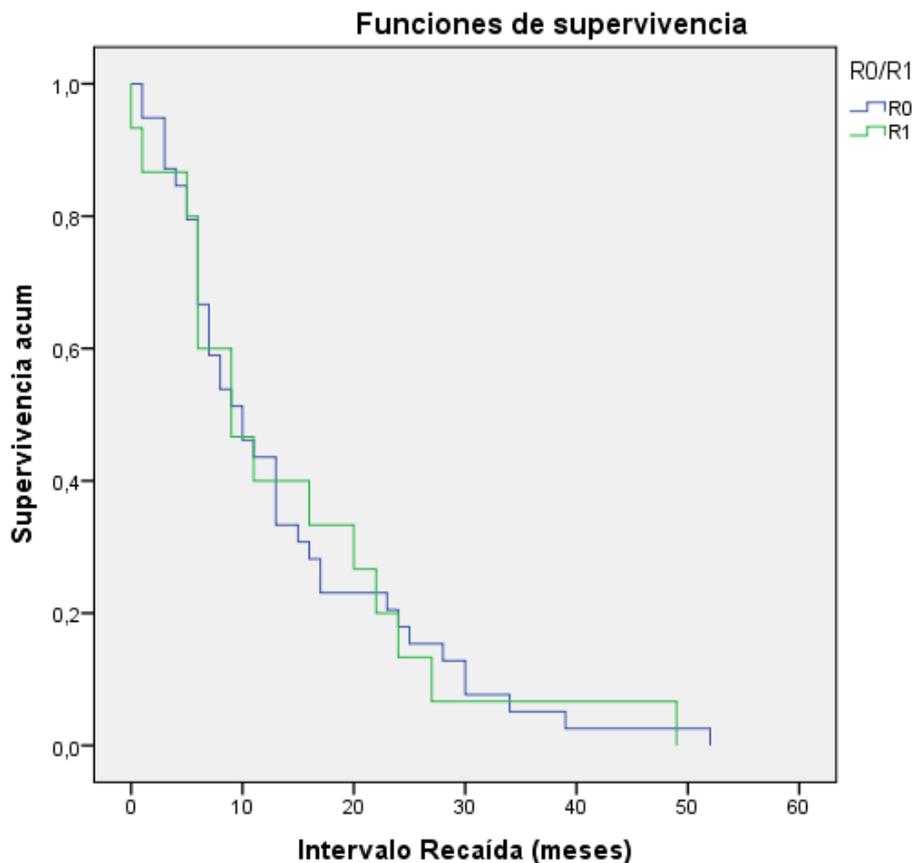


Figura 14. Kaplan-Meier del intervalo de recaída en función de los bordes de resección quirúrgicos.

## 10. DISCUSIÓN

En la actualidad, la quimioterapia neoadyuvante se considera la técnica de elección en el tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal consideradas irresecables.

Como veíamos, se trata de un procedimiento que ha demostrado sobradamente su eficacia en la mejora del pronóstico de esta enfermedad, al convertir las metástasis inicialmente consideradas irresecables en resecables.

Por el contrario, veíamos como su uso en las metástasis ya resecables permanece debatido, debido a los efectos negativos sobre la salud de los pacientes. En los estudios precedentes mencionados anteriormente, veíamos como el consenso general es que resulta temerario exponer a estos pacientes a los riesgos de la quimioterapia cuando podrían beneficiarse únicamente del tratamiento quirúrgico (*Wei Liu et al*).

En nuestro estudio, se analizaron 80 casos de pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y posteriormente fueron sometidos a la resección quirúrgica de la enfermedad hepática, con el fin de evaluar la influencia de este abordaje terapéutico sobre la supervivencia global de los pacientes. A la hora de incluir dichos pacientes en el estudio, no se tuvo en cuenta si la enfermedad previa era resecable o irresecable.

Los resultados obtenidos ponen en evidencia una clara influencia de la quimioterapia neoadyuvante sobre la supervivencia: sobre una supervivencia global media de 81,5 meses, se observó que la supervivencia era superior en aquellos pacientes que habían respondido a la quimioterapia frente a aquellos cuya enfermedad se había mantenido estable o había progresado: 95,041 meses de los respondedores frente a 60,384 de los no respondedores, aunque sin alcanzar valores estadísticamente significativos, probablemente por el limitado tamaño de la muestra o el corto seguimiento.

El otro gran parámetro en función del cual se analizó la supervivencia global de nuestros pacientes fue la presencia de enfermedad en los bordes de la pieza quirúrgica: se observó un claro aumento de la supervivencia de los pacientes con bordes R0 (91,996 meses de media) frente a la de los pacientes R1 (54,247 meses), aunque sin alcanzar valores estadísticamente significativos, probablemente por las mismas razones. Como hemos visto, se ha demostrado que la QTNA aumenta la tasa de resecabilidad R0 (*Chun-Hui Cui et al*). Esto se debe a la eficacia de la QTNA en la reducción de tamaño de las metástasis, lo que facilita la resección, y en la eliminación de enfermedad residual.

Por lo tanto, aunque en este trabajo no se hayan demostrado diferencias estadísticamente significativas, parece que la QTNA se trata de una técnica de utilidad en el tratamiento de las metástasis hepáticas, aumentando tanto la supervivencia global de los pacientes, como aumentando la resecabilidad de las metástasis, en especial la resecabilidad R0, lo que repercute de igual manera en la supervivencia.

Además, también se analizó la influencia de la QTNA en la probabilidad de recaída de la enfermedad hepática tras el tratamiento.

A la hora de abordar el riesgo de recidiva, hemos utilizado los Criterios de Fong previamente explicados; guiándonos por dicho *Score*, hemos podido comprobar la gran variabilidad de resultados que existe entre las diferentes puntuaciones, lo que se corresponde con los estudios citados anteriormente, que otorgaban poca sensibilidad a este tipo de predicciones del riesgo de recidiva (*Roberts et al*).

En este caso, se ha observado que la respuesta al tratamiento tiene poca influencia, tanto sobre la aparición de dicha recaída, como sobre el tiempo que tarda en aparecer (es decir, el periodo libre de enfermedad): sobre 58 recaídas ocurridas en nuestros pacientes, se vio que los respondedores a la quimioterapia tenían un intervalo medio de 13,897 meses hasta la aparición de la recaída, frente a los 13,931 de los no respondedores.

En cuanto a la relación de la reseabilidad con borde libre de la enfermedad metastásica con la tasa de recidiva, se ha visto poca variabilidad entre los pacientes R0 y los R1, al igual que sucedía con la respuesta al tratamiento quimioterápico.

El pequeño número de casos con respuesta radiológica completa y de respuesta patológica completa impide analizar la correlación entre la evaluación mediante TAC y respuesta patológica. Igualmente, el limitado número de pacientes no permite un análisis estratificando según respuesta a QTNA y estado del borde de resección.

## **11. CONCLUSIONES**

Las conclusiones a las que llegamos a partir de estos resultados fueron las siguientes:

- Se aprecia una tendencia a una mayor supervivencia postoperatoria entre los pacientes respondedores a la QTNA.
- Se aprecia una tendencia a una mayor supervivencia postoperatoria entre los pacientes con borde quirúrgico libre.
- No se aprecian diferencias en la recaída postoperatoria en función de la respuesta a la QTNA ni de la situación del borde quirúrgico.
- No se ha demostrado relación entre las categorías de la clasificación de Fong y la supervivencia postoperatoria.

## **12. AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento al Dr. Juan Carlos Rodríguez Sanjuán, director de mi Trabajo de Fin de Grado, por su constante ayuda, orientación y disponibilidad.

Al Dr. Federico Castillo Suescun, co-director de mi trabajo, y a la Dra. Cristina Magadán, por hacerme ver la Cirugía General con otros ojos.

A mi equipo, Sandra de la Roz y el Dr. Carlos Armiñanzas, por el “apoyo logístico” durante la realización de este trabajo.

Por último, a mi familia, mi máximo apoyo durante toda la Carrera.

### 13. REFERENCIAS

1. Mamazza J, Gordon PH. *The changing distribution of large intestinal cancer*. Dis Colon Rectum 1982; 25:558.
2. Macrae FA, Goldberg RM, Lipman TO, Savarese DMF. *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors* – UpToDate [Internet]. [Cited 2016 December 14]. Available from: [uptodates.scsalud.csinet.es](http://uptodates.scsalud.csinet.es).
3. Frucht H, Lucas AL, Goldberg RM, Raby BA, Savarese DMF. *Molecular genetics of colorrectal cáncer* – UpToDate [Internet]. [Cited 2017 January 8]. Available from: [uptodates.scsalud.csinet.es](http://uptodates.scsalud.csinet.es).
4. Axell L, Rutgeerts P, Grover S. *Clinical manifestations and diagnosis of familial adenomatous polyposis* – UpToDate [Internet]. [Cited 2017 January 8]. Available from: [uptodates.scsalud.csinet.es](http://uptodates.scsalud.csinet.es).
5. Grover S, Stoffel E, Lamont JT, Robson KM. *MUTYH-associated polyposis* – UpToDate [Internet]. [Cited 2017 January 8]. Available from: [uptodates.scsalud.csinet.es](http://uptodates.scsalud.csinet.es).
6. Ko Win A, Lindor NM, Lamont JT, Grover S. *Lynch síndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cáncer): Clinical manifestations and diagnosis* – UpToDate [Internet]. [Cited 2017 January 8]. Available from: [uptodates.scsalud.csinet.es](http://uptodates.scsalud.csinet.es).
7. Moy B, Jacobson BC, Tanabe KK, Goldberg RM, Savarese DMF. *Surveillance after colorrectal cancer resection* – UpToDate [Internet]. [Cited 2017 January 11]. Available from: [uptodates.scsalud.csinet.es](http://uptodates.scsalud.csinet.es).
8. Lin JH, Giovannucci E. *Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far?* J Natl Cancer Inst 2010; 102:1746.
9. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. *Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis?* Gastroenterology 2001; 121:542.
10. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, et al. *Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer?* Am J Gastroenterol 2011; 106:1911.
11. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, et al. *Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers*. JAMA Intern Med 2015; 175:767.
12. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. *Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies*. JAMA 2005; 294:2849.
13. Aune D, Chan DS, Lau R, et al. *Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies*. BMJ 2011; 343:d6617.
14. Shaikat A, Scouras N, Schünemann HJ. *Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials*. Am J Gastroenterol 2005; 100:390.
15. Aune D, Lau R, Chan DS, et al. *Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies*. Ann Oncol 2012; 23:37.
16. IARC. *Vitamin D and Cancer*. IARC Working Group Reports Vol.5, International Agency for Research on Cancer, Lyon. November 2008.
17. Chung M, Lee J, Terasawa T, et al. *Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force*. Ann Intern Med 2011; 155:827.
18. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, et al. *Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer*. J Clin Oncol 2014; 32:2430.

19. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. *Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women*. JAMA 2005; 293:86.
20. West NJ, Clark SK, Phillips RK, et al. *Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis*. Gut 2010; 59:918.
21. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. *Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials*. Lancet 2011; 377:31.
22. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. *Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials*. Lancet 2010; 376:1741.
23. Chan A, Feldman M, Grover S. *NSAIDs (including aspirin): Role in prevention of colorrectal cáncer*. En: uptodates.scsalud.csinet.es. Consultado el 17 Enero 2017.
24. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. *Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women*. N Engl J Med 2004; 350:991.
25. Rosenson RS, Freeman MW, Saperia GM. *Statins: posible noncardiovascular benefits*. En: uptodates.scsalud.csinet.es. Consultado el 17 Enero 2017.
26. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, et al. *Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Oncol 2013; 31:623.
27. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, Hawk NN, Dixon WT, Kitajima HD, Kang J, Small WC, Oshinski J, Votaw JR. *Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation*. Clin Colorectal Cancer 2016.
28. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. *Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer*. East Afr Med J 2008; 85:259.
29. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. *Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess*. Int J Colorectal Dis 2007; 22:15.
30. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. *Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer*. HPB (Oxford) 2004; 6:41.
31. Panwalker AP. *Unusual infections associated with colorectal cancer*. Rev Infect Dis 1988; 10:347.
32. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, et al. *Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice*. Gastroenterology 1997; 112:17.
33. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, et al. *Rates of new or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors: a population-based analysis*. Gastroenterology 2007; 132:96.
34. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. *Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial*. Lancet 2013; 381:1194.
35. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, et al. *Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial*. Lancet 2013; 381:1185.
36. Pullens HJ, van Leeuwen MS, Laheij RJ, et al. *CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield?* Dis Colon Rectum 2013; 56:593.
37. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. *Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis*. Radiology 2011; 259:393.
38. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. *ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer*. J Clin Oncol 2006; 24:5313.

39. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. *A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer*. PLoS One 2014; 9:e103910.
40. Sajid KM, Parveen R, Chaouachi K, et al. *Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers*. J Pak Med Assoc 2007; 57:595.
41. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 7th edition*. Springer, New York 2010. p.143.
42. Jessup JM, Goldberg RM, Aware EA, et al. *Colon and Rectum*. In: *AJCC Cancer Staging Manual, 8th, Amin MB*. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.264.
43. Nerad E, Lahaye MJ, Maas M, et al. *Diagnostic Accuracy of CT for Local Staging of Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis*. AJR Am J Roentgenol 2016; 207:984.
44. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. *Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis*. Ann Surg Oncol 2009; 16:327.
45. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJ. *Rectal cancer: incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging*. J Comput Assist Tomogr 2007; 31:569.
46. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. *Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: a systematic review of predictive parameters for malignancy*. Ann Surg Oncol 2013; 20:4022.
47. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. *Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer*. Gut 2006; 55:1007.
48. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. *Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum*. Dis Colon Rectum 2000; 43:759.
49. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. *Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer*. J Clin Oncol 2005; 23:8688.
50. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, et al. *Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal carcinoma revisited: updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial*. J Clin Oncol 2014; 32:1554.
51. Lo DS, Pollett A, Siu LL, et al. *Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer*. Cancer 2008; 112:50.
52. Lim SB, Yu CS, Jang SJ, et al. *Prognostic significance of lymphovascular invasion in sporadic colorectal cancer*. Dis Colon Rectum 2010; 53:377.
53. Cienfuegos JA, Martínez P, Baixauli J, et al. *Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer*. Ann Surg Oncol 2017; 24:1077.
54. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. *ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making*. Ann Oncol 2012; 23:2479.
55. Thirunavukarasu P, Sukumar S, Sathaiyah M, et al. *C-stage in colon cancer: implications of carcinoembryonic antigen biomarker in staging, prognosis, and management*. J Natl Cancer Inst 2011; 103:689.
56. Kim CG, Ahn JB, Jung M, et al. *Preoperative Serum Carcinoembryonic Antigen Level as a Prognostic Factor for Recurrence and Survival After Curative Resection Followed by Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colon Cancer*. Ann Surg Oncol 2017; 24:227.

57. Kohonen-Corish MR, Daniel JJ, Chan C, et al. *Low microsatellite instability is associated with poor prognosis in stage C colon cancer.* J Clin Oncol 2005; 23:2318.
58. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. *Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies.* Clin Cancer Res 2014; 20:5322.
59. Modest DP, Ricard I, Heinemann V, et al. *Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group.* Ann Oncol 2016; 27:1746.
60. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. *Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery.* JAMA Surg 2013; 148:747.
61. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. *The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records.* Br J Cancer 2006; 95:1321.
62. Chong CS, Huh JW, Oh BY, et al. *Operative Method for Transverse Colon Carcinoma: Transverse Colectomy Versus Extended Colectomy.* Dis Colon Rectum 2016; 59:630.
63. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, et al. *Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery.* J Natl Cancer Inst 2001; 93:583.
64. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, et al. *Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome.* Dis Colon Rectum 2004; 47:2055.
65. Cukier M, Smith AJ, Milot L, et al. *Neoadjuvant chemoradiotherapy and multivisceral resection for primary locally advanced adherent colon cancer: a single institution experience.* Eur J Surg Oncol 2012; 38:677.
66. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2016.* CA Cancer J Clin 2016; 66:7.
67. Sahani DV, Bajwa MA, Andrabi Y, et al. *Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma.* Ann Surg 2014; 259:861.
68. Nahas CS, Akhurst T, Yeung H, et al. *Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation.* Ann Surg Oncol 2008; 15:704.
69. Morris EJ, Forman D, Thomas JD, et al. *Surgical management and outcomes of colorectal cancer liver metastases.* Br J Surg 2010; 97:1110.
70. Hubbard JM, Alberts SR. *Treatment of Liver-Limited Metastasis Colorectal Cancer.* The Cancer Journal 2010; 16: 235-240.
71. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, et al. *Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone.* Clin Colorectal Cancer 2011; 10:178.
72. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. *Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure.* J Clin Oncol 2007; 25:4575.
73. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg 1999; 230:309.
74. Roberts KJ, White A, Cockbain A, et al. *Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases.* Br J Surg 2014; 101:856.
75. Berri RN, Abdalla EK. *Curable metastatic colorectal cancer: recommended paradigms.* Curr Oncol Rep 2009; 11:200.

76. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, et al. *Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement?* J Clin Oncol 2008; 26:3672.
77. Poston GJ, Adam R, Alberts S, et al. *OncoSurge: a strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol 2005; 23:7125.
78. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. *Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?* J Clin Oncol 2005; 23:8490.
79. Rodríguez Sanjuán JC, Rivera Herrero F, López López C, Martínez de Castro E, Herrera Noreña L, González Sánchez F, Cardenal Laine MA, Cardenal Carro J, Fernández Santiago R, Castillo Suescun F, Castillo Diego J, Arce Mateos J, Gómez Fleitas M. *Guía clínica de actuación frente a las metástasis hepáticas.* Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Julio 2012.
80. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne CH, Ychou M, Sobrero A, Adam R, Arvidsson D, Carrato A, Georgoulas V, Giuliante F, Glimelius B, Golling M, Gruenberger T, Tabernero J, Wasan H, Poston G. *Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group.* Eur J Cancer 2007; 43: 2037-2045.
81. Chun-Hui Cui, Shu-Xin Huang, Jia Qi, Hui-Juan Zhu, Zong-Hai Huang, Jin-Long Yu. *Neoadjuvant chemotherapy (NCT) plus targeted agents versus NCT alone in colorectal liver metastases patients: a systematic review and meta-analysis.* Oncotarget Vol. 6, No. 41 2015.
82. Chen-Chen Wang, Jin Li. *An update on chemotherapy of colorectal liver metastases.* World J Gastroenterol 2012 January 7; 18(1): 25-33
83. Coskun U, Buyukberber S, Yaman E, Uner A, Er O, Ozkan M, Dikilitas M, Oguz M, Yildiz R, B DY, Kaya AO, Benekli M. *Xelox (capecitabine plus oxaliplatin) as neoadjuvant chemotherapy of unresectable liver metastases in colorectal cancer patients.* Neoplasma. 2008;55(1):65-70.
84. Wei Liu, Jian-Guo Zhou, Yi Sun, Lei Zhang, Bao-Cai-Xing. *The role of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis.* Oncotarget, vol 7, No. 24 2016.
85. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A and Ychou M. *Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel.* Ann Oncol. 2009; 20:985-992.
86. Aloysius MM, Zaitoun AM, Beckingham IJ, Neal KR, Aithal GP, Bessell EM and Lobo DN. *The pathological response to neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX-4 for colorectal liver metastases: a comparative study.* Virchows Arch. 2007; 451:943-948.
87. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, Coussens LM, Gast CE, Geltzeiler CB, Hansen L, Kelley KA, Lopez CD, Rana SR, Ruhl R, Tsikitis L, Vaccaro GM, Wong MH, Mayo SC. *Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions.* Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2017;3:163–173.