



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

TÍTULO

PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y
DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER
COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION
HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD
SOCIAL MEXICANA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
CIRUGÍA ONCOLÓGICA (ADULTOS)

PRESENTA:
DR. MICHEL HERNÁNDEZ VALADEZ

ASEOSOR PRINCIPAL:
DR. MARCOS GUTIÉRREZ DE LA BARRERA

CIUDAD DE MEXICO, 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PÁGINA DE FIRMAS

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA

MNF Cirujano Oncólogo, Exjefe de la División de Investigación
UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Asesor e Investigador Responsable

DRA. MARIA TERESA DE JESUS CERVANTES DIAZ

Encargado de la Dirección de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. MICHEL HERNANDEZ VALADEZ

Médico residente de tercer año de la especialidad en Cirugía Oncológica (Adultos)
UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI
Tesisista



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**,
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Miércoles, 14 de junio de 2023**

Doctor (a) Marcos Gutiérrez de la Barrera

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2023-3602-032

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DEDICATORIA

Para ti Regina, eres el motor y la luz de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Rosalba y Miguel Ángel, por darme la vida, y por todos sus sacrificios, me debo a ustedes; a mi hermana Andrea, porque nunca soltaste mi mano cuando solo había oscuridad; a mi esposa Rocío, por su apoyo y amor incondicional a lo largo de todo este camino; a mis maestros, que me han compartido su sabiduría y me han inspirado a llegar hasta aquí y finalmente a todos aquellos pacientes que han tocado mi vida y me han hecho quien soy hoy.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	9
MARCO TEORICO.....	12
1. Cáncer colorrectal metastásico a hígado.....	12
1.1. Epidemiología.....	12
1.2. Caracterización y evaluación de las metástasis hepáticas.	12
1.2.1. Ultrasonido.	12
1.2.2. Tomografía computarizada.....	12
1.2.3. Resonancia magnética.....	13
1.2.4. PET-CT.	13
1.3. Tratamiento.....	13
1.3.1. Consideraciones generales para la resección hepática.	13
1.3.2. Criterios de resecabilidad.	16
1.3.3. Enfermedad metacrónica.....	16
1.3.4. Enfermedad sincrónica.....	19
1.4. Morbilidad y mortalidad quirúrgicas.	20
1.4.1. Experiencia mundial.....	20
1.4.2. Cirugía de repetición.....	23
1.5. Desenlaces oncológicos de la resección hepática.....	23
1.5.1. Sobrevida global.....	23
1.5.2. Sobrevida libre de recurrencia.	23
1.5.3. Patrón de recurrencia.	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	27
HIPÓTESIS.....	27
Objetivo general	28
Objetivos específicos	28
METODOLOGÍA.....	29
Universo del estudio.....	29
Lugar donde se desarrolla el estudio	29
Diseño del estudio.	29
Procedimientos	29
Descripción general del estudio.....	29
Criterios de selección.....	29
Criterios de inclusión.....	29
Criterios de exclusión	29
Criterios de eliminación	29
RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	30
Recursos humanos	30
Recursos materiales	30
Recursos financieros.....	30

Infraestructura	30
Factibilidad.....	30
Selección y tamaño de la muestra.....	31
Análisis estadístico.....	31
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	32
Ética y normativa vigente.....	32
Confidencialidad y resguardo de información	33
Declaración de no conflicto de intereses.....	33
Derechos de autoría y coautoría	34
VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.....	35
Definición operacional de variables	35
RESULTADOS.....	40
Características de los pacientes.....	40
Características de los tumores primarios.....	41
Características de las metástasis hepáticas.....	43
Resultados de las intervenciones quirúrgicas.....	45
Características de los especímenes resecados.....	48
Terapia adyuvante y neoadyuvante administrada.....	49
Patrones de recurrencia.....	50
Resultados oncológicos.....	51
Sobrevida global.....	51
Sobrevida libre de enfermedad.....	56
DISCUSION.....	58
CONCLUSIÓN.....	60
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	61
ANEXOS.....	67
Anexo 1. Cédula de recolección de datos.....	67
Anexo 2. Aviso de privacidad.....	68
Anexo 3. Carta de confidencialidad para investigadores y/o coinvestigadores.....	70
Anexo 4. Carta de compromiso de confidencialidad desempeñando funciones como revisor de expedientes clínicos.....	71
Anexo 5. Cronograma de actividades.....	72

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ALPPS	Hepatectomía secuencial asociando partición y ligadura portal
CRC	Cáncer colorrectal
CRS	Clinical Risk Score o criterios de Fong
DFI	Intervalo libre de enfermedad
DFS	Sobrevida libre de enfermedad
EGFR	Receptor del factor de crecimiento epidérmico
FLR	Remanente hepático futuro
FOLFIRI	Ácido fólico/leucovorin (FOL), 5-FU (F), Irinotecan (IRI)
FOLFIRINOX	Ácido fólico/leucovorin (FOL), 5-FU (F), Irinotecan (IRIN), Oxaliplatino (OX) con 5-FU en bolo y dosis más altas de irinotecan que FOLFOXIRI
FOLFOX	Ácido fólico/leucovorin (FOL), 5-FU (F), Oxaliplatino (OX)
FOLFOXIRI	Ácido fólico/leucovorin (FOL), 5-FU (F), Oxaliplatino (OX), Irinotecan (IRI)
KRAS	Oncogén que promueve la proliferación, migración, transformación y supervivencia celular
MH	Metástasis hepáticas
NRAS	Enzima de la familia RAS, implicada en la tumorigenesis del cáncer colorrectal.
MWA	Ablación por microondas
ORR	Tasa de respuesta objetiva
OS	Sobrevida global
PFS	Sobrevida libre de progresión
PVE	Embolización portal
R0	Resección con márgenes negativos
R1	Resección con márgenes microscópicos positivos
RAS	Familia de oncogenes implicados en la tumorigenesis del cáncer colorrectal.
RASwt	RAS wild-type, nativo o no mutante
RFA	Ablación por radiofrecuencia
RFS	Sobrevida libre de recurrencia
TBS	Tumor Burden Score o puntaje de carga tumoral hepática
QT	Quimioterapia
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial

ÍNDICE DE CUADROS Y FIGURAS

Índice de tablas		
Tabla 1	Operacionalización de las variables	35
Tabla 2	Características de los pacientes	41
Tabla 3.1	Características del tumor primario	42
Tabla 3.2	Tratamiento del tumor primario	43
Tabla 4	Características de las metástasis	44
Tabla 5.1	Características de la cirugía	45
Tabla 5.2	Resultados a corto plazo por cirujano	46
Tabla 5.3	ANOVA para resultados a corto plazo por cirujano	46
Tabla 5.4	Resumen de resultados a corto plazo	47
Tabla 5.5	Características de la metastasectomía hepática	48
Tabla 6	Características patológicas	48
Tabla 7.1	Terapia neoadyuvante	49
Tabla 7.2	Terapia adyuvante postquirúrgica	50
Tabla 8	Patrón de recurrencia	51
Tabla 9.1	Sobrevida global por intervención	52
Tabla 9.2	Sobrevida global por margen quirúrgico	52
Tabla 9.3	Variables y sobrevida – Análisis uni- y multivariado	55
Tabla 9.4	Sobrevida libre de recurrencia	56
Tabla 9.5	Variables y recurrencia – Análisis uni- y multivariado	57

Índice de figuras		
Figura 1	Población de estudio	40
Figura 2	Sobrevida global	51
Figura 3	OS por intervención	52
Figura 4	OS por margen quirúrgico	52
Figura 5	OS por sitio primario	53
Figura 6	OS por presentación	53
Figura 7	OS por QT	53
Figura 8	OS por etapa T	54
Figura 9	OS por morbilidad	54
Figura 10	OS por etapa N	54
Figura 11	Sobrevida libre de recurrencia	56
Figura 12	RFS por margen	57
Figura 13	RFS por intervención	57

RESUMEN

1. **INTRODUCCIÓN:** El tratamiento de elección para la enfermedad metastásica del cáncer colorrectal es la resección. La indicación del procedimiento la basamos en evidencia generada en otros ambientes clínicos. Hay poca información de los resultados en nuestro medio clínico con el enfoque a esta enfermedad y este grupo de procedimientos, por lo que revisarlos periódicamente en cada centro brinda elementos que posibilitan la evolución positiva de dichos elementos.

2. **OBJETIVO:** Determinar cuáles son el patrón de recurrencia, resultados operatorios y desenlaces oncológicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a una resección hepática en un hospital de referencia de la seguridad social mexicana entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020.

3. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron 108 pacientes con cáncer colorrectal y presunción de metástasis hepáticas operados con intención curativa en la UMAE, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020.

4. **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** Se describieron las características demográficas, clínico-patológicas y resultados a corto plazo y mediano plazo de los pacientes estudiados. Se calcularon curvas de supervivencia global y libre de recurrencia y se realizaron análisis univariados para los diversos factores pronóstico comúnmente aceptados mediante pruebas de log rank, y para aquellos que resultaron con significancia estadística, se realizó un análisis multivariado mediante prueba de Cox.

5. RESULTADOS: De los 108 casos llevados a cirugía, se pudo resear la enfermedad hepática en 72 casos, 39 de manera sincrónica con el tumor primario y 33 de manera aislada, con una tasa de R0 de 39.06% y R1 de 10.93%. El tiempo quirúrgico promedio fue de 260 minutos, sangrado de 500 mL, estancia hospitalaria 9 días, metástasis de 4.8 cm, morbilidad de 41.43%, reoperación de 24.29%, mortalidad de 13.89%, requerimiento transfusional de 32.14%, con 50% de persistencias, recurrencias intrahepáticas de 18.75%, extrahepáticas de 28.13% y mixtas de 21.88%; sobrevida global de 39 meses, con una sobrevida libre de recurrencia a 3 años de 28%. Las diferencias entre cirujanos para resultados a corto plazo de morbilidad, reoperación y mortalidad fueron significativas. El sitio de origen del tumor primario, la morbilidad, QT adyuvante y etapa N fueron significativos para sobrevida global en el análisis multivariado. El cirujano y la morbilidad fueron significativos para recurrencia en el análisis univariado, perdiendo su significancia en el análisis multivariado.

6. CONCLUSIONES: Las condiciones del entorno clínico donde se llevan a cabo procedimientos de gran impacto, como las metastasectomías hepáticas, en efecto ejercen una influencia multifactorial en los resultados obtenidos. La tasa de mortalidad, re-operación y R0 reportadas en el presente estudio dejan entrever que hace falta un equipo conformado y dedicado exclusivamente a los procedimientos resectivos de hígado, si hemos de mejorar nuestros resultados.



DATOS DE LA TESIS

1. Datos del Alumno/Autor	
Apellido Paterno	Hernández
Apellido Materno	Valadez
Nombre (s)	Michel
Teléfono	33-1603-3527
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad	Facultad de Medicina UNAM
Carrera/Especialidad	Cirugía Oncológica (Adultos)
No. de Cuenta	521227207
Correo Electrónico	mikevlz@hotmail.com
2. Datos del asesor	
Asesor Principal	Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera MNF Especialista en Cirugía General y Cirugía Oncológica. Unidad de Investigación. UMAE Hospital de Oncología: CMN Siglo XXI. Av. Cuauhtémoc No. 330 Col. Doctores CP 06720 Matricula: 11109254 / Teléfono: 55-5436-9231 Correo electrónico: marcosgubtesres@gmail.com
3. Datos de la tesis	
Título	PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA
No. de páginas	72 páginas
Año	2023
NÚMERO DE REGISTRO	R-2023-3602-032

MARCO TEORICO

1. Cáncer colorrectal metastásico a hígado.

1.1. Epidemiología.

El cáncer colorrectal (CRC) es el tercero más común a nivel mundial, con un riesgo vital de padecerlo del 5% y una edad media de presentación de 61 años. En México, la proporción de pacientes atendidos en un hospital oncológico de concentración, con diagnóstico de cáncer colorrectal es del 6.2%, que en 2013 correspondió a 4,613 pacientes. (1)

Los sitios más frecuentes de metástasis son el hígado, pulmón, ganglios no regionales y peritoneo. (2) La incidencia contemporánea en centros europeos de metástasis hepáticas (MH) sincrónicas oscila entre el 13 – 17% y la tasa de MH metacrónicas va del 7 – 15%, las cuales ocurren en los primeros 3 años de seguimiento en un 97.5%. (3) El CRC metastásico sin tratamiento confiere una sobrevida global (OS) media de 6 a 12 meses, siendo menor del 5% a 5 años. (4–6) Para estos pacientes la resección quirúrgica constituye el único tratamiento curativo. (3,7,8)

1.2. Caracterización y evaluación de las metástasis hepáticas.

Conocer el tamaño, localización y relación con elementos vasculares de las MH es esencial para la planificación del tratamiento y evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia. (3,9)

1.2.1. Ultrasonido.

Tiene una sensibilidad para detectar MH del 64%, cuando se utiliza contraste esta incrementa al 80-90%, equiparable a la tomografía contrastada, sin embargo, no aporta toda la información requerida para la planeación quirúrgica. El ultrasonido intraoperatorio puede detectar nuevas lesiones en 16% de los casos y cambiar la decisión terapéutica en 9%, resultando particularmente útil para las lesiones que desaparecen con la neoadyuvancia. (10,11)

1.2.2. Tomografía computarizada.

Es la modalidad diagnóstica de elección para las metástasis hepáticas y extrahepáticas. Las reconstrucciones multiplanares permiten delinear el tumor y establecer su relación con las estructuras vasculares y localizarlas en los segmentos hepáticos. Las MH aparecen como lesiones hipovasculares, y en fase portal la tasa de detección es del 85% con un valor predictivo positivo de 96% para lesiones >10 mm. (11,12)

1.2.3. Resonancia magnética.

Útil para lesiones <10 mm, las cuales presentan reforzamiento arterial periférico, con atenuación en fases portales y de lavado. Las MH exhiben una restricción en la secuencia de difusión. El uso de contraste específico para hepatocitos permite detectar lesiones que desaparecen tras la neoadyuvancia, que pueden imitar una respuesta completa. (12,13)

1.2.4. PET-CT.

No se recomienda su uso de manera rutinaria. Es altamente sensible y preciso para lesiones >10 mm, aunque puede no detectar lesiones pequeñas y las de histología mucinosa. Su papel en la detección de metástasis extrahepáticas puede evitar un tercio de las metastasectomías no terapéuticas en casos de duda diagnóstica. (14)

1.3. Tratamiento.

El tratamiento depende de la presentación de las metástasis hepáticas, si estas son sincrónicas o metacrónicas. La resección es la finalidad del tratamiento, el cual puede ir encaminado a la reducción tumoral con quimioterapia, optimización del futuro remanente hepático por medio de la embolización portal, la hepatectomía secuencial asociando partición y ligadura portal (ALPPS), o la combinación de resección con técnicas ablativas. La resección puede llevarse a cabo de manera abierta o laparoscópica; de manera simultánea, antes, o después de la resección del tumor primario. (3)

1.3.1. Consideraciones generales para la resección hepática.

1.3.1.1. Confirmación histológica.

La biopsia de las lesiones hepáticas no se recomienda, ya que la tasa de resección de lesiones benignas es <2%, y se asocia a diseminación tumoral del tracto de la aguja en hasta 19% y a una menor tasa de supervivencia. (15)

1.3.1.2. Extensión.

No existe un beneficio oncológico para las resecciones anatómicas contra las no anatómicas. Los márgenes microscópicos (R1) comprometen el control local, sin embargo, no impactan en la OS frente a los márgenes negativos (R0), por lo que un margen estrecho anticipado condicionado por estructuras críticas que no pueden ser sacrificadas, no contraindica la resección. (16,17)

1.3.1.3. Enfermedad extrahepática.

La enfermedad ganglionar retroperitoneal o celiaca es una contraindicación absoluta para la cirugía con intención curativa. La afección ganglionar hepato-duodenal disminuye la sobrevida a 5 años, mas no contraindica la cirugía. (18) La enfermedad pulmonar actualmente no constituye una contraindicación per-se para la resección, ya que no impacta en la sobrevida, aunque pudiese aportar información respecto al comportamiento biológico de la enfermedad con base en su respuesta al tratamiento. (3) La enfermedad peritoneal sigue las pautas para efectuar una peritonectomía en combinación con quimioterapia intraperitoneal, aunque el beneficio de esta última ha sido recientemente cuestionado. (19,20)

1.3.1.4. Cirugía laparoscópica y asistida por robot.

En términos generales, son alternativas equiparables a la cirugía abierta, con ventajas en menor pérdida sanguínea, dolor postoperatorio y estancia hospitalaria a expensas de un mayor costo. (21)

1.3.1.5. Volumen y función hepática.

Debido a la mortalidad del 80% asociada a la falla hepática post-resección, se debe preservar un mínimo de 25% de parénquima hepático sano, aunque la volumetría pura puede no correlacionar con la función hepática, particularmente en casos coexistentes con esteatosis, daño hepático asociado a quimioterapia (QT), o posterior a una embolización portal o cirugía de ALPPS. En estos casos la centellografía hepatobiliar ha demostrado ser de gran utilidad para establecer el riesgo de presentar falla hepática con mayor precisión que la volumetría sola. (3)

1.3.1.6. Quimioterapia de conversión y las metástasis que desaparecen.

Las tasas de respuesta ascienden al 64%, con tasas de conversión de enfermedad inicialmente irresecable del 22%.(22) Paradójicamente se ha documentado la desaparición radiológica de algunas MH en hasta 37%, sin embargo, estas se logran encontrar en la laparotomía en 65% de los casos. En el 35% restante que no se encuentran y no se resecan en la laparotomía, el 80% tienen una “recurrencia in-situ”. (23) Además, existe discordancia entre la respuesta clínica completa y la respuesta patológica, ya que hasta el 4% de las respuestas patológicas persisten con representación imagenológica. En general, el objetivo es la resección de toda la enfermedad encontrada durante la cirugía, mediante inspección, palpación o ultrasonografía intraoperatoria. (24) Para las lesiones indetectables, la resección territorial delimitada por referencias anatómicas es una opción.

El marcaje con fiduciales se ha empleado con cierto éxito, pero también con ciertas complicaciones específicas asociadas, como hematomas, migración de los marcajes y siembra tumoral del tracto de la aguja. (25) En ausencia de las alternativas expuestas, se puede optar por la vigilancia, con posterior tratamiento de las recurrencias. El uso de la ablación estero-táctica guiada por imagen podría ser una alternativa a futuro en estos casos. (3)

1.3.1.7. Embolización portal.

Se utiliza para hipertrofiar el futuro remanente hepático (FLR) en casos inicialmente irresecables, con una tasa de complicaciones mayores del 0.4% y mortalidad del 0.1%, no obstante, el fracaso para proceder a resección curativa asciende casi al 20%, en su mayoría por progresión de la enfermedad, o por hipertrofia insuficiente del remanente hepático. (26,27)

1.3.1.8. Hepatectomía en dos tiempos y ALPPS.

El racional de llevar a cabo resecciones secuenciales consiste en permitir la hipertrofia de los segmentos remanentes y así resecar la enfermedad inicialmente irresecable. En la resección secuencial, no se otorga QT entre ambos procedimientos, en la resección diferida se otorga QT entre ambas resecciones. Se prefiere la resección secuencial si hay más de tres lesiones hepáticas, un tumor primario de recto que requiera neoadyuvancia y en casos de pacientes que no toleren las resecciones simultáneas. (28) La técnica de ALPPS asocia ligadura portal y transección del parénquima en un primer tiempo y 8 días después en un segundo tiempo se resecan los segmentos enfermos. Durante este tiempo se produce hipertrofia de los segmentos no ligados. Ambas técnicas ostentan una mortalidad a 90 días elevada de 7%, con tasas más favorables de resecabilidad para ALPPS. (29) A pesar de estos resultados, la técnica de ALPPS se sigue considerando un tratamiento experimental, que se reserva para casos con alto riesgo de progresión tumoral que no puedan llevarse a embolización portal (PVE), o en casos en los que la PVE no logra una hipertrofia suficiente del remanente hepático. (3)

1.3.1.9. Técnicas ablativas.

Estas se reservan para lesiones profundas y <3 cm para minimizar la pérdida de parénquima. La ablación por radiofrecuencia (RFA) genera coagulación tisular por calor, con un beneficio frente a la QT sola, y con resultados contradictorios frente a la resección quirúrgica, con la evidencia disponible favoreciendo a la cirugía. (30)

La ablación por microondas (MWA) produce destrucción tisular secundaria al calor generado por microondas. La poca evidencia disponible sugiere que es equivalente a la RFA en términos de OS y supervivencia libre de enfermedad (DFS) a 3 años, con una serie de casos que favorece la MWA en términos de control local. Su perfil de acción permite utilizarse en lesiones adyacentes a vasos sanguíneos, sin embargo, se han documentado más complicaciones en lesiones peribiliares. (31,32) En vista de esto, más que competir una modalidad con la otra, parecen tener un papel complementario en el tratamiento de las MH de pequeño volumen consideradas irresecables por su localización.

1.3.2. Criterios de resecabilidad.

La enfermedad debe ser resecable con márgenes negativos y permitir la preservación de al menos dos segmentos contiguos con irrigación arterial, drenaje venoso y biliar intactos. El volumen mínimo del FLR dependerá de la función del hígado; 20% para un hígado normal y >30% en presencia de fibrosis. (33) Existen técnicas que permiten incrementar la resecabilidad de la enfermedad como la QT de conversión, la PVE, la cirugía de ALPPS y la ablación de lesiones pequeñas y profundas. (28)

La definición de resecabilidad depende no solamente de la factibilidad técnica, sino de lo que se consideraría sensato oncológicamente. Escalas de riesgo como la de Fong se utilizan en la selección del paciente. Los pacientes con un CRS (Clinical Risk Score) ≤ 2 , tienen un pronóstico favorable y la cirugía es sin lugar a duda una alternativa razonable para dichos pacientes. Los pacientes con 3 o 4 puntos tienen un pronóstico más reservado y aquellos con 5 puntos muy mal pronóstico y en quienes la resección es altamente cuestionable. (5)

1.3.3. Enfermedad metacrónica.

Para las MH metacrónicas, se pueden clasificar a los pacientes en 3 grupos:

- 1) enfermedad inequívocamente irresecable,
- 2) enfermedad inicialmente resecable y
- 3) enfermedad inicialmente irresecable con potencial de conversión con quimioterapia.

1.3.3.1. Enfermedad inequívocamente irresecable.

El tratamiento es sistémico y dependerá de las características del paciente y síntomas asociados, pudiendo 3 subgrupos:

- A) Buen estado funcional, con síntomas relacionados a la carga tumoral: el objetivo es la reducción tumoral y el control de síntomas.
- B) Buen estado funcional sin síntomas por tumor: el objetivo es el control de la enfermedad, prolongar la OS y preservar la calidad de vida.

C) Mal estado funcional: los mejores cuidados de soporte son la opción más apropiada, dado que el tratamiento activo no será bien tolerado. (3)

Los estándares internacionales contemplan bloqueo anti-EGFR o anti-VEGF acoplado a un doblete basado en fluoropirimidinas y oxaliplatino o Irinotecan (FOLFOX/XELOX/FOLFIRI). El triplete con FOLFOXIRI se asocia con un incremento del 25% en la sobrevida media a costa de mayor toxicidad. Los agentes biológicos que utilizar dependerán del estado mutacional de RAS, lateralidad del primario y características del paciente. (34)

El estudio CELIM no encontró diferencia en la eficacia entre FOLFOX + cetuximab vs FOLFIRI + cetuximab. (35) También se ha comparado FOLFOXIRI con y sin panitumumab, con entusiasmo inicial por las mayores tasas de respuesta con el bloqueo de EGFR, sin embargo, el estudio TRIPLETE demostró que la intensificación del régimen basal con panitumumab aumenta la toxicidad gastrointestinal, sin aumentar las tasas de R0, PFS y OS. (36) El bloqueo con cetuximab solo es menos efectivo que el tratamiento combinado con QT, demostrado en el estudio BOND. (37) Las mutaciones en KRAS y NRAS presentan resistencia al bloqueo de EGFR, así como los tumores primarios de lado derecho aun con RAS wild-type (RAS-wt). (38)

El bevacizumab mejora la tasa de respuesta objetiva (ORR), sobrevida libre de progresión (PFS) y OS en combinación con irinotecan y la PFS con oxaliplatino, independientemente del estado de RAS. Su efectividad con triplete vs doblete fue demostrada en los estudios OLIVIA y TRIBE con mejor PFS, ORR y R0 para FOLFOXIRI + bevacizumab. (39,40)

La evidencia para tumores RAS-wt es inconcluyente para el bloqueo EGFR contra el uso de anti-angiogénicos. El estudio FIRE-3 (FOLFIRI + cetuximab vs FOLFIRI + bevacizumab) y el PEAK (FOLFOX + panitumumab vs FOLFOX + bevacizumab) demostraron superioridad para el bloqueo EGFR, sin embargo, el CALGB 80405 no encontró dicha diferencia. (41–43)

La combinación de bloqueo EGFR y anti-angiogénico fue evaluada en el estudio PACCE, con toxicidades prohibitivas, las cuales no fueron confirmadas en el CAIRO 2, sin embargo, las pautas actuales evitan la combinación de ambos agentes. (3,44,45)

1.3.3.2. Enfermedad inicialmente resecable.

La terapia sistémica puede administrarse en modalidad adyuvante o neoadyuvante.

Quimioterapia neoadyuvante.

El estudio EORTC 40983 demostró un incremento del 8% en la PFS a 3 años, pero sin diferencia en OS a favor del grupo con QT perioperatoria, a costa de más complicaciones (25% vs 16%). (46) El estudio EPOC demostró que el empleo de cetuximab perioperatorio confiere una reducción en la DFS de 20 a 14.5 meses, por lo que el bloqueo de EGFR no se recomienda en pacientes inicialmente resecables. (47) El uso de bevacizumab perioperatorio o neoadyuvante no ha sido investigado. La decisión de recibir QT neoadyuvante se basa no solo en la resecabilidad de la enfermedad hepática, sino también se toma en cuenta la presencia de factores pronóstico que determinan el desenlace oncológico. Los criterios de Fong incluyen primario con N positivo, intervalo libre de enfermedad (DFI) <12 meses, >1 lesión hepática, >5 cm de diámetro en la lesión hepática, ACE > 200 ng/mL. (5) Los pacientes con ≤ 2 criterios tienen un mejor desenlace por lo que se recomienda la cirugía inicial, y aquellos con ≥ 3 criterios, se beneficiarán más de la QT neoadyuvante. (48)

Quimioterapia adyuvante.

No existe evidencia nivel I para esta práctica, sin embargo, Portier et al encontraron un beneficio en la DFS a 5 años de 33% vs 26% a favor de la QT adyuvante vs cirugía sola. Se encontró un beneficio en la OS a 3 años en pacientes con un riesgo alto por criterios de Fong (≥ 3), no así en los pacientes de bajo riesgo (≤ 2), por lo que se recomienda establecer su categoría de riesgo para guiar su administración. (5,49) El esquema que otorga mayor DFS es FOLFOX (vs FOLFIRI vs 5FU). Como consideración teórica, la QT adyuvante permite su administración posterior a la cirugía, evitando las complicaciones quirúrgicas asociadas cuando se administra en modalidad neoadyuvante. (3)

1.3.3.3. Enfermedad inicialmente irresecable con potencial de conversión.

El papel de la QT para reducción tumoral está bien establecido, con tasas de respuesta objetiva del 65%, y una tasa de conversión de 22% a enfermedad resecable con intención curativa. (3) Para los pacientes resecaos la sobrevida media fue 45 meses, con un 19% de supervivientes libres de recurrencia. Los dobletes FOLFOX y FOLFIRI tienen tasas de respuesta similares y de resecciones con márgenes negativos.

El triplete con FOLFOXIRI o FOLFIRINOX se asocia con mejores tasas de respuesta, PFS, OS y mayores tasas de resección, a expensas de mayor toxicidad. (50) El bloqueo EGFR en pacientes con RAS-wt mejora la tasa de conversión y R0 en combinación con dobles o tripletes, evidenciados en los estudios CELIM y VOLFI. (35,51) La terapia anti-angiogénica mejora la tasa de resecciones, R0 y PFS en combinación con doblete o triplete, evidenciados por Wong et al y en el estudio OLIVIA. (33,40) Las consideraciones para la selección de un agente anti-angiogénico o anti-EGFR son las mismas comentadas en la enfermedad irresecable, basándose en la lateralidad del primario y el estado de RAS. La respuesta radiológica y la resecabilidad deben ser evaluadas cada 2 meses y la duración no debe rebasar los 4 ciclos, ya que las complicaciones quirúrgicas aumentan después del 6o ciclo, sin incrementar la tasa de resecabilidad, lo cual evita el sobretratamiento y el problema planteado por las MH que desaparecen. (18,52) El beneficio derivado de la quimioterapia adyuvante posterior a la resección completa de las MH que han recibido neoadyuvancia aún es incierto. (3)

1.3.4. Enfermedad sincrónica.

La definición de sincronidad ha variado a lo largo del tiempo. El grupo de consenso EGOSLIM propone englobar solo a la enfermedad hepática diagnosticada al momento del diagnóstico del primario, reservando los términos enfermedad metacrónica temprana, para las lesiones identificadas dentro de los primeros 12 meses del diagnóstico o tratamiento del primario, y enfermedad metacrónica tardía para aquella diagnosticada a >12 meses del mismo. (53)

1.3.4.1. *Resección simultánea del hígado y del tumor primario.*

Para las resecciones mayores, definidas como ≥ 3 segmentos hepáticos, la morbilidad y mortalidad aumenta en orden de 2-3 veces respecto a la resección secuencial, por lo que sólo se recomienda si se resecarán menos de 3 segmentos. (53)

En el estudio METASYNC se observó que la tasa de complicaciones no difiere significativamente entre la cirugía simultánea frente al abordaje por etapas, con una fuerte tendencia a favorecer la resección simultánea en OS y DFS en casos con tumor primario en colon derecho sin importar la carga tumoral hepática o cuando esta es menor de dos tumores en hígado si el primario se encuentra en colon izquierdo o recto. (28,54)

1.3.4.2. Resección secuencial: hígado-primero o primario-primero.

La elección del orden de tratamiento depende en su mayoría de la sintomatología ocasionada por el sitio de enfermedad. Se prefiere la resección secuencial si hay más de tres lesiones hepáticas o en el caso de los primarios de recto, debido a la ventana de 3 meses que otorga la duración del tratamiento neoadyuvante del primario, en los que se privilegia la resección hepática. (3) Otro escenario es aquel en el que las lesiones hepáticas amenazan con convertirse en irresecables si no se aprovecha la ventana de oportunidad dada por la reducción tumoral de la neoadyuvancia. (53) El estudio COSMIC evaluó los tres abordajes y concluyó que no hay diferencias en resultados oncológicos entre la resección simultánea, primario-primero o hígado-primero, siendo este último grupo el que menos logra completar todo el tratamiento multimodal por progresión de la enfermedad. (55)

1.4. Morbilidad y mortalidad quirúrgicas.

La cirugía hepática ha visto una reducción en la mortalidad y morbilidad con las nuevas técnicas quirúrgicas y manejo perioperatorio, actualmente oscilan el 1% y 30%, respectivamente. (4,5,56) Como se describió antes, la morbilidad aumenta en función de la cantidad de parénquima resecada con una división clara entre hepatectomías menores y mayores, definidas como la resección de 3 o más segmentos y en función del puntaje de carga tumoral (Tumor Burden Score - TBS) calculado como la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del diámetro máximo del tumor, más el cuadrado del número de tumores ($TBS^2 = (\text{diámetro máximo})^2 + (\text{número de tumores})^2$) con punto de corte en 4.5, favoreciendo siempre las resecciones preservadoras de parénquima frente a las resecciones anatómicas. (17,57)

1.4.1. Experiencia mundial

Las características de la población estudiada y los entornos clínicos podrían influir en los resultados obtenidos, por lo que se enunciará la experiencia quirúrgica publicada en la literatura.

1.4.1.1. Reino Unido

En el Reino Unido en un hospital de concentración a finales de los 80s se realizaban en promedio 11 hepatectomías al año, alcanzando los 107 procedimientos anuales para el 2008. La mortalidad que reportan a 30 días es del 1.5%, la morbilidad de 25%, el sangrado promedio de 480 mL y una media de estancia hospitalaria de 9 días. Las tasas de R0 son del 84% y con márgenes positivos de 7.4% con enfermedad intrahepática aislada (R1) y 8.5% con enfermedad extrahepática (R2).

48% fueron tumores primarios de recto y 60% de los primarios tenían ganglios positivos. El tamaño medio de las MH fue de 4 cm. Los procedimientos realizados son 34% hepatectomías derechas, hepatectomía izquierda en 10%, hepatectomía derecha extendida en 12% y hepatectomía izquierda extendida en 4%, segmentectomías en 35%, y resecciones en cuña o no anatómicas en 5.4%. (58)

1.4.1.2. Canadá.

Una serie unicéntrica de 1996 a 2007, con 280 casos y volumen anual de 28 casos promedio, reportó una mortalidad a 90 días de 1.7% y una tasa de recurrencia global de 63%. Se efectuaron 53% de hepatectomías mayores, con una tasa de R0 de 87%. La edad media fue de 62 años. Debido a que el foco de este estudio fue determinar el pronóstico de los patrones de recurrencia, no se cuentan con más datos respecto al estado de los tumores primarios, pero deja entrever que en ese entonces el paradigma reinante era el de las resecciones anatómicas extensas para control de la enfermedad. (59)

1.4.1.3. Estados Unidos

En el MSKCC la mortalidad en 1999 era de 2.8%. (5). En 2008 disminuyó a 1.5% y la morbilidad oscilaba del 25 al 40%. El volumen del centro en ese lapso era de 120 operaciones por año. Las tasas de R0 son del 92%, y con márgenes positivos únicamente en 8%. El 67% de los primarios son de colon, y el 33% restante de recto, con una edad media de 63 años. Los primarios fueron T1-2 en 17%, T3 en 77% y T4 5%, con enfermedad ganglionar positiva en 60%; solamente 10% con un ACE por arriba de 200 ng/mL. Las MH fueron <5 cm en 67%, el tiempo quirúrgico medio de 246 minutos con un sangrado medio de 500 mL, y un requerimiento transfusional del 29%. (4,60)

1.4.1.4. España

En un hospital de concentración, con volumen de 15 procedimientos por año, a lo largo de 10 años, reportaron en 2015 su serie con una mortalidad de 0% y morbilidad de 9%, una edad media de 63 años. 80% tenían <3 lesiones, de las cuales únicamente 26% con tamaño >3 cm, los primarios fueron de colon en 70% y de recto en 30%. La tasa de R0 fue de 74%, de R1 26% en quienes se utilizó RFA, con requerimiento transfusional de 50% y estancia hospitalaria media de 9 días. Presentaron recurrencias hepáticas en 44%, se llevaron a re-resección hepática 22%.

Se presentaron 15% de recurrencias extrahepáticas de las cuales 12% estuvo confinada al pulmón. La sobrevida a 5 y 10 años fue 48%. Concluyen la factibilidad de la re-resección hepática y la sobrevida a largo plazo en pacientes bien seleccionados. (61)

1.4.1.5. Francia

Se reporta una cohorte multicéntrica de 2320 pacientes tratados en 32 centros, entre 2006 y 2013, con una morbilidad a 30 días de 30% y una mortalidad de 1.2%, con tasa de R0 de 73% y edad media de 63 años. Tumor primario asentado en recto en 30% y el 70% en colon. Se trataron tumores T3-T4 en 75%, con N+ en 40%. El tamaño de lesión hepática media fue de 2.8 cm. 35% de los procedimientos correspondieron a una hepatectomía mayor. La OS a 5 años sin recurrencia fue de 74%, y de 54% con recurrencia. (62)

1.4.1.6. Dinamarca

Una serie contemporánea de 564 casos en 3 años, de un centro de referencia, con promedio anual de 188 procedimientos, publicada en 2021 reporta una mortalidad a 3 meses de 0.5%, con complicaciones generales de 46%, y complicaciones mayores (Clavien-Dindo $\geq 3a$) de 16%, insuficiencia hepática en el 10%. Tiempo quirúrgico medio de 156 minutos, estancia hospitalaria media de 4 días. El tipo de procedimiento que se realiza corresponde a resecciones no anatómicas en 48%, hepatectomía derecha en 14%, hepatectomía izquierda en 5% y bisegmentectomías en 9%, el resto correspondiendo a procedimientos de resección mixta. Una conclusión interesante de esta serie fue la factibilidad de un egreso domiciliario temprano, sin incremento en la tasa de complicaciones o readmisiones. (63)

1.4.1.7. Suiza

Una serie de 153 casos consecutivos en 7 años publicada en 2021, con un promedio de 21 casos por año, reportando tumores primarios de colon en 70%, 30% en recto, 60% T3 solo 15% T4, y con N+ 60%. Se realizaron hepatectomía derecha en 12%, izquierda en 8%, bisegmentectomías 20%, resecciones no anatómicas 60%, con tasas de R0 de 85%, estancia media de 8 días, mortalidad a 90 días de 1.3%, morbilidad de 30%, complicaciones mayores en 18%, con requerimiento transfusional en 17%, recurrencias intrahepáticas en 45% y una tasa de re-resecciones hepáticas de 24%. Observando equivalencia oncológica y menor tasa de complicaciones para las resecciones no anatómicas y en general para los pacientes con un TBS <4.5 . (17)

1.4.2. Cirugía de repetición.

Más de la mitad de los pacientes llevados a resección para MH experimentarán una recurrencia, y de estas aproximadamente la mitad serán intrahepáticas aisladas. Este grupo de pacientes, son candidatos a una segunda resección hepática. Los beneficios en supervivencia y la morbimortalidad asociada, son similares a los de un primer evento de resección hepática, sin embargo, este es limitado en aquellos pacientes con enfermedad extrahepática o en aquellos sometidos a una segunda hepatectomía con un DFI inferior a 12 meses. (4,57) Si bien la mayoría de las recurrencias se concentran los primeros 5 años, hasta el 23% presentaran su primera recurrencia a más de 5 años. Galjiart et al. reportaron un riesgo bajo (3% vs 12%) a 5 años de presentar una recurrencia a 5 años en pacientes con primarios con ganglios negativos y presentación de MH <12 meses del primario, en quienes se puede suspender la vigilancia. Por el contrario, los pacientes de alto riesgo se beneficiarán de una vigilancia más allá de 5 años, ya que hasta el 55% pueden ser re-resecados con buenos resultados. (62,64)

1.5. Desenlaces oncológicos de la resección hepática.

1.5.1. Sobrevida global.

La sobrevida media con resección de toda la enfermedad hepática asciende hasta 42 meses, comparados con los 26 meses para la QT y los 9 meses para los cuidados de soporte. La OS a 5 años alcanza 38%, a 10 años el 26% y a 20 años el 18%. (4,5,28,58) La sobrevida a 5 años en presencia de enfermedad extrahepática es tan solo del 18%, y con márgenes positivos del 20%. (5) El periodo libre de recurrencia y el patrón de recurrencia tras la hepatectomía inicial son predictores independientes de sobrevida a largo plazo. (60) El KRAS mutado es un factor independiente para riesgo elevado de recurrencia y peor supervivencia. (65)

1.5.2. Sobrevida libre de recurrencia.

La sobrevida libre de recurrencia (RFS) media asciende a 23 meses. La RFS a 5 años alcanza el 30%. (4,58) El estudio de De-Jong fue el primero en documentar un aumento de esta de 9 a 15 meses respecto a controles históricos, con series contemporáneas alcanzando 40% a 10 años. (4,61)

1.5.3. Patrón de recurrencia.

Hallet et al reportan 89% de las recurrencias en los primeros 3 años, reportando una recurrencia intrahepática en 46%, extrahepática de 31% y combinada en 22%. (62) La mutación del KRAS se asocia con recurrencias pulmonares, pero no hepáticas. (65)

Los tumores BRAF mutantes tienen tasas más altas de metástasis peritoneales, nodales distantes y tasas más bajas de metástasis pulmonares. (66) La recurrencia pulmonar es más común en tumores rectales bajos, mientras que la hepática lo es cuando el primario es colónico. (4) El pronóstico es mejor para aquellos con enfermedad circunscrita al hígado o al pulmón frente a los que tienen enfermedad en otros sitios, o en múltiples sitios a la vez. A pesar de la terapéutica multimodal actual, las tasas de recurrencia son similares a las de los últimos 30 años. Tal parece que más que disminuir la tasa de recurrencia, los tratamientos modernos simplemente prolongan el periodo libre de la misma. Aun así, las tasas de supervivencia alcanzadas son excelentes en comparación con la enfermedad no resecada. (62)

1.5.3.1. Recurrencia extrahepática.

Aproximadamente un tercio de los pacientes tratados presentan una primera recurrencia extrahepática, siendo los sitios más frecuentes el pulmón, los ganglios retroperitoneales y el peritoneo. De estos, el 10% experimentará una segunda recurrencia en el hígado. (4) El riesgo a 5 años de presentar una recurrencia extrahepática reportado por De Jong fue de 60%. (4) Las resecciones extrahepáticas únicamente se realizan en el 17% de los casos. (60) La sobrevida para enfermedad pulmonar aislada es de 44 meses, y disminuye a 30 meses cuando existe en otros sitios, o cuando se presenta en combinación con varios otros sitios. (59)

1.5.3.2. Recurrencia intrahepática

De manera global, hasta dos tercios de los pacientes resecados presentan una primera recurrencia intrahepática (60), un tercio de estos experimentaron una recurrencia conjunta intra y extrahepática sincrónica, mientras que los dos tercios restantes presentaron una recurrencia intrahepática aislada. La sobrevida para estos pacientes es de 44 meses. (59) De este último grupo, aproximadamente el 10% desarrollará una metástasis a distancia y su supervivencia disminuirá a 30 meses. (4,62) El riesgo a 5 años de presentar una recurrencia intrahepática se estima en 50%, de todo este grupo, hace 15 años tan solo 13% llegaban a ser candidatos para una segunda hepatectomía, actualmente esta cifra asciende hasta el 55%. (57,61) Interesantemente, el riesgo de recurrencia intrahepática alcanza una meseta con el tiempo, no es así para el riesgo de presentar una recurrencia sistémica, el cual va en aumento en función del tiempo. (4)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La indicación del procedimiento la basamos en evidencia generada en otros ambientes clínicos. Los resultados de este tipo de procedimientos complejos están fuertemente influidos por diversos elementos del ambiente clínico. Hay poca información de los resultados en nuestro medio clínico con el enfoque a esta enfermedad y este grupo de procedimientos.

Los resultados operatorios y los resultados oncológicos de largo plazo del tratamiento quirúrgico están asociados con múltiples factores del tumor primario, de su manejo original y del ambiente clínico en que se brinda este, por lo que revisarlos periódicamente en cada centro brinda elementos que posibilitan la evolución positiva de dichos elementos.

JUSTIFICACIÓN

El cáncer colorrectal es el tercero en incidencia, y segundo lugar en mortalidad, con 14,901 nuevos casos y 7,674 defunciones en México en 2020. Lo que supone que en nuestro país muere uno de cada 2 enfermos cada año. (67)

La sobrevida de los pacientes con metástasis colorrectales recurrentes posterior a una metastasectomía hepática, se ve fuertemente influenciada por su patrón de recurrencia y este a su vez está condicionado por la calidad de la resección inicial, así como por las características del tumor primario y la carga tumoral hepática inicial. (2,4,59)

En nuestro país, existen pocos centros de referencia que reúnen las características necesarias para tratar la enfermedad metastásica, y la presentación de los casos que se tratan en nuestro medio difiere de la literatura internacional en la cual basamos nuestra práctica clínica, siendo estos por lo general más avanzados, con un pronóstico más desfavorable, por lo que es relevante documentar los resultados obtenidos en nuestro entorno clínico.

La UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia de la seguridad social para pacientes con cáncer colorrectal en diferentes etapas y por tanto se llevan a cabo múltiples tratamientos que integran el enfoque multidisciplinario y el tratamiento de los pacientes con metástasis hepáticas. Tanto las presentes al diagnóstico del padecimiento, como las que se detectan durante el seguimiento posterior al tratamiento inicial, constituyen un abordaje relativamente frecuente.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los patrones de recurrencia, resultados operatorios y desenlaces oncológicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a una resección hepática en un hospital de referencia de la seguridad social mexicana?

HIPÓTESIS

Se explorará en esta cohorte la relación entre el conjunto de características comúnmente aceptadas como factores pronósticos y los resultados y desenlaces contemplados en este protocolo, sin plantear hipótesis específicas al respecto.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar cuál el patrón de recurrencia, resultados operatorios y desenlaces oncológicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico sometidos a una resección hepática en la UMAE Hospital de Oncología entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020.

Objetivos específicos

Para el grupo de los pacientes operados con intención curativa, en la UMAE Hospital de Oncología entre el 1 de enero del 2018 y el 31 de diciembre del 2020, de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal:

1. Determinar la frecuencia y tipo de procedimientos de resección de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, número, tasa y causa de reoperaciones, frecuencia y tipo de complicaciones, estancia hospitalaria, mortalidad operatoria, sangrado, transfusiones y tasa de R0.
2. Determinar las características demográficas, clínicas, patológicas, periodo libre de recurrencia, sobrevida global, tasa y sitio de recurrencia.
3. Determinar las características histológicas del tumor primario, sitio de origen y estado ganglionar.
4. Determinar la forma de presentación de las metástasis hepáticas, método diagnóstico, tamaño, número, localización, escala de riesgo de Fong y nivel de ACE prequirúrgico.

METODOLOGÍA

Universo del estudio

Pacientes con cáncer colorrectal, con metástasis hepáticas operados con intención curativa en la UMAE, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020.

Lugar donde se desarrolla el estudio

UMAE, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño del estudio.

Cohorte retrospectiva observacional analítica.

Procedimientos

Descripción general del estudio

Se obtendrá la información de expedientes clínicos de los pacientes de la cohorte y se registrarán en un instrumento de recolección diseñado específicamente.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

Este grupo incluye varias condiciones clínicas posibles:

- A. Pacientes con cualquier etapa, que hayan tendido un período libre de enfermedad, y que sean atendidos por recurrencia hepática
- B. Pacientes con etapa IV que sean operados de la(s) metástasis hepática(s), ya sea de manera sincrónica o metacrónica con el tumor primario

Criterios de exclusión

No se contemplan criterios de exclusión

Criterios de eliminación

No se contemplan criterios de eliminación.

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

El equipo estará integrado por:

- Investigador responsable. Se encargará de dirigir el presente protocolo de investigación.
- Tesista, médico residente de la especialidad en Cirugía Oncológica, se encargará del diseño del estudio, captura de la información recabada en las cédulas de recolección de datos, análisis estadístico, redacción y presentación de resultados, cuadros y diagramas.

Recursos materiales

Consisten en el material bibliográfico recopilado, expedientes clínicos, cartas de consentimiento informado, cédulas de recolección de datos, impresora, cartucho de tinta para impresora, hojas blancas tamaño carta, fotocopias, equipo de cómputo, hardware de escritura, programas Microsoft Excel, Access, SPSS, insumos de papelería, insumos y equipos del área de consulta externa.

Recursos financieros

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados de este.

Infraestructura

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con las instalaciones del área de consulta externa, biblioteca, aulas y equipos de cómputo necesarias para llevar a cabo la revisión de expedientes, recopilación de datos, revisión y análisis de resultados.

Factibilidad

El estudio es factible ya que la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, cuenta con el personal quirúrgico, volumen de procedimientos y población suficiente para la muestra del presente estudio. Por lo cual se cuenta con todos los elementos, tanto materiales, como de recursos humanos para poder llevarse a cabo el estudio.

Selección y tamaño de la muestra.

Se plantea una muestra fija de una cohorte formada con la totalidad de los pacientes de 18 años o mayores, que cumplan con la característica de haber sido llevados a cirugía con intención curativa para el tratamiento de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2020. Este grupo es heterogéneo ya que incluye la posibilidad de que el primario se haya localizado en el colon o en el recto, con tratamientos regional y sistémicos preoperatorio y/o posoperatorios adecuados a cada situación. Toda esta variabilidad será caracterizada para el análisis con las variables adecuadas.

Análisis estadístico

Los datos serán capturados en una base de datos con el programa Access de Microsoft y se hará la descripción y el análisis con el programa SPSS versión 22.

La comparación de variables cualitativas se realizará mediante la prueba de chi-cuadrada, para las variables cuantitativas utilizaremos la T de Student si son paramétricas, o la U de Mann-Whitney si son no paramétricas. Se tomará como significativa una $p \leq 0.05$.

El tiempo a la recurrencia y la sobrevida global se estimarán con base en el método de Kaplan-Meier y las diferencias para estos desenlaces se explorarán con el método de log-rank. Se explorará la asociación de los factores mencionados en un análisis multivariado de Cox.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ética y normativa vigente

El presente estudio se fundamenta en la experiencia previa realizada a nivel mundial. Se contempla de acuerdo con los lineamientos éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975. 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983. 41ª Asamblea Médica Mundial Hong Kong, septiembre 1989, 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, octubre 1996 y la 52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000. Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002. Nota de Clarificación del párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Corea 2008 y a lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en sus artículos 100 y 101.

El presente estudio se apega a lo establecido en la Constitución Política de los Estados Unidos de México art. 4, artículo del consejo de salubridad general del 23 de diciembre de 1981 publicado en el DOF 250182 que crea las Comisiones de Investigación y Ética en los establecimientos donde se efectúa investigación médica. Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Artículo 17, inciso I establece las categorías de riesgo para las investigaciones: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta (68).

Con base en esto, esta investigación se considera sin riesgo para los sujetos, por lo que no es necesario la firma de consentimiento informado adicional al recabado durante la hospitalización ordinaria y para la realización de procedimientos invasivos. Los resultados conservaron la confidencialidad y en ningún momento se reveló en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

En cuanto al beneficio de esta investigación, no existe ningún beneficio específico individual a ninguno de los pacientes considerados y el beneficio esperado es indirecto, todo en función del conocimiento que se puede derivar de este estudio sobre este grupo de pacientes, y por lo tanto en términos de la producción de información y conocimiento útiles a la sociedad, que buscaremos maximizar mediante su publicación en un medio indizado con factor de impacto.

Así dados, este beneficio y estos riesgos, y la maximización del primero y la minimización del segundo, el balance queda ampliamente favorable al beneficio.

Una vez aprobada la investigación por el Comité de Enseñanza e Investigación y Bioética del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el estudio se realizó por profesionales de la salud, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del paciente, bajo la responsabilidad de la institución que cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para que garanticen su bienestar.

Confidencialidad y resguardo de información

Por lo que apegado a los documentos previos se mantuvo total discreción con respecto a los datos generales y los resultados obtenidos en este trabajo, así como durante todo el tiempo de la investigación. Por otro lado, el acceso a dicha información se limitó a un número reducido de personas involucradas en esta investigación. Por último, los registros de papel se mantuvieron en un lugar cerrado y protegido. Y en caso de ser publicados los resultados se mantendrá el anonimato de los participantes ya que en ningún momento se revelarán en los mismos, nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

Declaración de no conflicto de intereses

El investigador responsable se identifica como personal de base, Médico No Familiar, adscrito a la UMAE HOCMNSXXI, y declara no tener ningún conflicto de interés derivado de la pretensión de obtener beneficios económicos por sí mismo o a través de la participación de otras instancias y con la finalidad de que ello quede claramente establecido, incluyendo los derechos de autoría.

El investigador asociado y tesista, se identifica como Médico Residente de tercer año de la Especialidad en Cirugía Oncológica, con sede en la UMAE HOCMNSXXI, y declara no tener ningún conflicto de interés derivado de la pretensión de obtener beneficios económicos por sí mismo o a través de la participación de otras instancias

y con la finalidad de que ello quede claramente establecido, incluyendo los derechos de autoría.

Derechos de autoría y coautoría

El Médico Residente de la Especialidad en Cirugía Oncológica Michel Hernández Valadez, en conjunto con el Asesor Clínico y Metodológico de la presente investigación, Dr. Marco Gutiérrez de la Barrera acuerdan que la autoría principal corresponde al tesista Michel Hernández Valadez.

Además, se consensa que se podrá extender invitación a otros profesionales expertos en el tema de la investigación, a participar en la elaboración de los productos científicos, así como incluirse en la autoría, en el orden que indique su grado de participación en el desarrollo de este, previo consentimiento con la autoría principal.

Respecto a su difusión en eventos científicos, podrán ser presentados por cualquiera de los participantes implicados en el desarrollo del trabajo, considerando siempre la autoría principal.

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO

Las enlistadas en la tabla 1.

Definición operacional de variables

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PX CON CRCM SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN H DE REF DE LA SSM						
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Indicador	Estadística descriptiva
Independientes						
Sexo	Condición orgánica que distingue machos de hembras	Hombre Mujer	Cualitativa	Nominal	Sexo consignado en expediente clínico	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Edad	Tiempo cronológico de vida.	Número de años al momento del procedimiento	Cuantitativa discreta	Años	Años cumplidos según fecha de nacimiento	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Cirujano	Profesional de la medicina que extrae o repara partes del cuerpo del paciente mediante operaciones quirúrgicas.	Se asignarán letras a cada uno de los cirujanos. A B C, etc.	Cualitativa	Nominal	Operativo a cargo de la cirugía consignado en nota postquirúrgica	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Tipo de resección	Basada en la segmentación funcional hepática.	Subsegmentaria 1 segmento 2 segmentos 3 o más segmentos	Cualitativa	Ordinal	Descripción en la nota quirúrgica de la cantidad de parénquima hepático removido	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Tiempo quirúrgico	Duración de un procedimiento quirúrgico	Número de minutos que duró el evento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Minutos	Hora de inicio y término de cirugía consignados en la nota postquirúrgica	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Sangrado	Hemorragia producida por un procedimiento quirúrgico	Cantidad de sangre perdida durante el evento quirúrgico	Cuantitativa discreta	Mililitros	Mililitros de sangrado consignados en la nota postquirúrgica	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Morbilidad quirúrgica	Problemas médicos producidos por un procedimiento quirúrgico.	Según la escala Clavien-Dindo Menor: Clavien I-II Mayor: Clavien III o más	Cualitativa	Nominal	Problemas ocurridos en los 90 días posteriores al procedimiento	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.

Mortalidad quirúrgica	Porcentaje de pacientes que fallecen como consecuencia de una intervención quirúrgica por complicaciones surgidas en el postoperatorio.	Sí No	Cualitativa	Nominal	Fallecimiento ocurrido en los 90 días posteriores al procedimiento .	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Estancia hospitalaria	Permanencia del paciente en régimen de hospitalización	Días transcurridos desde el ingreso hasta el alta con motivo de la realización del procedimiento	Cuantitativa discreta	Días	Fecha de ingreso y egreso consignadas en el expediente.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Sitio de recurrencia	Sitio de recurrencia tras haberse documentado un estado o periodo libre de enfermedad.	Órgano o estructura donde se documenta la recurrencia después de la resección hepática	Cualitativa	Nominal	Sitio de recurrencia tras el procedimiento documentado por TAC, RMN o PET-CT.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Re-resección hepática	Resección(es) hepática(es) subsiguientes efectuada con finalidad de lograr una resección total de la enfermedad.	Sí No	Cualitativa	Nominal	Segunda resección hepática realizada en un mismo paciente, tras documentarse un periodo libre de enfermedad.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Transfusión transoperatoria	Administración de uno o más componentes de la sangre.	Número de concentrados eritrocitarios transfundidos durante la operación.	Cuantitativa discreta	Concentrados eritrocitarios.	Datos obtenidos del registro quirúrgico o de transfusión.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Transfusión postoperatoria	Administración de uno o más componentes de la sangre.	Número de concentrados eritrocitarios transfundidos durante la operación.	Cuantitativa discreta	Concentrados eritrocitarios.	Datos obtenidos de las notas de transfusión del expediente.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Reoperación	Es la efectuada por la misma entidad patológica por el mismo o por otro cirujano.	Sí No	Cualitativa	Nominal	Considerada si se efectuó en la misma hospitalización o dentro de los primeros 90 días.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Margen quirúrgico	Distancia del tumor al borde de sección quirúrgica.	R2: bordes positivos. R1: bordes a ≤1 mm. R0: bordes a >1 mm.	Cualitativa	Ordinal	Reportado en informe de histopatología.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Enfermedad extrahepática sincrónica	Metástasis en otro sitio u órgano diferente al hígado.	Sí No	Cualitativa	Nominal	Evidencia imagenológica de metástasis localizada fuera del hígado.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.

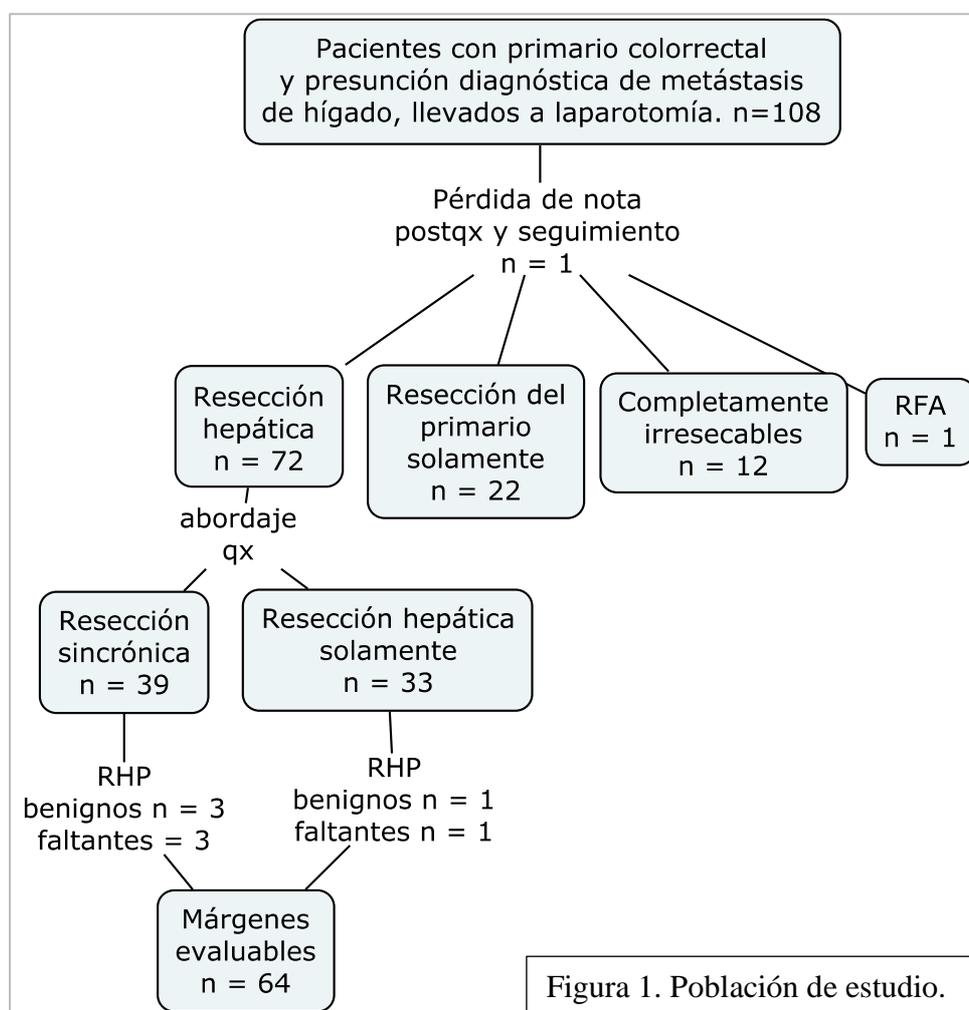
Periodo libre de enfermedad del primario colorrectal	Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento del tumor primario.	Número de meses entre el último tratamiento del primario y presentación de la metástasis hepática.	Cuantitativa discreta	Meses	Fecha de los estudios de imagen que documentan la metástasis hepática.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Número de metástasis hepáticas	Cantidad de tumores documentados por estudios de imagen en el hígado.	Número de metástasis	Cuantitativa discreta	Tumores hepáticos	Cantidad de tumores no confluyentes demostradas por imagen en el hígado.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Tamaño de la metástasis dominante	Diámetro máximo de la metástasis.	Medición en centímetros de diámetro axial máximo de la metástasis hepática dominante	Cuantitativa continua	Centímetros	Medida del diámetro máximo en los cortes axiales de los estudios de imagen.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Nivel de ACE prequirúrgico	Concentración sérica del antígeno carcinoembrionario .	Medición sérica reportada en nanogramos por decilitro.	Cuantitativa continua	ng/dL	Valores de reportados en estudios de laboratorio.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Estado ganglionar del tumor primario	Presencia de células tumorales en los ganglios linfáticos que drenan el tumor primario.	N-: ningún ganglio afectado. N+: cualquier cantidad de ganglios afectados.	Cualitativa	Nominal	Reportado en informe de histopatología del tumor primario.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Sitio del tumor primario.	Asiento anatómico del tumor primario.	Colon Recto	Cualitativa	Nominal	Reportado en informe de nota postquirúrgica .	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Diferenciación histológica del primario.	Grado de similitud o diferencia celular respecto a las cuales originaron el tumor.	Variedad histológica reportada por el patólogo	Cualitativa	Nominal	Reportado en informe de histopatología del tumor primario.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Score de Fong	Calculadora pronóstica para recurrencia desarrollada por Fong et al para metástasis hepáticas por cáncer colorrectal.	Puntaje calculado previo a la resección hepática.	Cuantitativa discreta	Total, del puntaje calculado	Calculado con número y tamaño de metástasis, ACE preoperatorio, PLE < 12 meses y estadio ganglionar del primario.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Presentación de las metástasis (sincrónica, metacrónica)	Tiempo de aparición de la metástasis con relación al diagnóstico y/o tratamiento del tumor primario.	Sincrónica: pre o transquirúrgica Metacrónica temprana: <12 meses. Metacrónica tardía: ≥12 meses.	Cualitativa	Ordinal	Reportado en informe de nota postquirúrgica y estudios de imagen.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.

Distribución de las metástasis hepáticas (unilobar vs bilobar)	Distribución de metástasis en el parénquima hepático.	Unilobar Bilobar	Cualitativa	Nominal	Reportado en estudios de imagen y nota postquirúrgica, tomando como referencia el ligamento falciforme.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Recibió tratamiento sistémico previo a la resección hepática	Agente quimioterapéutico, terapia blanco molecular, o inmunoterapia administrada con anterioridad al evento quirúrgico.	Sí No	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de las notas de oncología médica en el expediente.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Agente/esquem a recibido preqx	El agente puede formar parte del manejo indicado para el tumor primario, o exprofeso para la metástasis hepática.	Nombre del/los agente(s) sistémico(s) administrado(s).	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de las notas de oncología médica en el expediente.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Ciclos recibidos preqx	Un ciclo es el lapso que transcurre entre la administración de una dosis y la siguiente, incluyendo el periodo de descanso entre ambas.	Número de ciclos administrados previo a la operación.	Cuantitativa discreta	Número de ciclos	Datos obtenidos de las notas de oncología médica en el expediente.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Adyuvancia postqx	Tratamiento sistémico administrado posterior a la operación	Sí No	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de las notas de oncología médica en el expediente.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Agente/esquem a recibido postqx	El agente puede formar parte del manejo indicado para el tumor primario, o exprofeso para la metástasis hepática.	Nombre del/los agente(s) sistémico(s) administrado(s).	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de las notas de oncología médica en el expediente.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.
Ciclos recibidos postqx	Un ciclo es el lapso que transcurre entre la administración de una dosis y la siguiente, incluyendo el periodo de descanso entre ambas.	Número de ciclos administrados previo a la operación.	Cuantitativa discreta	Número de ciclos	Datos obtenidos de las notas de oncología médica en el expediente.	Media ± DE. Mediana (percentiles 25-75)
Recibió radioterapia previa a la resección hepática	Radioterapia de haz externo en cualquiera de sus modalidades administrada con anterioridad al evento quirúrgico.	Sí No	Cualitativa	Nominal	Datos obtenidos de las notas de radio oncología en el expediente.	Frecuencia (%) Chi Cuadrada.

Dosis y fraccionamiento recibidos preqx	Medido en Grays (Gy) y número de eventos de administración del tratamiento.	Número de Grays (Gy) y fraccionamientos administrados previo a la operación.	Cuantitativa discreta	Número de Gy y fracciones	Datos obtenidos de las notas de radio oncología en el expediente.	Media \pm DE. Mediana (percentiles 25-75)
Dependientes						
Sobrevida global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Meses desde la resección hepática hasta el último control realizado o fallecimiento del paciente.	Cuantitativa discreta	Meses	Calculada con la diferencia entre la fecha de cirugía índice hepática y fecha de último control o nota de defunción.	Media \pm DE. Mediana (percentiles 25-75)
Periodo libre de enfermedad de la resección hepática	Tiempo que un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad después del tratamiento de la metástasis hepática.	Número de meses entre el último tratamiento del primario y presentación de la metástasis hepática.	Cuantitativa discreta	Meses	Diferencia entre la fecha de cirugía índice hepática y fecha de los estudios de imagen que documentan la recurrencia.	Media \pm DE. Mediana (percentiles 25-75)

RESULTADOS.

En la figura 1 se muestra la distribución de la población de estudio, que tras excluir pacientes en quienes no se resecó parénquima hepático, y resultados histopatológicos benignos (3 hemangiomas, 1 granuloma), pudimos evaluar 64 márgenes quirúrgicos.



Características de los pacientes.

Se incluyeron 108 pacientes en el periodo de estudio. Se recopilaron las características demográficas de los pacientes y clínico-patológicas para el tumor primario y para la metastasectomía y se clasificaron en pacientes con enfermedad hepática resecable e irresecable al momento de la cirugía, así como en función del procedimiento realizado, obteniendo 72 casos de resección hepática. La mediana de seguimiento fue de 27 meses (7.75 - 40).

Las características generales de los pacientes se describen en la Tabla 1. Se observa un ligero predominio del sexo masculino con 56.5%, una edad promedio de 61.2 años, una ausencia de comorbilidades en 44.4% y un 35.18% con presencia de una sola comorbilidad y una categoría de riesgo ASA 3 en 60.19%.

Tabla 2. Características de los pacientes. (n=108)		
Sexo		
Hombres	61	56.50%
Mujeres	47	43.50%
Edad		
Media	61.2	+/- 12.6
>70 años	32	29.62%
Comorbidos		
Ninguno	48	44.44%
1	38	35.18%
2	20	18.51%%
>2	2	1.85%
ASA		
1	6	5.55%
2	37	34.26%
3	65	60.19%

Características de los tumores primarios.

Las características de los tumores primarios se presentan en la Tabla 3. Se observa que la histología predominante fue adenocarcinoma en 88.89%. Tuvimos 6 casos pobremente diferenciados (5.55%) y un caso con células en anillo de sello (0.92%), siendo el resto tumores de bien a moderadamente diferenciados. Por sitio anatómico, el 54.64% correspondieron a tumores de colon y 45.36% a tumores de recto. La mayoría (77.7%) correspondieron a tumores T3, con 15.74% de tumores T4. En cuanto al estado ganglionar, poco menos de la mitad fueron N+ con 46.2%. En cuanto a la etapa patológica poco menos de la mitad (47.22%) corresponden a una etapa IV al diagnóstico.

Tabla 3.1 Características del tumor primario (n = 108)		
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	96	88.89%
Adenoca mucinoso	2	1.85%
Desconocido	10	9.23%
Grado diferenciación		
Bien dif.	7	6.48%
Mod dif.	84	77.78%
Poco dif.	6	5.55%
Cel. anillo de sello	1	0.92%
Desconocido	10	9.23%
Sitio del primario		
Colon izq.	32	29.63%
Colon der.	28	25.01%
Recto sup.	21	19.44%
Recto inf.	19	17.59%
Recto medio	8	7.41%
T del primario		
T1, 2	4	3.70%
T3	84	77.77%
T4	17	15.74%
Desconocido	3	2.77%
N del primario		
N0	45	41.66%
N+	50	46.29%
Desconocido	13	12.03%
Etapa patológica (AJCC)		
0	2	1.85%
I	5	4.62%
II	25	23.14%
III	20	18.51%
IV	51	47.22%
No clasificable	5	4.62%

Las características del tratamiento otorgado al tumor primario se recogen en la tabla 3.2.

Tabla 3.2 Tratamiento del tumor primario (n = 108)		
Terapia neoadyuvante		
QT inducción	16	14.80%
QT-RT concomitante	23	21.30%
RT	26	24.00%
QT neo	4	3.70%
Semanas post QT-RT	10	(8 - 12)
Terapia adyuvante		
Recibida	62	57.40%
No recibida	41	37.96%
No requirió	5	4.63%
Abordaje inicial		
No resectivo	7	6.48%
Primario	64	59.25%
Primario + hígado	36	33.33%
Desconocido	1	0.92%
Estatus tubo digestivo		
Estoma	56	51.85%
Anastomosis	45	41.67
No resecados	7	6.48%

Características de las metástasis hepáticas.

Las metástasis hepáticas se presentaron de manera sincrónica en 69.44% de los casos, entre 6 y 12 meses en 8.33% y posterior a los 12 meses en 22.22%. La mediana de cantidad de tumores en hígado fue de 1, observando que la gran mayoría de la serie (96.28%) tuvieron entre 1 y 3 lesiones. La mediana de tamaño fue de 2.63 cm en su diámetro mayor, siendo el 81.73% menores a 5 cm, con una distribución unilobar del 80.56%. La mediana de ACE previo a la metastasectomía fue de 5.73, con solamente 11.11% con valores mayores a 50 ng/dL. La mediana para el score de Fong fue de 2 (2 - 3), con un 26.21% de casos que tenían 3 o más puntos. El estado de KRAS fue determinado únicamente en 5 casos (4.63%). Las características de las metástasis se recogen en la Tabla 4.

De los pacientes de nuestra serie, radiológicamente se consideraron resecables el 87.04%, el resto recibió quimioterapia con finalidad paliativa, con respuesta favorable y posterior conversión. En 20 casos (18.51%) no se evidenció enfermedad hepática al momento de la cirugía, mediante palpación clínica y/o uso de ultrasonido transoperatorio.

En 4 casos se realizó la resección hepática planeada, encontrando en el análisis histopatológico un resultado benigno, lo cual nos da una tasa de falsos positivos de 22.22%. En 11 casos operados, no se documentó la enfermedad hepática de manera radiológica, dando una tasa de metástasis incidentales de 10.19%. Asimismo, documentamos una tasa de respuesta patológica completa en 3 especímenes de 2.77%.

Tabla 4. Características de las metástasis (n = 108)		
Presentación clínica		
Sincrónica (<6 m)	75	69.44%
Metacr temprana (<12 m)	9	8.33%
Metacr tardía (≥12 m)	24	22.22%
Número		
Mediana	1	(1-2)
1	65	60.19%
>1	43	39.81%
1-3	104	96.28%
>3	4	3.70%
Tamaño		
Mediana	2.63	(1.5 - 3.85)
0-5 cm	85	78.70%
>5 cm	19	17.59%
Desconocido	4	3.70%
Distribución		
Unilobar	87	80.56%
Bilobar	21	19.44%
Nivel de ACE prequirúrgico		
Mediana	5.73	(2.57 - 19.83)
ACE > 50 ng/dL	12	11.11%
No determinado	1	0.09%
Score de Fong		
Mediana	2	(2-3)
Fong score ≥3	27	26.21%
Estado KRAS		
Desconocido	103	95.37%
KRAS mutado	3	2.78%
KRAS wildtype	2	1.85%
Resecabilidad radiológica		
Al diagnóstico	94	87.04%
Tasa de falsos positivos		
SEAT hepática clínica	20	18.51%
RHP benigno	4	3.70%
Respuesta patológica completa		
	3	2.77%
Metástasis incidentales		
	11	10.19%

Resultados de las intervenciones quirúrgicas.

Las características de los procedimientos quirúrgicos se presentan en la Tabla 5.1 La mediana de semanas transcurridas entre el último ciclo de quimioterapia y la cirugía fue de 11 (8 - 36), y desde la última tomografía realizada fue de 7 semanas (4 - 10). Se realizaron resecciones sincrónicas en 36.11%, y hepáticas aisladas en 30.55%, con 1 procedimiento ablativo que representan el 0.92%. Se realizó únicamente la resección del primario en 20.37%, con una tasa de reseccabilidad hepática de 66.66%. Obtuvimos una tasa de concordancia entre el plan quirúrgico y la cirugía realizada en 56.04%, con un escalamiento del plan original de 25.27% y un desescalamiento del plan en 18.68%.

Tabla 5.1 Características de la cirugía (n = 108)		
Semanas post-QT	11	(8 - 36)
Semanas desde la última TAC	7	(4 - 11)
Procedimiento realizado		
Hígado + primario	39	36.11%
Hígado solamente	33	30.55%
Ablación por radiofrecuencia	1	0.92%
Primario solamente	22	20.37%
No resectivo (irreseccables)	12	11.11%
Desconocido	1	0.92%
Modificación al plan quirúrgico		
Cirugía planeada	51	56.04%
Mayor a la planeada	23	25.27%
Menor a la planeada	17	18.68%

De los casos donde se resecó parénquima hepático (n = 72), 5 casos corresponden a una re-resección hepática (6.94%). Solamente 5 cirujanos tuvieron un volumen de 5 o más procedimientos. Las estadísticas individuales se muestran en la Tabla 5.2.

Cirujano	n	Res sincrónica	Res hígado	Sangrado	Tiempo min	UCI	Morb	Reop	Mort	R0
A	12	50%	50%	600 (237 - 975)	252 (232 - 277)	8.33%	33.3%	16.6%	0%	7.35%
B	12	58.3%	41.7%	1100 +/- 958	277 +/- 98	41.6%	50%	41.7%	25%	10.29%
C	10	50%	50%	600 +/- 697	257 +/- 83	10%	20%	10%	10%	5.88%
D	6	66.7%	33.3%	583 +/- 307	340 +/- 84	16.7%	50%	33.3%	33.3%	4.41%
E	6	33.3%	66.7%	1016 +/- 1210	295 (272 - 370)	16.7%	16.7%	0%	0%	0%
F	4	50%	50%	1950 +/- 1417	307 +/- 45	50%	50%	0%	25%	0%
G	4	50%	50%	475 +/- 298	327 +/- 78	0%	75%	25%	25%	0%
Otros (I, J, K)	4	75%	25%	1000 (412 - 1800)	288 +/- 141	25%	25%	25%	0%	0%
Desc	14	-	-	-	-	-	-	-	-	4.41%

Tabla 5.3 ANOVA para resultados a corto plazo por cirujano (n = 72)

	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Morb	8	40.0000	19.77654	6.99206
Reop	8	18.9500	15.12104	5.34609
Mort	8	14.7875	13.80750	4.88169

Valor de prueba = 0						
	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
					Inferior	Superior
Morb	5.721	7	.001	40.00000	23.4664	56.5336
Reop	3.545	7	.009	18.95000	6.3085	31.5915
Mort	3.029	7	.019	14.78750	3.2441	26.3309

La tasa de reseabilidad hepática fue del 66.67% de todas las laparotomías realizadas. Las características de las metastasectomías hepáticas se muestran en la tabla 5.3. Se realizaron 48.61% de resecciones anatómicas, con una media de 2 segmentos resecaados. 56.94% de resecciones no anatómicas, con realización de 1 a 3 metastasectomías no anatómicas en 52.77% de los casos.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 264 +/- 96 minutos, con una mediana de sangrado de 500 cc (250 - 1000), requerimiento transfusional transoperatorio en 32.14% y postoperatorio de 34.25%, con una mediana de 0 concentrados eritrocitarios transfundidos en ambos casos. Un requerimiento de terapia intensiva del 21.74%, con una mediana de 0 días de estancia (0 -0). Documentamos una morbilidad a 90 días de 41.43% con 23 reoperaciones (24.29%) y una mortalidad a 90 días de 13.89%. La mediana de estancia hospitalaria fue de 8 días (6 - 13).

Tabla 5.4 Resumen de resultados a corto plazo (n = 72)		
Tasa de reseabilidad hepática de la serie	72/108	67.28%
Tiempo quirúrgico		
Media (min)	264	+/- 96
Sangrado		
Mediana (mL)	500	(250 - 1000)
Requerimiento UCI	15	21.74%
Días de UCI	0	(0-0)
Morbilidad quirúrgica (90 días)		
Ninguna	41	58.57%
Mayor (reoperación)	17	24.29%
Menor	12	17.14%
Mortalidad quirúrgica (90 días)		
Si	10	13.89%
Estancia hospitalaria (días)		
Mediana días	8	(6 - 13)
Re-resección hepática		
Si	5	6.94%
Transfusión transoperatoria		
Concentrados transfundidos	0	(0-1)
Transfusión postoperatoria		
Concentrados transfundidos	0	(0-1)

Tabla 5.5 Características de la metastasectomía hepática (n = 72)		
Tipo de resección		
Anatómica	35	48.61%
Segmentos resecaados - media	2	(1-4)
1 segmento	10	13.88%
2 segmentos	12	16.66%
3 segmentos	3	4.16%
Hepatectomía izquierda	3	4.16%
Hepatectomía derecha	7	9.72%
Mixtos	3	4.16%
No anatómica	41	56.94%
1	26	36.11%
2-3	12	16.66%
>3	3	4.16%

Características de los especímenes resecaados.

Las características patológicas de las piezas de hígado resecaadas se exponen en la Tabla 6. Los márgenes quirúrgicos fueron negativos en 39.06%, microscópicos en 10.93% y positivos en 50%. En 4 especímenes (5.56%) se reportaron hallazgos benignos (hemangiomas, quistes y granulomas). Si bien el tamaño no fue reportado en casi un tercio de los reportes, la mediana de tamaño de las metástasis medidas por el patólogo fue de 4.8 cm (2.63 cm más grandes que las mediciones prequirúrgicas). El 78.94% fueron menores a 5 cm.

Tabla 6. Características patológicas		
Margen metastasectomías (n = 64)		
R0	25	39.06%
R1	7	10.93%
R2	32	50%
Tamaño patológico de la metástasis (n = 64)		
No reportadas	26	40.62%
Mediana	4.8	(2.63 - 28)
0-5 cm	30	46.87%
>5 cm	8	12.5%

Terapia adyuvante y neoadyuvante administrada.

El 24.76% de los casos recibió radioterapia al tumor primario previo a la resección del hígado, con una dosis de 50.4 Gy en 28 fracciones en 80.76%. El 52.33% recibió algún tipo de quimioterapia previa, siendo el 66.07% para adyuvancia del tumor primario, 21.43% con intento de conversión y 12.5% con finalidad paliativa. (Tabla 7.1)

Tabla 7.1 Terapia neoadyuvante (n = 108)		
<u>RT previa</u>	26	24.76%
Dosis y Fx		
50.4 Gy/28 Fx	21	80.76%
45 Gy/25 Fx	3	11.53%
37.5 Gy/15 Fx	2	7.69%
<u>Quimioterapia</u>		
<u>Neoadyuvante</u>	56	52.33%
Líneas recibidas	1	(1-2)
Ciclos recibidos	6	(3-8)
Con biológico	17	30.35%
<i>Finalidad</i>		
Para el primario	37	66.07%
<i>Monodroga</i>	11	40.74%
<i>Duplete</i>	26	70.27%
<i>Con biológico</i>	3	8.10%
Conversion	12	21.43%
<i>Monodroga</i>	0	0.00%
<i>Duplete</i>	12	100.00%
<i>Con biológico</i>	9	75.00%
Paliativa	7	12.50%
<i>Monodroga</i>	1	14.28%
<i>Duplete</i>	6	85.71%
<i>Con biológico</i>	4	57.14%

Como terapia adyuvante, la recepción de quimioterapia fue más baja para los pacientes irresecables, seguida de las resecciones de tumor primario, y fueron más altas cuando únicamente se resecó el hígado con 78.7%. Los esquemas, cantidad de líneas y ciclos recibidos se reportan en la Tabla 7.2.

Tabla 7.2 Terapia adyuvante post quirúrgica (n=108)		
<u>Tasa de recepción de QT</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
No requerida	5	4.63%
No recibida	37	34.26%
Recibida	66	61.11%
<u>Por cirugía realizada</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
No resectivo	4/12	33.3%
Primario resecado	11/22	50%
Hígado resecado	26/33	78.7%
Primario + hígado resecado	25/39	64.1%
<u>Esquemas para el hígado resecado (n = 51)</u>		
<i>Monodroga</i>	12	23.52%
<i>Duplete</i>	39	76.47%
<i>Con biológico</i>	24	47.06%
Líneas recibidas	1	(1-2)
Ciclos recibidos	8	(6-24)
Toxicidad limitante	13	25.49%

Patrones de recurrencia.

El principal sitio de primera metástasis fue el hígado, el cual se involucró de manera aislada en 82.69%, o con algún otro sitio en conjunto el 95.19%, siendo las recurrencias extrahepáticas aisladas las menos frecuentes con 4.8%.

De los 72 casos sometidos a una hepatectomía, excluyendo los 4 resultados benignos y tomando la información disponible de los reportes histopatológicos (n = 64), la tasa de R0/R1 post-hepatectomía fue de 50% (32/64), de los cuales 10 (31.25%) no presentaban evidencia de enfermedad al cierre del estudio, 6 (18.75%) tuvieron una recurrencia hepática, 9 (28.13%) una recurrencia extrahepática, y 7 (21.88%) una recurrencia mixta. Los patrones de recurrencia se exponen en la Tabla 8.

Tabla 8. Patrón de recurrencia		
Primer sitio de enfermedad extra colónica (n= 108)		
Hepática	86	82.69%
Hepática + extrahepática	13	12.5%
Extrahepática	5	4.8%
No fueron mets	4	3.7%
Sitio de recurrencia post-hepatectomía (n = 64)		
Persistencias	32	50%
No recurrencia	10	31.25%
Extrahepática	9	28.13%
Hepática	6	18.75%
Mixta	7	21.88%

Resultados oncológicos.

Sobrevida global.

De los 64 casos evaluables, tuvimos una sobrevida global de 39 meses, como se observa en la Figura 2. La resección sincrónica no fue significativa para la sobrevida global (Tabla 9.1, Figura 3). Encontramos significancia para el estatus del margen, con medias de 15, 26 y 58 meses para el R2, R1 y R0 respectivamente. (Tabla 9.2). En la tabla 9.3 se recogen las variables y su impacto en la SG, donde encontramos significancia únicamente para el sitio primario, la presencia de morbilidad mayor, la recepción de quimioterapia pseudoadyuvante, la etapa T y la etapa N, en el análisis univariado. Se mantuvo la significancia estadística, únicamente para el sitio del primario, la recepción de quimioterapia postoperatoria y la etapa N. Se pueden observar las curvas respectivas en las figuras de la 5 a la 9.

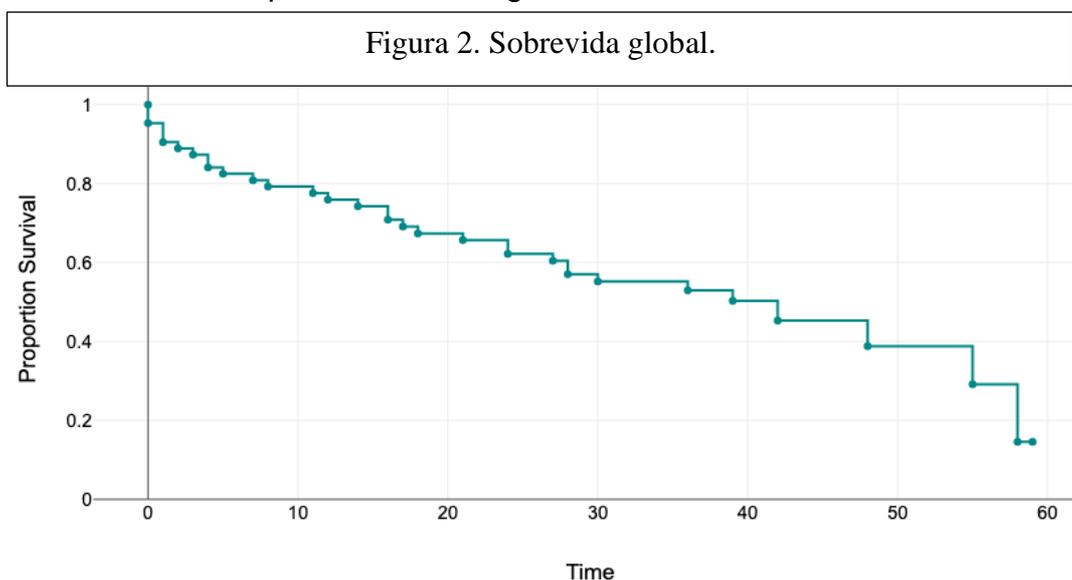


Figura 3. OS por intervención.

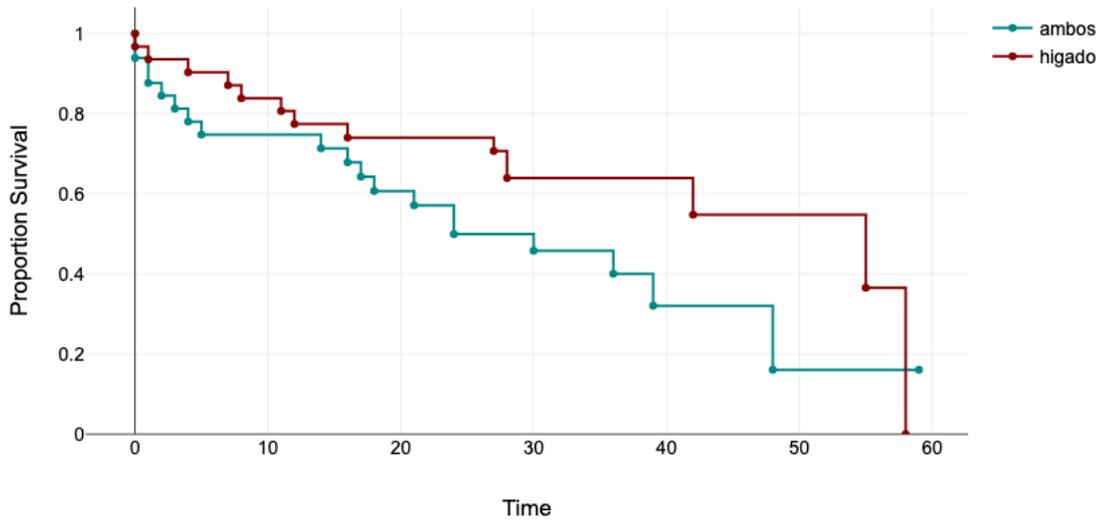


Tabla 9.1 Sobrevida global por intervención.		
(n = 64, log rank p = 0.094)		
Hígado	55	Meses
Hígado y primario	24	Meses

Figura 4. Sobrevida global por margen quirúrgico.

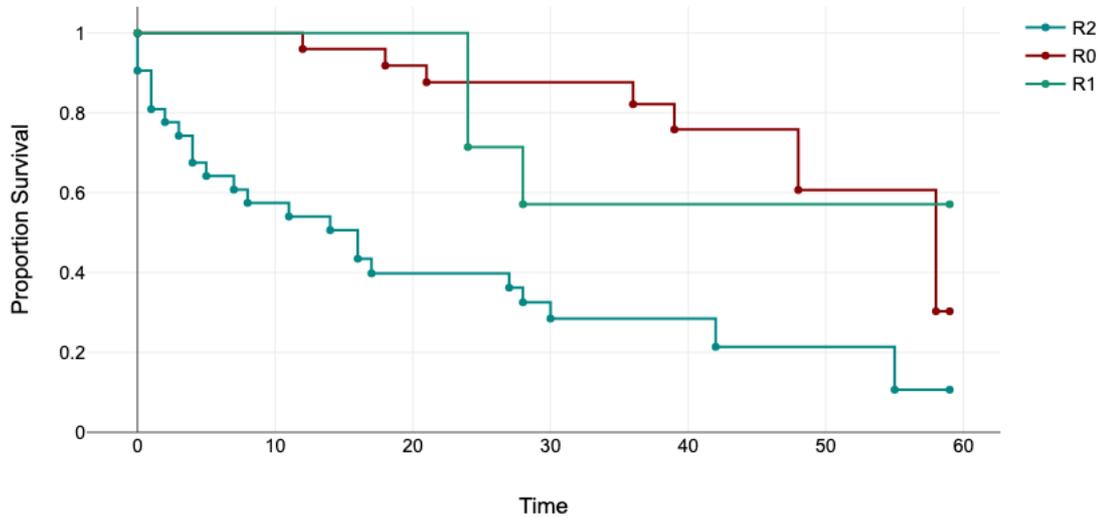


Tabla 9.2 Sobrevida global por margen quirúrgico.		
(n = 64, log rank, p = <0.001)		
R0	58	meses
R1	26	meses
R2	15	meses

Figura 5. OS por sitio primario.

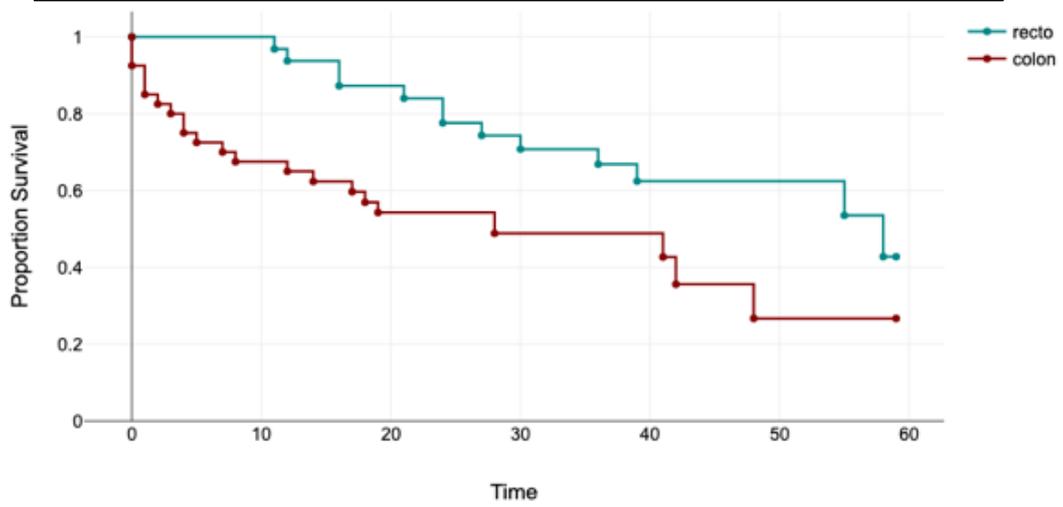


Figura 6. OS por presentación.

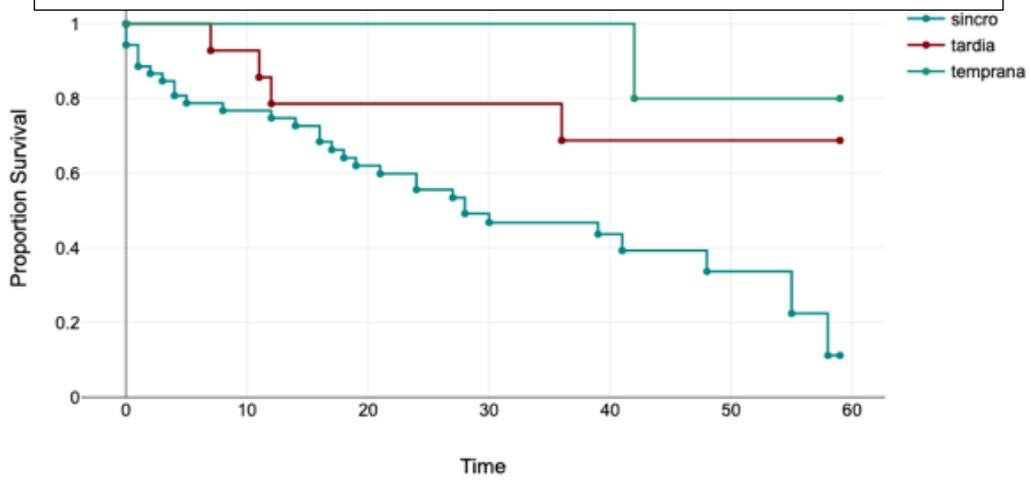


Figura 7. OS por QT.

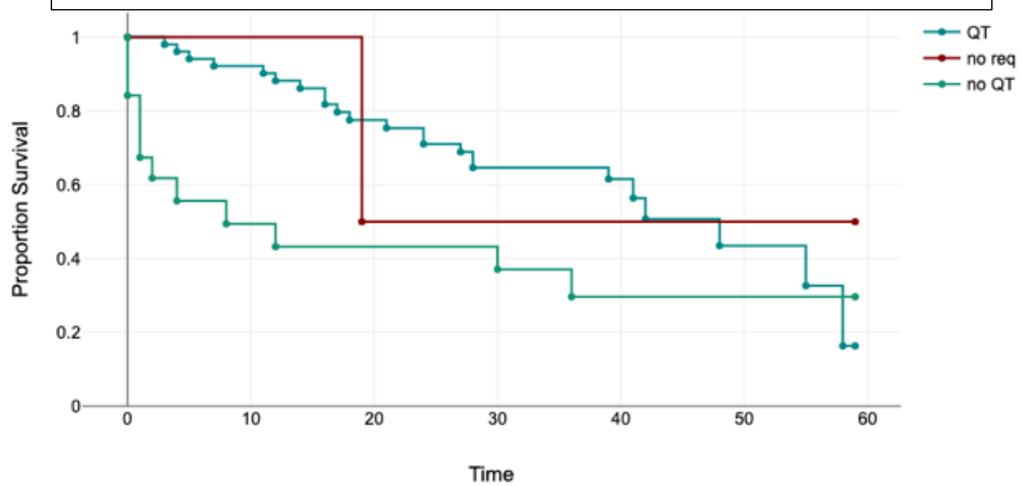


Figura 8. OS por etapa T.

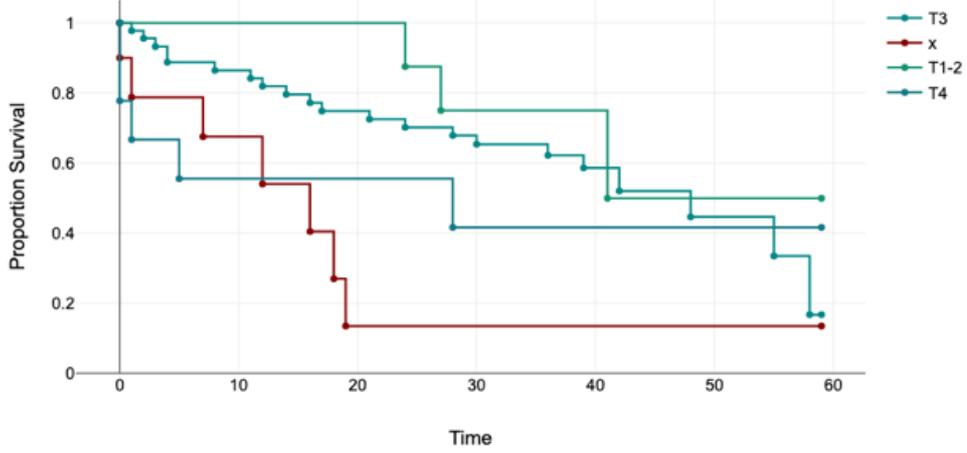


Figura 9. OS por morbilidad.

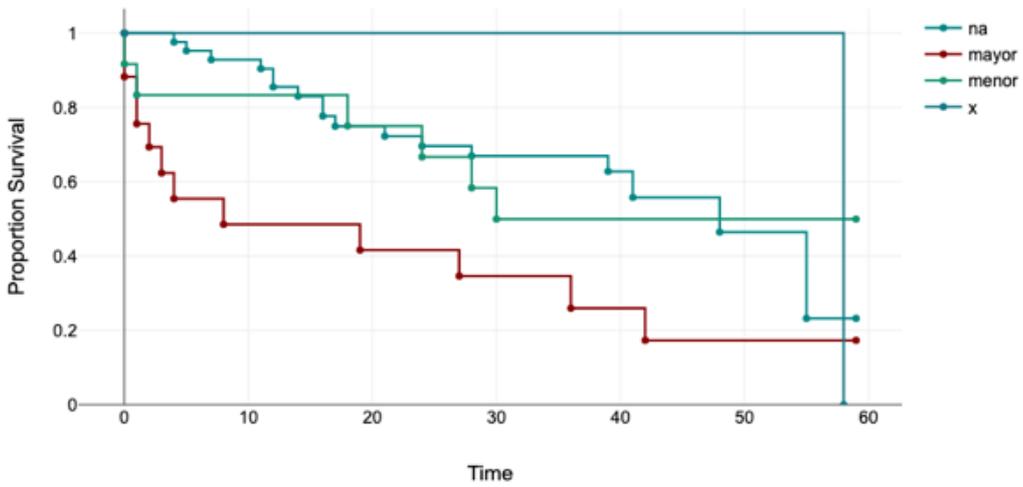


Figura 10. OS por etapa N.

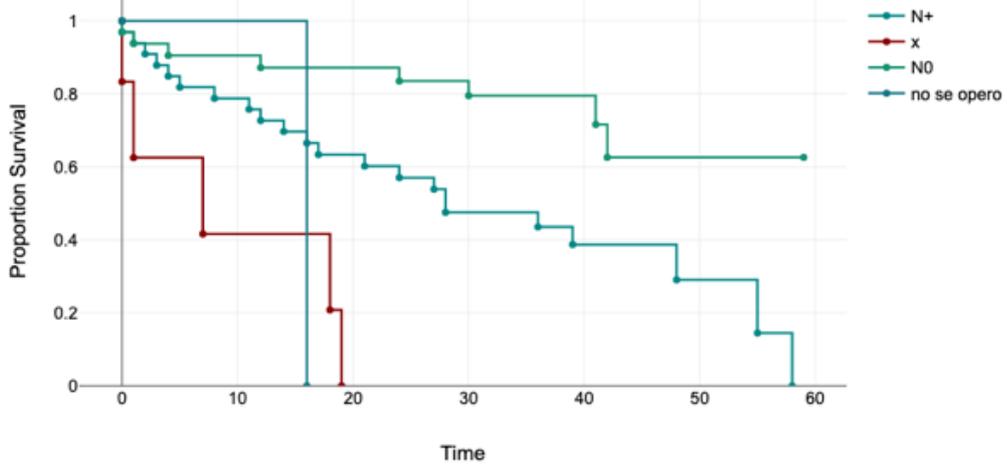


Tabla 9.3. Variables y sobrevida (n = 72) Análisis uni- y multivariado				
	log rank	p	HR	p
Primario (col vs rec)	4.3	0.038	2.85	0.025
Presentacion	5.13	0.077		
Fong score ≥ 3	0.95	0.33		
ASA	6.44	0.092		
Comorbidos	0.45	0.505		
ACE elevado	0.61	0.435		
Cirujano	8.18	0.611		
Sangrado >500	0.21	0.648		
Transfusión transop	2.62	0.105		
Transfusión postop	1.91	0.167		
Morbilidad	10.26	0.016	1.19	0.28
Estancia en UCI	0.59	0.746		
QT adyuvante	7.87	0.02	0.22	0.015
T	10.41	0.015	1.11	0.925
N+	24.84	<0.001	0.02	0.014

Sobrevida libre de enfermedad.

Para los casos resecaados completamente ($n = 32$), con márgenes negativos o estrechos (R1), obtuvimos una sobrevida libre de recurrencia a 3 años de 28%. (Figura 11). Las medianas de recurrencia para el R0 y R1 fueron de 31 y 19 meses respectivamente, sin lograr alcanzar la significancia estadística ($p = 0.087$). Asimismo, no logramos evidenciar una diferencia significativa con base en la intervención realizada ($p = 0.147$) como se puede ver en la Tabla 9.4 y Figuras 12 y 13. Se corrió un análisis univariado donde tuvieron una significancia las variables para cirujano y presencia de morbilidad, perdiendo ambas su significancia en el análisis multivariado. (Tabla 9.3).

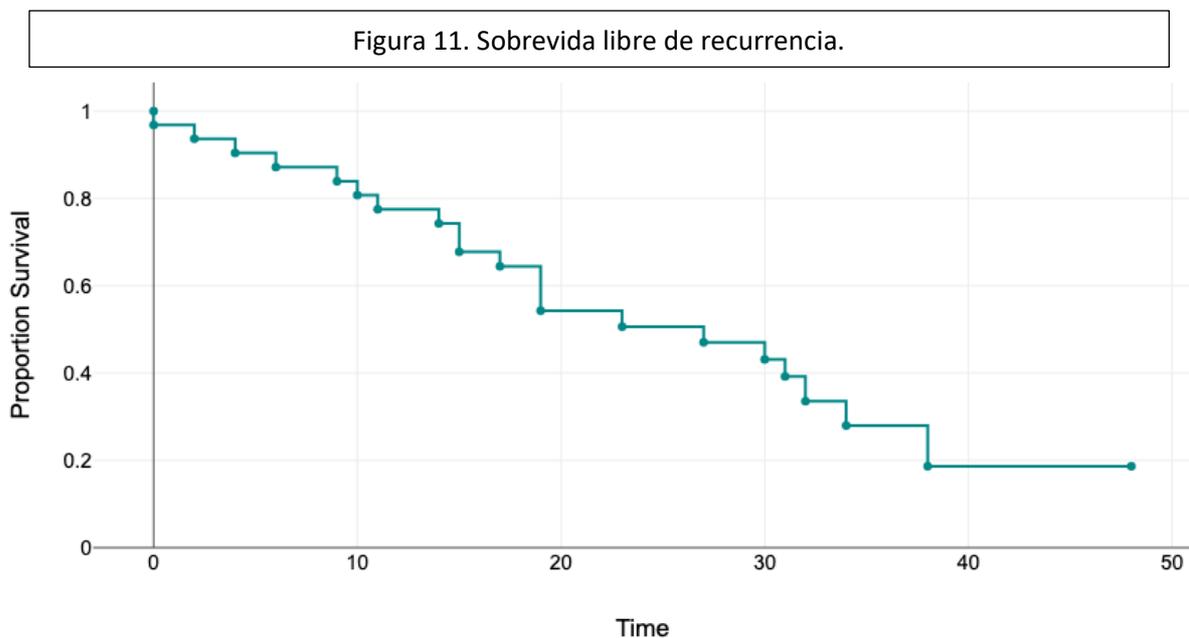


Tabla 9.4 Sobrevida libre de recurrencia (n = 32)		
Por margen (log rank, p = 0.087).		
R0	31	meses
R1	19	meses
Por intervención (log rank p =0.147)		
Hígado	19	meses
Hígado y primario	38	meses

Figura 12. RFS por margen.

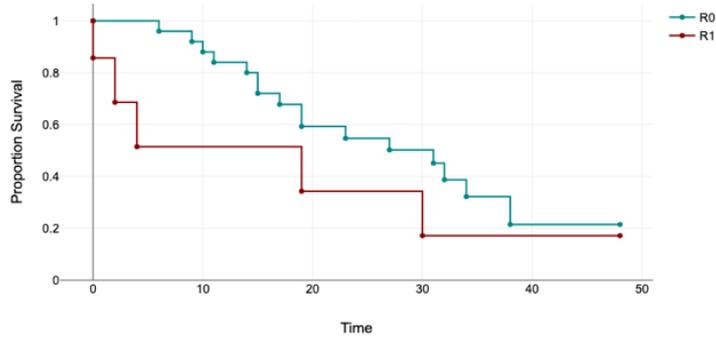
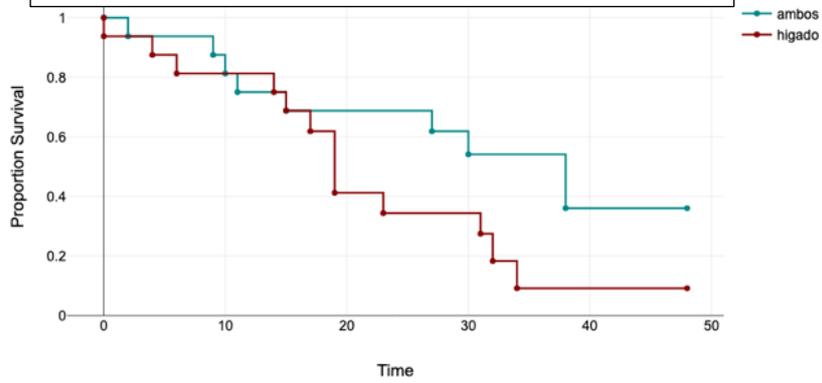


Figura 13. RFS por intervención.



**Tabla 9.5. Variables y recurrencia (n = 32)
Análisis uni- y multivariado.**

	log rank	p	HR	p
Primario (col vs rec)	2.57	0.109		
Presentacion	0.05	0.976		
Fong score ≥3	3.33	0.068		
ASA	1.29	0.524		
Comorbidos	1.01	0.314		
ACE elevado	0.57	0.449		
Cirujano	24.01	0.002	3.87	0.96
Sangrado >500	0.03	0.861		
Transfusión transop	2.88	0.09		
Transfusión postop	2.88	0.09		
Morbilidad	8.49	0.037	0	0.231
Estancia en UCI	0.47	0.492		
QT adyuvante	1.35	0.246		
T	6.64	0.084		
N+	2.05	0.359		

DISCUSION.

Comparando nuestros resultados con la experiencia mundial publicada, la cual es muy variada en términos de volumen de casos anuales, que oscilan entre 15 y 188, con un promedio de 40 nos posicionamos como un centro de alto volumen. La edad media de los pacientes a nivel mundial es de 62 años vs 61 años en nuestra serie, destacando que hasta un 30% de nuestros casos fueron mayores de 70 años. Los tumores primarios se originan habitualmente 2 tercios en colon y 1 tercio en recto. (58,60)

Nuestros casos tuvieron un origen colónico en 55% y el resto en el recto. La mayoría de las series incluyeron tumores T4 únicamente en el 5% de sus casos, con una etapa N+ del 60%, lo cual contrasta con nuestros resultados, ya que incluimos hasta 15% de tumores T4, aunque nuestra proporción de N+ fue del 50%. El tamaño de las metástasis ha sido reportado desde 2.3 hasta 4.0 cm, en nuestro medio fue de 4.8 cm, notoriamente más grandes que las reportadas por otros grupos de trabajo. (4)

Para los procedimientos, en cuanto al sangrado quirúrgico, nuestra mediana de 500 mL, es equiparable al 480 de otros centros, con un requerimiento transfusional equiparable de 30% contra el 29-50% reportado en otros centros. Nuestros tiempos quirúrgicos de 260 minutos, son de entre 40 y 100 minutos más largos que los reportados, muy probablemente con relación a la tecnología de corte, coagulación y engrapado quirúrgico disponibles para la realización de las hepatectomías en países desarrollados. La estancia hospitalaria promedio mundial es de 9 días, para lo cual nuestros resultados arrojan una mediana de 8 días, sin diferencia significativa en este apartado. (69,70)

La tasa de complicaciones que requieren reoperación ha sido reportada en 16%. Para nuestra serie reportamos una tasa de 24%. Una vez más probablemente influenciados por la tecnología disponible en nuestro medio. Para los pacientes con recurrencias hepáticas tras una metastasectomía inicial, existe el recurso de la re-resección hepática, la cual alcanza hasta un 22% de los procedimientos en algunos centros. En nuestra casuística esta cifra fue del 6.9%. (17,71)

Encontramos que nuestra mortalidad y morbilidad de 13% y 38% se comparan con el 1% y 30% de otras series, respectivamente. Destaca que la morbilidad es equiparable al resto de la literatura, con un aumento de 13 veces más en mortalidad, lo cual podría ir en relación a la experiencia quirúrgica del hospital, ya que no existen uno o dos cirujanos designados únicamente a este tipo de procedimientos, lo cual condiciona que cada cirujano se exponga a volúmenes bajos de entre 2 y 3 casos por año, y por cirujano en promedio, observando en nuestro análisis que el cirujano es una de las variables más importantes que impactan la la mortalidad postoperatorias y la sobrevida libre de recurrencia y que existe una tendencia a su disminución en función del volumen de casos realizados.

Las tasas de R0 reportadas van del 74 al 92%, las cuales son por lo menos 2 veces más altas que nuestro 39%. Asimismo, las tasas de R2 reportadas en otros centros nunca exceden el 10%, comparadas con el 50% de nuestra cohorte. La sobrevida mundial a 5 años es del 48%, en nuestros resultados obtuvimos un 30%, debido a la gran cantidad de márgenes positivos de nuestra serie. Sin embargo, para los pacientes R0 alcanzamos una media de 39 meses, la cual es comparable a los 42 meses reportados en la literatura. Los patrones de recurrencia que observamos difieren de lo reportado, ya que se habla de hasta 46% de recurrencias intrahepáticas, mientras que nosotros tuvimos únicamente el 27%, para los sitios extrahepáticos se ha reportado un 31%, comparado con el 40% de nuestra serie, quizá en función del mayor porcentaje de tumores rectales, que son los que tienden a generar metástasis fuera del hígado, y las recurrencias mixtas reportadas en la literatura son del 22%, mientras que en nuestra serie fueron del 31%, con la misma consideración comentada para los tumores rectales.(16,59,69,72)

CONCLUSIÓN

De nuestro análisis concluimos que las condiciones del entorno clínico donde se llevan a cabo procedimientos de gran impacto, como las metastasectomías hepáticas, en efecto ejercen una influencia multifactorial, que va desde la prostración quirúrgica con la que se programan los procedimientos, los cuales en 25% de los casos requieren un escalamiento respecto al plan original, y que hasta en 11% de los casos que fueron valorados como resecables, son completamente irresecables al momento de la cirugía.

Asimismo, es evidente que la falta de accesibilidad a tecnologías quirúrgicas contemporáneas que facilitan la resección hepática tiene un impacto en los parámetros quirúrgicos a corto plazo, lo anterior conjuntándose con la falta de un equipo conformado, dedicado única y exclusivamente a los procedimientos resectivos de hígado, lo cual ha sido evidenciado en nuestra tasa de mortalidad, reoperación y R0 reportadas en el presente estudio.

A nuestro conocimiento, este es uno de los pocos estudios realizados en nuestro medio que versan sobre este procedimiento que se lleva a cabo con poca frecuencia fuera de centros de alto volumen y que pretende aportar datos para la toma de decisiones clínicas, ubicándose en el contexto de la seguridad social en México.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez-Sánchez YL, Escudero-de los Ríos PM, Arias-Flores R, Barrios-Bautista F, Philadelphia E. Epidemiología del cáncer en pacientes adultos del hospital de oncología del centro médico siglo XXI, Instituto Mexicano del seguro social. *Cir Cir*. 2013;81(6):508–16.
2. Sorbye H. Recurrence patterns after resection of liver metastases from colorectal cancer. *Recent Results in Cancer Research*. 2014;203:243–52.
3. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow H, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol*. 2020 Oct 24;11(10):761–808.
4. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: An international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009;250(3):440–7.
5. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical Score for Predicting Recurrence After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 1999;230(3):309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1420876/pdf/19990900s00004p309.pdf>
6. Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H, et al. The Management of Recurrence within Six Months after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Dig Surg*. 2020;37(4):282–91.
7. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. WOR LD Resection of Colorectal Liver Metastases. Vol. 19, *World J. Surg*. 1995.
8. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. *The American Journal of Surgery* [Internet]. 1963 Jan;105(1):24–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0002961063902630>
9. Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2020;22(5):647–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02182-z>
10. Langella S, Ardito F, Russolillo N, Panettieri E, Perotti S, Mele C, et al. Intraoperative Ultrasound Staging for Colorectal Liver Metastases in the Era of Liver-Specific Magnetic Resonance Imaging: Is It Still Worthwhile? *J Oncol*. 2019 Sep 22;2019:1–8.
11. Cantisani V. Liver metastases: Contrast-enhanced ultrasound compared with computed tomography and magnetic resonance. *World J Gastroenterol*. 2014;20(29):9998.
12. Schima W. Liver metastases of colorectal cancer: US, CT or MR? *Cancer Imaging*. 2005;5(special issue A):S149–56.
13. Renzulli M, Clemente A, Ierardi AM, Pettinari I, Tovoli F, Brocchi S, et al. Imaging of Colorectal Liver Metastases: New Developments and Pending Issues. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan 8;12(1):151.

14. Kong G, Jackson C, Koh DM, Lewington V, Sharma B, Brown G, et al. The use of 18F-FDG PET/CT in colorectal liver metastases—comparison with CT and liver MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008 Jul 18;35(7):1323–9.
15. Jones OM, Rees M, John TG, Bygrave S, Plant G. Biopsy of resectable colorectal liver metastases causes tumour dissemination and adversely affects survival after liver resection. *British Journal of Surgery*. 2005 Aug 17;92(9):1165–8.
16. PALKOVICS A, VERECZKEI A, KALMÁR KN, FINCSUR A, KISS I, NÉMETH B, et al. The Issue of Survival After Colorectal Liver Metastasis Surgery: Parenchyma Sparing vs . Radicality. *Anticancer Res [Internet]*. 2018 Nov 5;38(11):6431–8. Available from: <http://ar.iijournals.org/lookup/doi/10.21873/anticanres.13004>
17. Andreou A, Gloor S, Inglin J, Di Pietro Martinelli C, Banz V, Lachenmayer A, et al. Parenchymal-sparing hepatectomy for colorectal liver metastases reduces postoperative morbidity while maintaining equivalent oncologic outcomes compared to non-parenchymal-sparing resection. *Surg Oncol*. 2021 Sep 1;38.
18. Hu D, Pan Y, Chen G. Colorectal cancer liver metastases: An update of treatment strategy and future perspectives. *Surgery in Practice and Science*. 2021 Dec;7:100042.
19. Pinto A, Eveno C, Pocard M. Update on clinical trials in colorectal cancer peritoneal metastasis. *International Journal of Hyperthermia*. 2017 Jul 4;33(5):543–7.
20. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb;22(2):256–66.
21. Beard RE, Khan S, Troisi RI, Montalti R, Vanlander A, Fong Y, et al. Long-Term and Oncologic Outcomes of Robotic Versus Laparoscopic Liver Resection for Metastatic Colorectal Cancer: A Multicenter, Propensity Score Matching Analysis. *World J Surg*. 2020 Mar 20;44(3):887–95.
22. Kawaguchi Y, Vauthey JN. The Landmark Series: Randomized Control Trials Examining Perioperative Chemotherapy and Postoperative Adjuvant Chemotherapy for Resectable Colorectal Liver Metastasis. Vol. 27, *Annals of surgical oncology*. NLM (Medline); 2020. p. 4263–70.
23. Seshadri RA, Gupta S. Complete Radiologic and Metabolic Response of Colorectal Liver Metastasis After Neoadjuvant Chemotherapy: To Resect or Not? *Indian J Surg Oncol*. 2014 Sep 1;5(3):208–10.
24. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, el Hajjam M, Chagnon S, et al. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2006 Aug 20;24(24):3939–45. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.05.8727>
25. VUJIC J, SCHÖLLNAST H, MARSONER K, WIENERROITHER V, BACHER H, MISCHINGER HJ, et al. Marking Disappearing Colorectal Liver Metastases After Complete Response to Neoadjuvant Chemotherapy *via* CT – A Pilot Study. *Anticancer Res [Internet]*. 2019 Jul 1;39(7):3847–54. Available from: <http://ar.iijournals.org/lookup/doi/10.21873/anticanres.13534>

26. Al-Sharif E. Portal vein embolization effect on colorectal cancer liver metastasis progression: Lessons learned. *World J Clin Oncol.* 2015;6(5):142.
27. Dueland S, Yaqub S, Syversveen T, Carling U, Hagness M, Brudvik KW, et al. Survival Outcomes After Portal Vein Embolization and Liver Resection Compared With Liver Transplant for Patients With Extensive Colorectal Cancer Liver Metastases. *JAMA Surg.* 2021 Jun 1;156(6):550.
28. Osei-Bordom DC, Sivesh K, Niki C. Colorectal cancer, liver metastases and biotherapies. *Biomedicines.* 2021;9(8).
29. Bednarsch J, Czigany Z, Sharmeen S, van der Kroft G, Strnad P, Ulmer TF, et al. ALPPS versus two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases—a comparative retrospective cohort study. *World J Surg Oncol.* 2020 Dec 24;18(1):140.
30. Takahashi H, Berber E. Role of thermal ablation in the management of colorectal liver metastasis. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2020 Feb;9(1):49–58.
31. Mimmo A, Pegoraro F, Rhaïem R, Montalti R, Donadieu A, Tashkandi A, et al. Microwave Ablation for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Pooled Oncological Analyses. *Cancers (Basel).* 2022 Mar 3;14(5):1305.
32. Krul MF, Gerritsen SL, Vissers FL, Klompenhouwer EG, Ruers TJM, Kuhlmann KFD, et al. Radiofrequency versus microwave ablation for intraoperative treatment of colorectal liver metastases. *European Journal of Surgical Oncology.* 2022 Apr;48(4):834–40.
33. Zarour LR, Anand S, Billingsley KG, Bisson WH, Cercek A, Clarke MF, et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis: Evolving Paradigms and Future Directions. *Cmgh [Internet].* 2017;3(2):163–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmgh.2017.01.006>
34. Marques RP, Godinho AR, Heudtlass P, Pais HL, Quintela A, Martins AP. Cetuximab versus bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a comparative effectiveness study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2020 May 6;146(5):1321–34.
35. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, Raab HR, Weitz J, Lordick F, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). *Annals of Oncology.* 2014 May;25(5):1018–25.
36. Cremolini C, Rossini D, Lonardi S, Antoniotti C, Pietrantonio F, Marmorino F, et al. Modified FOLFOXIRI plus panitumumab (mFOLFOXIRI/PAN) versus mFOLFOX6/PAN as initial treatment of patients with unresectable *RAS* and *BRAF* wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the phase III randomized TRIPLETE study by GONO. *Journal of Clinical Oncology.* 2022 Jun 10;40(17_suppl):LBA3505–LBA3505.
37. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *Journal of Clinical Oncology.* 2007 Oct 10;25(29):4557–61.
38. Jiang W, Yu Q, Ning R, Zhao W, Wei C. Efficacy of bevacizumab versus epidermal growth factor receptor inhibitors for wild-type *RAS* metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018 Jul;Volume 11:4271–81.

39. Cremolini C, Marmorino F, Loupakis F, Masi G, Antoniotti C, Salvatore L, et al. TRIBE-2: a phase III, randomized, open-label, strategy trial in unresectable metastatic colorectal cancer patients by the GONO group. *BMC Cancer*. 2017 Dec 9;17(1):408.
40. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, García Alfonso P, Rivoire M, Mudan S, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Annals of Oncology*. 2015 Apr;26(4):702–8.
41. Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, et al. Impact of Consensus Molecular Subtype on Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results From CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 Aug 1;37(22):1876–85.
42. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2017 Aug 19;32(8):1179–90.
43. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Kaiser F, Al-Batran SE, et al. FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab for advanced colorectal cancer: final survival and per-protocol analysis of FIRE-3, a randomised clinical trial. *Br J Cancer*. 2021 Feb 2;124(3):587–94.
44. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Feb 10;27(5):672–80.
45. Dotan E, Meropol NJ, Burtness B, Denlinger CS, Lee J, Mintzer D, et al. A Phase II Study of Capecitabine, Oxaliplatin, and Cetuximab with or Without Bevacizumab as Frontline Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. A Fox Chase Extramural Research Study. *J Gastrointest Cancer*. 2012 Dec 1;43(4):562–9.
46. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Nov;14(12):1208–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204513704479>
47. Bridgewater JA, Pugh SA, Maishman T, Emlinton Z, Mellor J, Whitehead A, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):398–411.
48. Chun YJ, Kim SG, Lee KW, Cho SH, Kim TW, Baek JY, et al. A Randomized Phase II Study of Perioperative Chemotherapy Plus Bevacizumab Versus Postoperative Chemotherapy Plus Bevacizumab in Patients With Upfront Resectable Hepatic Colorectal Metastases. *Clin Colorectal Cancer*. 2020 Sep;19(3):e140–50.
49. Pan Z, Peng J, Lin J, Chen G, Wu X, Lu Z, et al. Is there a survival benefit from adjuvant chemotherapy for patients with liver oligometastases from colorectal cancer after curative resection? *Cancer Commun* [Internet]. 2018 Dec;38(1):29. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1186/s40880-018-0298-8>

50. Jindal V, Gupta R, Sahu KK, Rahi MS, Stender MJ, Jaiyesimi IA. Doublet (FOLFOX or FOLFIRI) versus triplet (FOLFOXIRI) backbone chemotherapy regimen as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 May 20;39(15_suppl):3593–3593.
51. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Martens UM, Held S, Greeve J, Florschütz A, et al. Final results and OS of the randomized phase II VOLFI trial (AIO- KRK0109): mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild- type metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019 May 20;37(15_suppl):3511–3511.
52. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):1–7.
53. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev*. 2015 Nov;41(9):729–41.
54. Boudjema K, Locher C, Sabbagh C, Ortega-Deballon P, Heyd B, Bachellier P, et al. Simultaneous Versus Delayed Resection for Initially Resectable Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases. *Ann Surg*. 2021 Jan;273(1):49–56.
55. Chan AKC, Mason JM, Baltatzis M, Siriwardena AK, Sheen AJ, O'Reilly DA, et al. Management of Colorectal Cancer with Synchronous Liver Metastases: An Inception Cohort Study (CoSMIC). *Ann Surg Oncol*. 2022 Mar 1;29(3):1939–51.
56. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of Long-term Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):125–35.
57. Sa Cunha A. A Second Liver Resection Due to Recurrent Colorectal Liver Metastases. *Archives of Surgery [Internet]*. 2007 Dec 1;142(12):1144. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.142.12.1144>
58. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: A multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247(1):125–35.
59. Hill CRS, Chagpar RB, Callender GG, Brown RE, Gilbert JE, Martin RCG, et al. Recurrence following hepatectomy for metastatic colorectal cancer: Development of a model that predicts patterns of recurrence and survival. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(1):139–44.
60. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1096–103.
61. Navarro-Freire F, Navarro-Sánchez P, Mirón-Pozo B, Delgado-Ureña T, Antonio Jiménez-Ríos J, Antonio García-López P, et al. Recurrence of liver metastases from colorectal cancer and repeat liver resection. Vol. 107, *Rev esp enferm dig (Madrid)*. 2015.
62. Hallet J, Sa Cunha A, Adam R, Goéré D, Bachellier P, Azoulay D, et al. Factors influencing recurrence following initial hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2016 Sep 1;103(10):1366–76.

63. Egeland C, Rostved AA, Schultz NA, Pommergaard HC, Daugaard TR, Thøfner LB, et al. Morbidity and mortality after liver surgery for colorectal liver metastases: a cohort study in a high-volume fast-track programme. *BMC Surg.* 2021 Dec 14;21(1):312.
64. Galjart B, van der Stok EP, Rothbarth J, Grünhagen DJ, Verhoef C. Posttreatment Surveillance in Patients with Prolonged Disease-Free Survival After Resection of Colorectal Liver Metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2016 Nov 1;23(12):3999–4007.
65. Tie J, Lipton L, Desai J, Gibbs P, Jorissen RN, Christie M, et al. KRAS Mutation Is Associated with Lung Metastasis in Patients with Curatively Resected Colorectal Cancer. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2011 Mar 1;17(5):1122–30. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-10-1720>
66. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011 Oct 15;117(20):4623–32.
67. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
68. de la Madrid H M. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Mexico: Diario Oficial de la Federación; 1986.
69. Angelsen JH, Horn A, Eide G, Viste A. Surgery for colorectal liver metastases: the impact of resection margins on recurrence and overall survival. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2014;12(1):127. Available from: <http://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7819-12-127>
70. Brecht LC, Rachid AF. Predictors of recurrence after a first hepatectomy for colorectal cancer liver metastases: A retrospective analysis. *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):1–8.
71. Egeland C, Rostved AA, Schultz NA, Pommergaard HC, Daugaard TR, Thøfner LB, et al. Morbidity and mortality after liver surgery for colorectal liver metastases: a cohort study in a high-volume fast-track programme. *BMC Surg.* 2021 Dec 1;21(1).
72. LUMACHI F, CHIARA GB, TOZZOLI R, DEL CONTEA A, BASSO SMM. Factors Affecting Survival in Patients with Lung Metastases from Colorectal Cancer. A Short Meta-analysis. *Anticancer Res* [Internet]. 2016 Jan 1;36(1):13 LP – 19. Available from: <http://ar.iiarjournals.org/content/36/1/13.abstract>

ANEXOS

Anexo 1. Cédula de recolección de datos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS



“PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA”

Folio		Enfermedad extrahepática al momento de resección (sí, no)	
Sexo		Periodo libre de enfermedad del primario colorrectal (meses)	
Edad		Número de metástasis hepáticas	
Fecha cirugía primario		Tamaño de la metástasis dominante (en cm)	
Fecha cirugía hígado		Nivel de ACE prequirúrgico (ng/dL)	
Fecha último control		Estado ganglionar del tumor primario (N0, N+)	
Fecha dx met hígado (primera met)		Sitio del tumor primario. (colon, recto)	
Método dx primera met (US, TAC, RMN, PET)		Diferenciación histológica del primario	
Fecha dx recurrencia post hepatectomía		Score de Fong	
Método dx recurrencia (US, TAC, RMN, PET)		Presentación de las metástasis (sincrónica, meta temprana, meta tardía)	
Cirujano		Distribución (unilobar vs bilobar)	
Tipo de resección (subsegmentaria, 1 seg, 2 seg, 3 seg)		Recibió tratamiento sistémico previo a la resección hepática	
Tiempo quirúrgico (min)		Agente/esquema recibido preqx	
Sangrado (mL)		Ciclos recibidos preqx	
Morbilidad quirúrgica (menor, mayor <reoperación>)		Pseudoadyuvancia postqx	
Mortalidad quirúrgica 90d (sí, no)		Agente/esquema recibido postqx	
Estancia hospitalaria (días)		Ciclos recibidos postqx	
Sitio de recurrencia		Recibió radioterapia, previo a la resección hepática	
Re-resección hepática (sí, no)		Dosis y fraccionamiento recibidos preqx	
Transfusión transoperatoria (1,2,3 etc CE)		Sobrevida global (meses)	
Transfusión postoperatoria (1,2,3 etc CE)		Periodo libre de enfermedad de la resección hepática (meses)	
Reoperación 90 d (sí, no)		TNM	
Margen quirúrgico (R0, R1 <1 mm o menos>, R2)		EC	

Anexo 2. Aviso de privacidad.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

Título del Proyecto: “PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA”

Registro: PENDIENTE

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330 Col. Doctores, CP 06720, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

Teléfono: 56276960

Correo electrónico: marcosgub@gmail.com

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer y analizar los resultados que hemos tenido con el tratamiento de este problema de salud, y para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: sexo y edad, así como otros datos considerados como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: 1. Adquisición y manejo de la información desprovistos de manera directa, de los datos de identificación del paciente. 2. Restricción en el acceso y uso de la base de datos que formaremos, exclusivamente a los investigadores involucrados en este estudio. 3. No comunicación o divulgación de la información concentrada durante este estudio, fuera del ámbito del grupo de investigadores específicos al mismo. 4. Publicación de los resultados y de las conclusiones del estudio sin información que permitiera la identificación de algún paciente en particular.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable, Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera, o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. Itze Paloma Álvarez Mora, ubicado en Avenida Cuauhtémoc

Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comite.eticaonco@gmail.com

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales no será compartida y manejada por personas distintas a esta institución.

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular (sujeto que participará en el estudio):

FECHA:

Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

No aplica firma del sujeto del estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.



Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Firma y nombre del investigador principal



Dr. Michel Hernández Valadez
Firma y nombre del alumno

Anexo 3. Carta de confidencialidad para investigadores y/o coinvestigadores.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o
COINVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 28 de marzo del 2023

Yo Marcos Gutiérrez de la Barrera investigador del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, con relación al protocolo No. Pendiente titulado: PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA, que me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

A t e n t a m e n t e



Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Firma y nombre del investigador principal



Dr. Michel Hernández Valadez
Firma y nombre del alumno

Anexo 4. Carta de compromiso de confidencialidad desempeñando funciones como revisor de expedientes clínicos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN**

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO
FUNCIONES COMO: Revisor De Expedientes Clínicos**

Yo, Marcos Gutiérrez de la Barrera, en mi carácter de REVISOR DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **PATRON DE RECURRENCIA, RESULTADOS OPERATORIOS Y DESENLACES ONCOLOGICOS EN PACIENTES CON CANCER COLORRECTAL METASTASICO SOMETIDOS A UNA RESECCION HEPATICA EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA DE LA SEGURIDAD SOCIAL MEXICANA** y cuyo investigador responsable es **Marcos Gutiérrez de la Barrera**.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.



Dr. Marcos Gutiérrez de la Barrera
Firma y nombre del investigador principal



Dr. Michel Hernández Valadez
Firma y nombre del alumno

1 "El responsable velará por el cumplimiento de los principios de protección de datos personales establecidos por esta Ley, debiendo adoptar las medidas necesarias para su aplicación. Lo anterior aplicará aún y cuando estos datos fueren tratados por un tercero a solicitud del responsable. El responsable deberá tomar las medidas necesarias y suficientes para garantizar que el aviso de privacidad dado a conocer al titular sea respetado en todo momento por él o por terceros con los que guarde alguna relación jurídica"

Anexo 5. Cronograma de actividades

Actividades	2021				2022		2023				2024
	Ago	Sep Oct	Nov	Dic	Ene	Feb Dic	Ene Abr	May Jul	Ago	Sep Dic	Mar
Formulación de pregunta de investigación e hipótesis	x										
Búsqueda y revisión de la literatura		x	x	x	x						
Redacción del marco teórico			x	x	x						
Elaboración del protocolo de investigación				x	x	x	x				
Presentación ante comité de ética							x	x			
Recolección y captura de datos								x	x	x	
Análisis de resultados									x	x	
Redacción de tesis e impresión										x	
Presentación de resultados										x	
Obtención del grado de especialista											x