



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI “HOSPITAL DE ONCOLOGIA”

**FACTORES PRONÓSTICO DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS
HEPÁTICAS RESECADAS POR CÁNCER COLORRECTAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:
ONCOLOGÍA QUIRÚRGICA.

PRESENTA:

JOSE ANTONIO VILLEGAS VELAZQUEZ¹

ASESOR DE TESIS:

DR. SAÚL RODRIGUEZ RAMÍREZ²

MEXICO D.F FEBRERO 2014

¹Medico residente de séptimo año de cirugía oncológica. Hospital de oncología CMN SXXI.

Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075 Ext 22669. Correo electrónico jantvillegas@hotmail.com

²Jefe del servicio de colon y recto. Hospital de oncología CMN SXXI.

Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075 Ext 22669. Correo electrónico saul.rodriguezr@imss.gob.mx



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOJA DE FIRMAS

Dr. José Antonio Villegas Velázquez.

Medico residente de séptimo año de cirugía oncológica. Hospital de oncología CMN SXXI.

Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075 Ext 22669.

Correo electrónico jantvillegas@hotmail.com

Firma.

Dr. Saúl Rodríguez Ramírez.

Jefe del servicio de colon y recto. Hospital de oncología CMN SXXI.

Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075 Ext 22669.

Correo electrónico saul.rodriguezr@imss.gob.mx

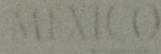
Firma.

Dr. Gabriel González Ávila

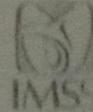
Jefe de la división de educación en salud.

Dirección Cuauhtémoc 330 Col. Doctores C.P 06725 Tel. (0155) 57618075

Firma.



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 11/10/2013

DR. SAUL RODRÍGUEZ RAMÍREZ

PRESENTE

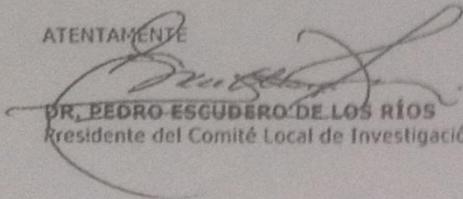
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

FACTORES PRONÓSTICOS DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS HEPÁTICAS RESECADAS POR CÁNCER COLORRECTAL

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3602-12

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Residente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD

CONTENIDO

RESUMEN	
1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	6-8
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
3.- JUSTIFICACION.....	10
4.- HIPOTESIS.....	11
5.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	12
a) GENERAL	
b) ESPECIFICOS	
6.- MATERIAL Y METODOS.....	13
A) TIPO DE ESTUDIO	
B) UNIVERSO DE TRABAJO	
C) PROCEDIMIENTO PARA OBTENER LA MUESTRA	
7.- DETERMINACION ESTADISTICA DE LA MUESTRA.....	13
8.- CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL Y GRUPO CONTROL..	13
9.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	14
a) INCLUSION	
b) NO INCLUSION	
c) EXCLUSION	
10.- DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.....	15-16
11.- ANALISIS ESTADISTICO.....	17
12.- ASPECTOS ETICOS.....	18
13.- RECURSOS.....	19
14.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	20
15.- RESULTADOS.....	21-26
16.- DISCUSION.....	27-30
17.- ANEXOS.....	31-32
18.- BIBLIOGRAFIA.....	33-35

RESUMEN

FACTORES PRONÓSTICOS DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS HEPÁTICAS RESECADAS POR CÁNCER COLORRECTAL

Introducción: En México se registraron 3 802 casos en el año 2003, lo que lo ubica en primer lugar en cánceres de tubo digestivo. El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar como neoplasia más frecuente en ambos sexos, también es el tercero en frecuencia en términos de mortalidad a nivel mundial. En México ocupa el quinto lugar en mortalidad en ambos sexos. Las metástasis hepáticas se desarrollan en el 50% de los casos de cáncer colorrectal, 20% -25% de los pacientes presentan metástasis hepáticas sincrónicas y hasta 50% desarrollan metástasis hepáticas después de la resección del tumor primario. La historia natural de la enfermedad hepática de primario colorrectal sin tratamiento, la supervivencia media a un año es de 31% y 0.9% a 4 años, dependiendo de factores como: volumen de hígado comprometido, metástasis linfática en mesenterio, nivel de ACE y edad del paciente. La resección es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal. Sin embargo, a pesar de la resección hepática con intento curativo, hasta el 60% de los pacientes pueden desarrollar posteriormente enfermedad recurrente. De éstas aproximadamente 20 a 30% tienen metástasis hepáticas recurrentes aisladas, y se puede repetir la resección con tasas de supervivencia a 5 años del 26 al 41%. Se han realizado varias escalas pronósticas para predecir la supervivencia en este grupo de pacientes, siendo las más importantes, la de Fong, Iwatsuki, Nordinger y Basingstoke, teniendo los siguientes factores como de mayor sensibilidad: ACE inicial, enfermedad extrahepática, grado de diferenciación, margen positivo de resección, más de una metástasis hepática, enfermedad ganglionar positiva y diámetro del tumor mayor, sin embargo hay pocos estudios en relación al impacto de la supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a resección hepática por esta neoplasia y las complicaciones.

Objetivos: Identificar los factores pronósticos más significativos, reportados en la literatura y evaluar la posible asociación de complicaciones posquirúrgicas en la cirugía de las metástasis hepáticas en cuanto a supervivencia global en pacientes con metástasis hepáticas resecadas por cáncer colorrectal en el hospital de oncología CMN SXXI.

Material y métodos: estudio retrospectivo, longitudinal, de cohorte histórica y analítico.

Resultados: Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a complicaciones postoperatorias: grupo no complicado 19 pacientes y complicado 33 pacientes. Las características perioperatorias se compararon.

La edad promedio 55 años para ambos grupos, la localización del tumor primario fue de colon 24 y recto 19.

Las etapas clínicas 4 pacientes con EC II, 12 para EC III y 27 en EC IV, predominando las etapas más avanzadas en el grupo de complicados (11 vs 7 en EC III y 17 vs 10 en EC IV).

En 14 pacientes se realizó cirugía sincrónica y en 29 cirugía en tiempo diferente a la resección del tumor primario.

Los tipos histológicos el más frecuente encontrado fue el adenocarcinoma clásico en 40 pacientes, uno con células en anillo de sello y dos mucinosos.

En el análisis bivariado se encontró que los pacientes con más de una resección hepática mostraron mayor tasa de complicación (P 0.039). el número de procedimientos la segunda resección mostró importancia para el riesgo de complicaciones (P 0.0005). El diámetro mayor del tumor, es decir aquellos mayor de 5 cm mostraron mayor riesgo de complicaciones (P 0.030). La severidad de las complicaciones mostró p significativa de 0.005.

En el presente estudio se muestra una tendencia sobre el grado de severidad de las complicaciones y la supervivencia a largo plazo, sin embargo las complicaciones como tal no tienen un impacto negativo sobre la supervivencia, esto es tal vez por la cantidad de pacientes del estudio.

1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Globalmente, en el 2010 se registraron 1,200, 000 casos nuevos de cáncer colorrectal, lo que representa el 10% de las neoplasias malignas en el humano y mortalidad casi 609, 000 casos.¹

El cáncer colorrectal en los Estados la cuarta causa de cáncer y la segunda causa de muerte por cáncer. En 2012 se estiman 103,170 nuevos casos de cáncer de colon y 40,290 casos de cáncer de recto.²

En México se registraron 3 802 casos en el año 2003, lo que ubica a esta entidad en el primer lugar por frecuencia entre los cánceres de tubo digestivo.³

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar como neoplasia más frecuente en ambos sexos, también es el tercero en frecuencia en términos de mortalidad a nivel mundial. En México ocupa el quinto lugar en mortalidad en ambos sexos.⁴

La historia natural de la enfermedad hepática de primario colorrectal en un reporte de 484 pacientes que no recibieron tratamiento, la sobrevida media a un año fue del 31% y 0.9% a 4 años, la sobrevida promedio variaba entre 3.1 y 21 meses dependiendo de la presencia de múltiples variables como volumen de hígado comprometido, metástasis linfática en mesenterio, nivel de ACE, edad del paciente.

La cirugía hepática por cáncer colorrectal metastásico no fue aceptada inicialmente por los altos índices de mortalidad en el perioperatorio hasta el 13%, sin embargo, gracias a la mejora en la técnica quirúrgica y al manejo perioperatorio, actualmente se considera el estándar de tratamiento, con mortalidad del 1%.⁶⁻⁷

La resección hepática por enfermedad metastásica en la década de los setentas se mantuvo controversial, Foster reportó una revisión de 123 pacientes a los que se realizó resección metastásica con morbilidad quirúrgica del 17.3% (20 de 115), de los 83 pacientes de primario colorrectal la sobrevida fue de 47% y a 5 años de 21%, recomendó la resección hepática solo si el primario fue controlado, reservado para etapa I, y como procedimiento paliativo para etapas II y III.

Scheele e 1990 realizó una revisión retrospectiva de 1221 pacientes de los que solo 1171 fueron analizados, se dividieron en 3 grupos: grupo 1; 921 pacientes con enfermedad no resecable solo 21 pacientes sobrevivieron a 3 años, y 3 pacientes 0.3% con sobrevida a 5 años, grupo 2; 67 pacientes enfermedad resecable (revisión de expediente radiológico) no tratados con sobrevida promedio de 6.9 meses, grupo 3; 183 pacientes se realizó cirugía con intento de curación, sobrevida a 5 años del 40% y a 10 años del 27%, mortalidad operatoria del 5%.

Nordinger en un trabajo prospectivo multicéntrico con 1568 pacientes reportó en 1996 una sobrevida a 1,2, 3 y 5 años de 88%, 64%, 44% y 28%, respectivamente, la sobrevida libre de enfermedad fue de 61%, 35%, 23% y 15%, respectivamente. El ACE inicial mayor de 5 ng/ml se correlacionó con mayor riesgo de mortalidad RR 1.2 y más de 30 ng/ml RR 1.5 las variables que demostraron tener valor pronóstico fueron 7: edad (60 años o más vs menos de 60 años), tumor primario con extensión a serosa (presente vs ausente), metástasis linfática de tumor primario (presente vs ausente), tamaño de la metástasis (5 cm o más vs menos de 5 cm), número de metástasis (1-3 vs 4 o más), margen (1 cm vs menos de 1 cm). Se realizó un score pronóstico con 3 categorías, bajo riesgo 0-2 factores presentes, riesgo intermedio 3-4 factores presentes y 5-7 factores presentes con sobrevidas de 79%, 60% y 43% a dos años, respectivamente, sin mucha variación si se agregaba ACE inicial o se quitaba margen hepático de resección.¹¹

Fong en un análisis de 1001 casos reportó en 1999 sobrevida a 5 y 10 años de 33 y 22%, con una mortalidad operatoria del 2.8% en el análisis multivariado los factores que encontraron como predictores de sobrevida pobre fueron: margen positivo, enfermedad extrahepática, tumor primario con ganglio linfático positivo, periodo libre de enfermedad de tumor primario a metástasis hepática < a 12 meses, número de metástasis hepáticas <1, tumor mayor a 5 cm, y ACE <200ng/ml, si solo se tomaban en cuenta los últimos 5 parámetros y se

asignaba un punto a cada uno de ellos, ninguno de los que sumaban 5 puntos sobrevivió 5 años VS 60% de los que tenían 0 puntos.¹²

Iwatsuki en 1999 reportó un trabajo prospectivo en 305 pacientes consecutivos donde los factores predictores de sobrevida a largo plazo fueron número de metástasis 3 ó más, tamaño tumoral mayor de 8 cm, tiempo de recurrencia hepática (30 meses o menos), tumor bilobar, con lo que pudo reunirlos en 5 grupos de riesgo desde grado 1 (sin factores de riesgo) hasta grado 5 (4 factores de riesgo) y un sexto que correspondía a margen positivo y metástasis extrahepáticas, las sobrevidas a 5 años para grados 1 a 6 de acuerdo a Kaplan Meir y Cox fueron 48.3% y 48.3% para grado 1, 36.6% y 33.7% para grado 2, 19.9% y 17.9% para grado 3, 11.9% y 6.4% para grado 4, 0% y 1.1% para grado 5 y 0% y 0% para grado 6.¹³

Zacaria realizó una revisión de 662 expedientes de 1960 a 1995 en la clínica Mayo, encontró mejor sobrevida libre de enfermedad en intervalo de recurrencia hepática mayor a 30 meses, y tamaño tumoral mayor de 8 cm. La transfusión perioperatoria y ganglios hepatoduodenales positivos para metástasis fueron los factores más importantes en predecir sobrevida, también fueron significativos para sobrevida número de metástasis mayor a 2 y ganglio positivo para tumor primario, con estos datos conformó 3 grupos de riesgo de acuerdo a la presencia de factores asociados a recurrencia o a sobrevida libre de enfermedad, para sobrevida libre de enfermedad los pacientes con cualquier factor de riesgo excepto transfusión perioperatoria y ganglio linfático hepatoduodenal positivo para metástasis conformaron el grupo I, pacientes con cualquier factor de riesgo excepto para ganglio linfático hepatoduodenal positivo para metástasis conformo el grupo II y pacientes con ganglio linfático hepatoduodenal positivo para metástasis con o sin otro factor de riesgo conformaron el grupo III, las sobrevidas a 5 años fueron, 55% para el grupo I, 39% para el grupo II y 20% para el grupo III. Los grupos para riesgo de recurrencia se conformaron: grupo I, sin factores de riesgo, grupo II cualquier factor de riesgo excepto ganglio hepatoduodenal positivo para metástasis y grupo III presencia de ganglio hepatoduodenal positivo para metástasis con o sin otro factor de riesgo, las recurrencias a 5 años fueron 46% para el grupo I, 67% para el grupo II y 95% para el grupo III, se evaluaron a todos sus pacientes de acuerdo a otras clasificaciones pronosticas y se encontró que esa clasificación discriminaba mejor a los pacientes de alto riesgo de muerte por la enfermedad.¹⁴

En 2009 Christopher Reissfelder y colaboradores aplicaron en Alemania de manera prospectiva 5 escalas pronosticas las cuales se seleccionaron en base a las series más grandes realizadas, la de Nordlinger en 1996, la de MSKCC realizada por Fong en 1999, Iwatsuki en 1999, la de la Clínica Mayo propuesta por Zakaria en 2007 y Rees en 2008, se incluyeron 281 pacientes para el análisis, la sobrevida a 1, 3 y 5 años fue de 94.5%, 61.8% y 33.7% respectivamente, en el análisis uni y multivariado el ACE preoperatorio con valor de corte de 200 ng/ml como en la escala de Iwatsuki fueron las únicas variables significativas que predijeron sobrevida enfermedad específica y cuando se aplicaron las 5 escalas ninguno de los pacientes catalogados como de alto riesgo por Fong e Iwatsuki estuvo vivo a 3 años, sin embargo en el resto de las escalas propuestas más del 50% de los pacientes catalogados como de alto riesgo seguían vivos a 3 años. Concluyeron que las escalas propuestas por Fong e Iwatsuki predecían mejor la sobrevida y que podían en base a esos resultados agruparlos en categorías de alto riesgo para definir mejor la terapia adyuvante.¹⁵

Laurent en 2003 realizó un estudio retrospectivo de factores pronóstico de supervivencia posterior a resección de metástasis hepáticas por cáncer colorectal con intento curativo; incluyendo morbilidad posoperatoria, 311 pacientes consecutivos fueron incluidos. La morbilidad posoperatoria fue del 30% y mortalidad del 3%. La supervivencia a 3 y 5 años fue de 53 y 36% respectivamente. Tanto la supervivencia global y libre de enfermedad tasas se asociaron independientemente con la enfermedad ganglionar del tumor colorectal, número de metástasis y la morbilidad postoperatoria. Los pacientes con morbilidad postoperatoria tuvieron a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a 5 años, la mitad de la tasa de supervivencia de los pacientes sin morbilidad: 21 frente a 42 por ciento para la supervivencia global ($p < 0,001$) y el 12 frente al 28 por ciento de supervivencia libre de enfermedad ($p = 0,001$), respectivamente.

Se documentaron 113 complicaciones en 93 pacientes, 20 de los cuales presentaron 2 complicaciones; las complicaciones más frecuentemente encontradas fueron: Fístula biliar 19 pacientes, absceso subfrénico 19 pacientes, falla hepática 17 pacientes, derrame pleural 17 pacientes, neumonía 11 pacientes, absceso abdominal 6 pacientes, hemorragia hepática aguda 4 pacientes, úlcera gástrica 4 pacientes, trombosis venosa

profunda 4 pacientes, fístula intestinal 3 pacientes, obstrucción intestinal 2 pacientes, infarto agudo del miocardio 2 pacientes, fuga de linfa 3 pacientes y fractura costal 2 pacientes.¹⁶

En 2010 Kuniya Tanaka y colaboradores, estudiaron el impacto de la morbilidad posoperatoria en la supervivencia a largo plazo después de la resección hepática por metástasis de cáncer colorrectal a partir de datos de 312 pacientes. 98 complicaciones ocurrieron en 80 pacientes (26%). En los 80 pacientes con complicaciones tuvieron un periodo libre de enfermedad menor ($p=0.03$) lo que resulta peor sobrevida global ($p=0.02$) comparada con el grupo sin complicaciones. La disminución en la supervivencia libre de enfermedad y global se asociaron con la gravedad de las complicaciones postoperatorias. Cuando los pacientes se dividieron de acuerdo con extensión de las metástasis, impactó poco la morbilidad en la supervivencia global ($p = 0,10$) y el periodo libre de enfermedad ($p = 0,35$). Sin embargo, un impacto negativo de la morbilidad en comparación con la ausencia de morbilidad en el periodo libre de enfermedad ($P < 0,01$) y la supervivencia global ($P < 0,01$) fue confirmado en pacientes con metástasis agresivas o avanzadas. Las complicaciones más frecuentes: relacionadas con el hígado (Fístula biliar 7, ascitis 5, insuficiencia hepática 5, Hiperbilirrubinemia 4, entre otras), infecciosas (Infección de la herida 11, abscesos hepáticos 5, absceso subfrénico derecho 4, absceso intraabdominal 3, entre otras), pulmonares (derrame pleural 5, neumonía 4, atelectasia 3, entre otras) obstrucciones intestinales o fugas anastomóticas 12, complicaciones hemorrágicas 6 (sangrado intraabdominal posoperatorio 3, Sangrado gastrointestinal 2, entre otros). cardíacas 5 (Arritmia 4 y angina de pecho 1), Trombosis 5, Otras (Delirium 1, Fiebre inesperada 2, Infección ocular fúngica 1, Múltiple de órganos fracaso 1. La incidencia y severidad (Grado Clavien-Dindo): I 25 (8,0%) II 23 (7,4%) IIIa 19 (6,1%) IIIb 5 (1,6%) Iva 7 (2,2%) V 1 (0,3%)¹⁷

Mayros en este año publicó su experiencia del manejo de 251 pacientes con metástasis hepáticas que se trataron con cirugía, 41 complicaciones menores, 14 mayores y 5 pacientes murieron después de la cirugía. A 5 años el periodo libre de enfermedad y sobrevida global fueron 19.5 y 41.9% respectivamente. En el análisis multivariado se encontró que las complicaciones posoperatorias fueron un factor predictor independiente de periodo libre de enfermedad y sobrevida global corto con HR 2.36 y HR 2.34 respectivamente. Otros factores encontrados fueron metástasis linfáticas, enfermedad extrahepática, ACE mayor de 100 ng/ml, y el uso de ablación por radiofrecuencia.¹⁸

Las metástasis hepáticas se desarrollan en aproximadamente el 50% de los casos de cáncer colorrectal, 1,2 20% -25% de los pacientes presentan metástasis hepáticas sincrónicas y hasta 50% desarrollan metástasis hepáticas después de la resección del tumor primario.¹⁸⁻²⁵

La resección es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.¹⁷⁻³³

En el 20 a 30% de los pacientes con metástasis potencialmente resecables, las tasas de supervivencia oscilan entre el 25% y el 45% a los 5 años y entre el 17 y el 25% a los 10 años, con mortalidad operatoria cercana al 1%.²⁶⁻³³

Sin embargo, a pesar de la resección hepática con intento curativo, hasta el 60% de los pacientes pueden desarrollar posteriormente enfermedad recurrente. De éstas aproximadamente 20 a 30% tienen metástasis hepáticas recurrentes aisladas, y se puede repetir la resección con tasas de supervivencia a 5 años del 26 al 41%.³¹⁻³³

Por los datos presentados, las escalas pronósticas presentan prácticamente las mismas variables significativas para sobrevida global, sin embargo, no mencionan las complicaciones posquirúrgicas como una variable independiente, dados los pocos estudios que hay al respecto, mi intención es realizar la correlación entre las complicaciones de la cirugía hepática, la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el impacto de las complicaciones en la supervivencia a largo plazo después de la resección de metástasis hepáticas por cáncer colorectal en el Hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

3.- JUSTIFICACIÓN.

Sabemos que el tratamiento estándar para las metástasis hepáticas resecables, es la resección R0, con aumento en la sobrevida global a 5 y 10 años.

Está documentado que 50 a 60% de los pacientes con cáncer colorrectal presentarán metástasis hepáticas en el transcurso de su enfermedad.

En la actualidad existen varias escalas pronósticas de sobrevida a largo plazo, que coinciden en las variables independientes, sin embargo hay pocos estudios que evalúan las complicaciones posquirúrgicas y su impacto en la sobrevida a largo plazo, por la poca información, se realiza la presente revisión para reportar la experiencia del servicio de colon y recto del Hospital de Oncología CMN SXXI.

4.- HIPOTESIS

Existe correlación entre las complicaciones después de la resección de las metástasis hepáticas por cáncer colorectal y la supervivencia a largo plazo.

5.- OBJETIVO DEL ESTUDIO

a) OBJETIVO GENERAL

Identificar los factores pronósticos más significativos, reportados en la literatura y evaluar la posible asociación de complicaciones posquirúrgicas en la cirugía de las metástasis hepáticas en cuanto a sobrevida global en pacientes con metástasis hepáticas resecadas por cáncer colorectal en el hospital de oncología CMN SXXI.

b) OBJETIVOS ESPECIFICOS

Evaluar la posible asociación de las complicaciones de la cirugía de las metástasis hepáticas por cáncer colorectal y la severidad de las mismas, como factor independiente de sobrevida a largo plazo.

Determinar los factores independientes de sobrevida a largo plazo, más significativos reportados en la literatura como: ACE preoperatorio, enfermedad extrahepática, grado de diferenciación del tumor, margen de resección positivo, más de una metástasis hepática, ganglios positivos y metástasis mayor a 3 cm, en los pacientes con metástasis hepáticas resecadas por cáncer colorectal en el hospital de oncología CMN SXXI.

6.- MATERIAL Y METODOS

A) TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, longitudinal, de cohorte histórica y analítico.

B) UNIVERSO DE TRABAJO.

Pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal con metástasis hepáticas resecaadas tratados en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

C) TIPO DE MUESTREO

Muestra de casos consecutivos de pacientes con cáncer colorrectal metastásico a hígado quirúrgicamente resecado del 1ero de enero del 2007 a diciembre del 2011.

7.- PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA.

Revisión de expedientes físicos y electrónicos de los pacientes tratados en el servicio de "Colon y Recto" en el Hospital de oncología, Centro Médico Nacional SXXI, en el periodo del 1ero de enero del 2007 a diciembre del 2011.

8.- DETERMINACION ESTADISTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

No aplica, ya que es un estudio descriptivo.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL.

Pacientes que ingresaron al Hospital con diagnóstico de cáncer colorrectal confirmado con histología, los cuales se presentaron con lesiones metastásicas hepáticas sincrónicas o metacrónicas, que fueron resecaadas, ya sea durante el procedimiento inicial o como resección secundaria, que se les dio seguimiento tratamiento en el Hospital de oncología, Centro Médico Nacional SXXI en el periodo comprendido del 1ero de enero del 2007 a diciembre del 2011.

CARACTERISTICAS DEL GRUPO CONTROL

No aplica.

9.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.

a) Inclusión.

Cualquier edad.

Cualquier género

Tratamiento y seguimiento en el HO CMN SXXI.

Pacientes con cáncer colorrectal y transoperatorio o por radiología de metástasis hepáticas, que fueron resecadas, se les dio tratamiento y seguimiento el HO CMN SXXI.

b) No inclusión.

Metástasis hepáticas de tumor primario diferente a colorrectal

Pacientes con metástasis de cáncer colorrectal que no fueron candidatos a resección quirúrgica, ya sea por irresecabilidad o por comorbilidades.

c) Exclusión

Pacientes con expediente incompleto.

10.- DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.

Variable	Definición	Nivel de medición	Categorías
Edad	Número de años desde el nacimiento hasta la fecha de la consulta inicial.	Cuantitativa Discreta o discontinua	Número de años registrado en el expediente en la primera consulta en el Hospital.
Sexo	Proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos dados por el resultado de la especialización de organismos	Cualitativa Nominal o dicotómica	Hombre o mujer
Severidad o grado de las complicaciones.	Ver tabla 1 Referencia ³⁸	Cualitativa nominal	Ver tabla 1 Referencia ³⁸
Márgenes quirúrgicos	Margen del tumor de la pieza quirúrgica reseçada, registrada en la hoja de patología	Cuantitativa Continua	Número en centímetros y milímetros
Número de metástasis hepáticas	Número de lesiones hepáticas diagnosticadas por imagen preoperatoria o transoperatoria.	Cuantitativa Discreta o discontinua	Número en cantidad de lesiones hepáticas
Antígeno Carcinoembrionario Preoperatorio	Marcador tumoral medido en sangre antes de la cirugía	Cuantitativa Discreta	Cantidad en nanogramos por mililitro
Resección hepática	Procedimiento quirúrgico empleado en cada paciente, por cáncer colorrectal con enfermedad metastásica a hígado	Cualitativa Nominal	Resección de la o las metástasis hepáticas: segmentectomía, bisegmentectomía, lobectomía, resección no anatómica.
Metástasis hepática meta crónica	Metástasis después de los 3 meses del tratamiento del tumor primario	Cualitativa Nominal	Tiempo desde el tratamiento del tumor primario y la aparición mayor de 3 meses de enfermedad hepática
Complicaciones posquirúrgicas	Es una desviación del curso posoperatorio normal que aparecen dentro de los primeros 30 del posoperatorio	Cualitativa Nominal	Hemorragia, hematoma, absceso residual, insuficiencia hepática, infección de sitio quirúrgico, fistula entero cutánea, neumonía.
Sobrevida	Tiempo de vida de los pacientes desde la fecha de la primera resección hepática hasta la fecha de la muerte o la última consulta	Cuantitativa Continua	Numero en meses.
Tamaño de las metástasis hepáticas	Medida en centímetros de las lesiones en el hígado	Cuantitativa Continua	Medida en centímetros de las dimensiones mayores de la lesión.
Tipo de resección.	R0= resección completa R1= Residual microscópico R2= Residual	Cualitativa Ordinales	Registrado en la hoja quirúrgica y en la de patología.

	macroscópico		
Quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante	Tratamiento sistémico que administra previo al tratamiento radical del tumor primario	Cualitativa nominal	Fuentes es la hoja de quimioterapia registrada en el expediente clínico, en relación, a tipo de fármacos administrados, fecha de inicio y ciclos.
Quimioterapia adyuvante	Tratamiento sistémico que administra posterior al tratamiento radical del tumor primario.	Cualitativa Nominal	Fuentes es la hoja de quimioterapia registrada en el expediente clínico, en relación, a tipo de fármacos administrados, fecha de inicio y ciclos
Metástasis extrahepáticas	Enfermedad diseminada en sitios diferente al hígado.	Cualitativa Nominal	Se corrobora por estudios de imagen, laboratorio o durante la intervención quirúrgica.

11.- ANALISIS ESTADISTICO

Se analizarán con medidas de tendencia central (moda, media y mediana) análisis uni y multivariado.

El análisis de supervivencia y las curvas de sobrevida se realizaron median la fórmula de Kaplan Meyer y Test de log-rank. El método de regresión de cox para el análisis multivariado, tomando como significativo a los valores menores de 0.05

12.- CONSIDERACIONES ETICAS.

La información obtenida se utilizará con el fin único de investigación y aporte de conocimientos médicos para beneficio de la población, toda esa información será completamente confidencial y no se pondrá en peligro la integridad física, mental o socioeconómica de los pacientes.

No se requiere consentimiento informado al ser descriptivo y observacional.

No se recibirá apoyo por la industria farmacéutica.

A su vez este trabajo se realizará de acuerdo a la reglamentación de la investigación biomédica por el Colegio Sanitario Mexicano de acuerdo a los artículos 1ero, 2do, 4to y 5to del comunicado de la secretaría de Salud y Asistencia publicado en el diario oficial de la Federación.

Así mismo este trabajo será revisado por el comité de ética e investigación del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

13.- RECURSOS

Humanos: Médico residente con conocimiento en protocolo de investigación.

Financieros: no se requieren.

Físicos: Lápices, borrador, plumas, hojas blancas, hoja de recolección de datos, computadora, software para el análisis estadístico e impresora.

14.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividad	Meses						
Planteamiento del problema, marco teórico	Mayo-junio 2013						
Material y Métodos, diseño del estudio, universo de trabajo, descripción de variables		julio 2013					
Selección de la muestra y consideraciones éticas			Julio 2013				
Revisión y correcciones del protocolo				septiembre 2013			
Aceptación del protocolo					Septiembre-octubre 2013		
Recolección de datos						Octubre a diciembre 2013	
Resultados, gráficos, discusión y conclusiones							enero 2014
Impresión de tesis							Febrero 2014

15.- RESULTADOS.

El número de pacientes estudiados fueron 43 a 9 de ellos se les realizó dos resecciones hepáticas en tiempos diferentes. Un total de 33 complicaciones ocurrieron en 52 procedimientos, los detalles del tipo de complicación y la severidad se puede observar en la tabla 1. Cabe mencionar que ningún paciente murió por complicaciones quirúrgicas (mortalidad 0%). 2 pacientes requirieron manejo en UCI por falla orgánica múltiple y 8 del total del pacientes presentaron reintervención quirúrgica como principales causas la hemorragia posquirúrgica inmediata en 2 de ellos (6.06%) y los otros 6 por procesos infecciosos. Todos los pacientes recibieron adyuvancia.

TABLA 1
Complicaciones posoperatorias, incidencia y severidad.

VARIABLES	Número (%)
Complicaciones relacionadas al hígado	1 (3.03%)
Hemorragia posoperatoria inmediata	2 (6.06%)
Hematoma hepático	2 (6.06%)
Fistula biliar	1 (3.03%)
Hiperbilirrubinemia.	1(3.03%)
Biloma	1 (3.03%)
Sangrado de tubo digestivo	1 (3.03%)
Complicaciones infecciosas	
Infección de herida quirúrgica.	3 (9.09%)
Absceso hepático.	1 (3.03%)
Absceso subfrénico.	1 (3.03%)
Colección intraabdominal.	3 (9.09%)
Complicaciones pulmonares.	
Derrame pleural.	
Neumonía.	2 (6.06%)
Atelectasia	8 (24.24%)
Dificultad para la expectoración.	1 (3.03%)
Falla orgánica múltiple	2 (6.06%)
Fistulas intestinales	3 (9.09%)
Incidencia y severidad de las complicaciones (Grado (Clavien-Dindo)	
Sin complicaciones	19 (36.53%)
I-IIIa	22 (42.30%)
III b	8 (15.38%)
IV	3 (5.76 %)

Los pacientes fueron divididos en 2 grupos de acuerdo a complicaciones postoperatorias: grupo no complicado 19 pacientes y complicado 33 pacientes. Las características perioperatorias se compararon (Tabla 2) .

La edad promedio 55 años para ambos grupos, la localización del tumor primario fue de colon 24 y recto 19.

Las etapas clínicas 4 pacientes con EC II , 12 para EC III y 27 en EC IV, predominando las etapas más avanzadas en el grupo de complicados (11 vs 7 en EC III y 17 vs 10 en EC IV).

En 14 pacientes se realizó cirugía sincrónica y en 29 cirugía en tiempo diferente a la resección del tumor primario.

Los tipos histológicos el más frecuente encontrado fue el adenocarcinoma clásico en 40 pacientes, uno con células en anillo de sello y dos mucinosos.

El Antígeno carcinoembrionario fue en promedio de 54.43 en el grupo de complicados vs 31.84 en el grupo de complicados con p 0.373.

La cirugía realizada para las metástasis fueron metastasectomía 17 vs 24, bisegmentectomía 1 vs 5, lobectomía derecha 1 vs 2, lobectomía izquierda 0 vs 2 en los grupos no complicados y complicados respectivamente.

La afección más frecuente fue de 2 segmentos o menor con 33 pacientes y solo 5 pacientes con afección de 5 o más segmentos.

(Tabla 2). Frecuencia de las variables cualitativas del tumor, cirugía y complicaciones en los grupos con y sin complicaciones (43 pacientes - 52 procedimientos).

VARIABLE	NO COMPLICADO	COMPLICADO
SEXO (F/M)	19 (47%/53%)	33 (39%/61%)
MÁS DE UNA RESECCIÓN HEPÁTICA		
NO	13	30
SI	6	3
NUMERO DE PROCEDIMIENTO		
PRIMERA	12	31
SEGUNDA	7	2
ORIGEN DE PRIMARIO		
COLON	9	15
RECTO	3	16
ETAPA CLÍNICA		
ECII	1	3
EC III	1	11
EC IV	10	17
TIPO DE CIRUGÍA DE TUMOR PRIMARIO		
HCD	2	7
RA	4	2
RAB	3	13
RAP Y EXANTERACION POSTERIOR	1	4
HCI	0	2
RESECCIÓN MULTISTRUCTURAL	2	1
COLECCTOMIA TOTAL	0	2
CIRUGÍA SINCRÓNICA		
SI	6	8
NO	6	23
HISTOLOGÍA DEL TUMOR PRIMARIO		
ADENOCARCINOMA CÁSICO	11	29
MUCINOSO	1	1
CEL ANILLO DE SELLO	0	1
GRADO DE DIFERENCIACIÓN		
BIEN DIFERENCIADO	1	0
MODERADAMENTE DIFERENCIADO	9	29
POCO DIFERENCIADO	2	2
ENFERMEDAD EXTRA HEPÁTICA		
NO	17	24
GANGLIONAR	2	4
PULMONAR	0	3
PERITONEAL	0	1
SUPRARRENAL	0	1
TIPO DE CIRUGÍA HEPÁTICA POR METÁSTASIS		
METASTASECTOMÍA	17	24
BISEGMENTECTOMÍA	1	5
LOBECTOMIA DERECHA	1	2
LOBECTOMÍA IZQUIERDA	0	2
SEGMENTOS HEPÁTICOS		
1-2	13	20

3-4	5	10
5 O MÁS	1	3
RESECCIÓN DE METÁSTASIS		
R0	14	25
R1	2	7
R2	3	1
TIPO DE COMPLICACIONES		
NINGUNA	19	0
RELACIONADAS A HÍGADO	0	5
HEMORRAGIA	0	4
INFECCIOSAS	0	8
PULMONARES	0	11
INTESTINALES	0	5
SEVERIDAD DE COMPLICACIONES		
0	19	0
I-II-III A	0	22
III B	0	8
IV	0	3
MUERTE		
NO	4	6
SI	16	27

En el análisis bivariado se encontró que los pacientes con más de una resección hepática mostraron mayor tasa de complicación (P 0.039). el número de procedimiento la segunda resección mostró importancia para el riesgo de complicaciones (P 0.0005). El diámetro mayor del tumor, es decir aquellos mayor de 5 cm mostraron mayor riesgo de complicaciones (P 0.030). La severidad de las complicaciones mostro p significativa de 0.005. (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado de variables que influyen sobre complicaciones (43 pacientes-52 procedimientos, el origen del primario y la cirugía sincrónica se toman en base al número de pacientes el resto es en base al número de procedimientos).

VARIABLE	NO COMPLICADO (N=19)	COMPLICADO (N=33)	VALOR DE LA PRUEBA	OR	IC 95%	VALOR P
SEXO (F/M)	9/10	13/20	$X^2 = 0.314$	1.385	0.443-4.327	0.575
EDAD	57.26 (DE 17.01)	58.48 (DE 9.94)	$T = -0.328$	NA	-8.71-6.262	0.744
ACE	54.43 (DE 125.73)	31.84 (DE 40.70)	$T = 0.90$	NA	-28.11-3.29	0.373
MÁS DE UNA RESECCIÓN HEPÁTICA (NO/SI)	13/6	30/3	$X^2 = 4.261$	0.217	0.047-1.002	0.039
NÚMERO DE PROCEDIMIENTO (PRIMERA RESECCIÓN/SEGUNDA RESECCIÓN)	12/7	31/2	$X^2 = 7.983$	0.111	0.020-0.610	0.005
ORIGEN DE PRIMARIO (COLON/RECTO)	9/3	15/16	$X^2 = 2.484$	3.200	0.725-14.12	0.115
CIRUGÍA SINCRÓNICA (SI/NO)	6/6	8/23	$X^2 = 2.306$	2.875	0.717-11.52	0.129
SANGRADO EN ML	859.47 (DE 1157.60)	1520.91 (DE 1430.57)	$T = -1.716$	NA	-1435-113	0.092
DIÁMETRO MAYOR DEL TUMOR	2.132 (DE 1.956)	3.706 (DE 2.688)	$T = -2.232$	NA	-2.99- -0.15	0.030
SEVERIDAD DE COMPLICACIÓN (0-III A/III B-IV)	19/0	22/11	$X^2 = 8.033$	0.537	0.404-0.713	0.005

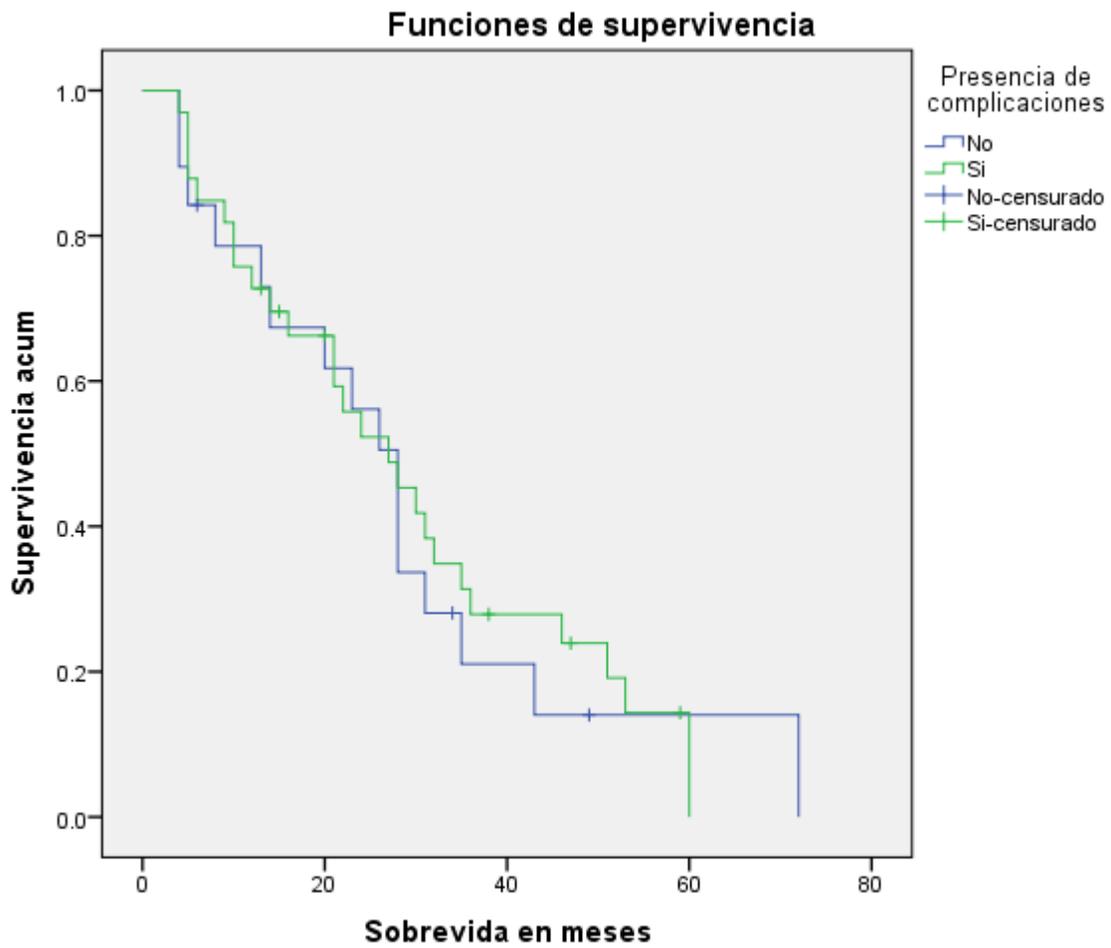
En el análisis bivariado de las influencia de las complicaciones sobre la muerte mostro solo significancia con respecto a la severidad de las complicaciones (p 0.033). (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis bivariado de la influencia de complicaciones sobre muerte

VARIABLE	VIVO (N=19)	MUERTE (N=33)	VALOR DE LA PRUEBA	OR	IC 95%	VALOR P
MÁS DE UNA RESECCIÓN HEPÁTICA (NO/SI)	7/2	35/8	$\chi^2= 0.173$	1.60	0.172-14.90	0.677
NUMERO DE PROCEDIMIENTO (PRIMERA RESECCIÓN/SEGUNDA RESECCIÓN)	8/1	35/8	$\chi^2=1.765$	0.814	0.706-0.939	0.184
PRESENCIA DE COMPLICACIONES (NO/SI)	3/6	16/27	0.48	0.844	0.185-3.849	0.826
SEVERIDAD DE COMPLICACIÓN (0-III A/III B-IV)	4/4	36/8	4.534	1.414	0.894-2.237	0.033

La pérdida de sangre intraoperatoria fue mayor en el grupo de complicados no siendo significativo (p=0.092). Al comparar la supervivencia global de acuerdo con el grado Clavien – Dindo, el el grupo de IIIB y IV se encontró una menor supervivencia global desde los 20 meses, sin embargo a los 60 meses sin diferencia significativa.

Grafica de Kaplan Meier: mortalidad en base a presencia o ausencia de complicación

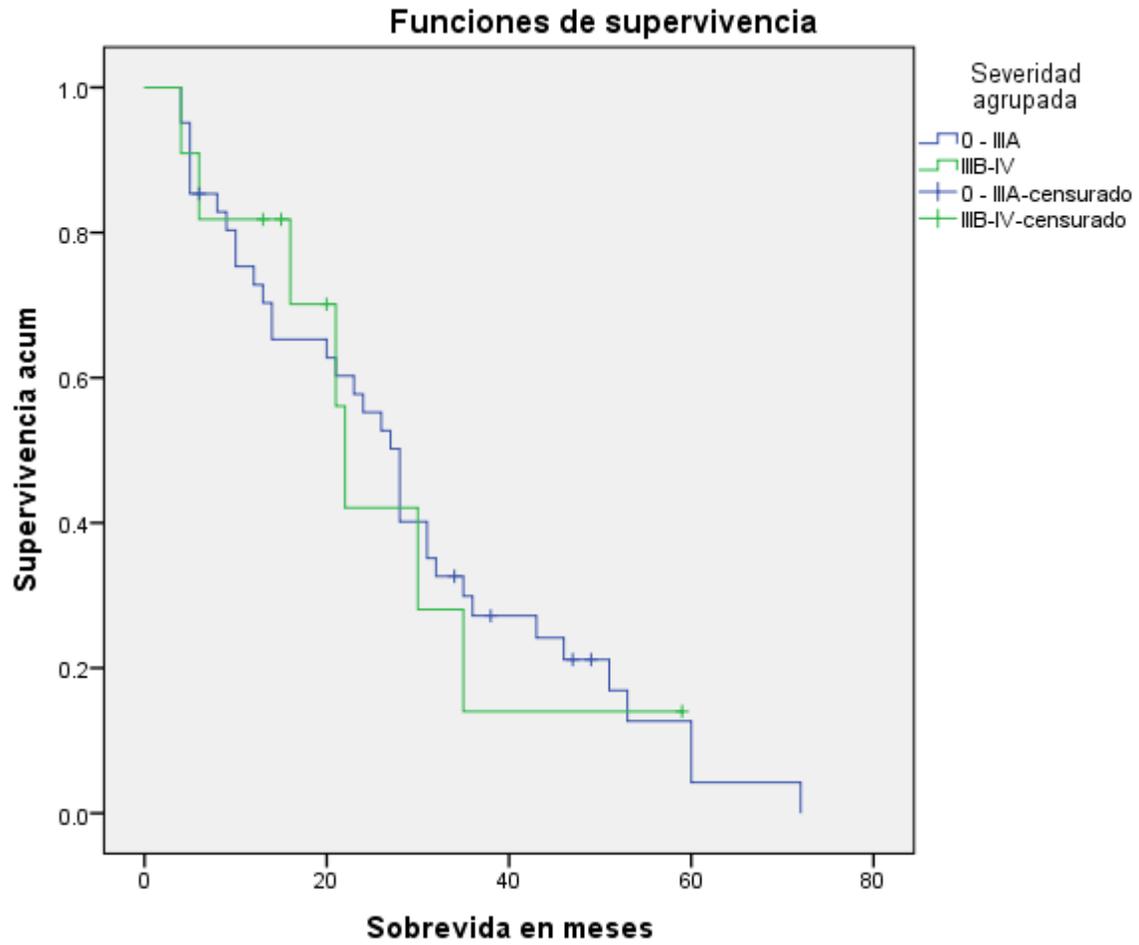


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.052	1	.819

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 1. Éste es el valor por defecto.

Grafica de Kaplan Meier: mortalidad en base a severidad de complicación



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.010	1	.920

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 1. Éste es el valor por defecto.

16.- DISCUSIÓN.

El cáncer colorectal es la tercera causa más frecuente de cáncer en el mundo, con un 10% del total de las neoplasias.

Con una incidencia de 1,200,000 casos y una mortalidad de 609 000 casos a nivel mundial. En nuestro país en el 2003 se registraron 3802 casos, correspondiente a la neoplasia más frecuente en el tubo digestivo.

Por historia natural de la enfermedad el primer sitio de metástasis es el hígado (40-60%), cavidad peritoneal (30-40%) y pulmón (30%), seguido de suprarrenales, ovarios y huesos.

En un reporte de 484 pacientes con diagnóstico de metástasis hepáticas por cáncer colorectal que no recibieron tratamiento la sobrevida media a un año fue de 31% y 0.9% a 4 años, la sobrevida promedio variaba entre 3.1 y 21 meses dependiendo de la presencia de múltiples variables como volumen de hígado comprometido, metástasis linfática en mesenterio, nivel de ACE y edad del paciente.

Las metástasis hepáticas se desarrollan en aproximadamente el 50% de los casos de cáncer colorectal, 1,2 20% -25% de los pacientes presentan metástasis hepáticas sincrónicas y hasta 50% desarrollan metástasis hepáticas después de la resección del tumor primario.¹⁸⁻²⁵

En el 20 a 30% de los pacientes con metástasis potencialmente resecables, las tasas de supervivencia oscilan entre el 25% y el 45% a los 5 años y entre el 17 y el 25% a los 10 años, con mortalidad operatoria cercana al 1%.²⁶⁻³³

La resección es el tratamiento de elección para las metástasis hepáticas del cáncer colorectal.¹⁷⁻³³

La cirugía resectiva de las metástasis hepáticas no fue aceptada en un inicio por la alta mortalidad perioperatoria (13%), actualmente esta cifra ha disminuido hasta el 1%.⁶⁻⁷

Scheele e 1990 realizó una revisión retrospectiva de 1221 pacientes de los que solo 1171 fueron analizados, se dividieron en 3 grupos: grupo 1; 921 pacientes con enfermedad no resecable solo 21 pacientes sobrevivieron a 3 años, y 3 pacientes 0.3% con sobrevida a 5 años, grupo 2; 67 pacientes enfermedad resecable (revisión de expediente radiológico) no tratados con sobrevida promedio de 6.9 meses, grupo 3; 183 pacientes se realizó cirugía con intento de curación, sobrevida a 5 años del 40% y a 10 años del 27%, mortalidad operatoria del 5%.

Sin embargo, a pesar de la resección hepática con intento curativo, hasta el 60% de los pacientes pueden desarrollar posteriormente enfermedad recurrente. De éstas aproximadamente 20 a 30% tienen metástasis hepáticas recurrentes aisladas, y se puede repetir la resección con tasas de supervivencia a 5 años del 26 al 41%.³¹⁻³³

Actualmente hay mínimo 4 escalas que evalúan los factores pronósticos de sobrevida a largo plazo, siendo consistentes en cuanto al nivel del ACE, enfermedad extrehepática, diámetro mayor de las metástasis, número de segmentos afectados, tipo de resección, entre otras. En el estudio que presentamos se evaluaron los factores pronósticos más importantes de sobrevida a largo plazo y el objetivo principal fue si las complicaciones de la cirugía hepática influyen sobre la sobrevida a largo plazo.

Mayros publicó su experiencia del manejo de 251 pacientes con metástasis hepáticas que se trataron con cirugía, 41 complicaciones menores, 14 mayores y 5 pacientes murieron después de la cirugía. A 5 años la el periodo libre de enfermedad y sobrevida global fueron 19.5 y 41.9% respectivamente.¹⁸ En el análisis multivariado se encontró que las complicaciones posoperatorias fueron un factor predictor independiente de periodo libre de enfermedad y sobrevida global corto con HR 2.36 y HR 2.34 respectivamente.¹⁸

En nuestro estudio se encontraron 33 complicaciones en 52 procedimientos, las más frecuentemente encontradas pulmonares 33%, relacionadas al hígado 27%, infecciosas 24%, intestinales 6% y falla orgánica múltiple en 6%. Encontramos 63% de morbilidad en nuestra serie, según la severidad de las mismas solo el 20% requirió reintervención quirúrgica incluso en el 6% ingreso a unidad de cuidados intensivos, estos últimos fueron paciente con re-resección hepática con mayor sangrado (hasta 6000 cc).

En cuanto la hemorragia, en nuestro estudio el grupo de complicaciones vs el no complicaciones, se estimó un sangrado promedio de 1520 cc vs 859.47 cc, siendo esta mayor en el primer grupo sin ser significativa esta diferencia ($p=0.092$). la mayor pérdida hemática se relaciona con los pacientes que se sometieron a dos resecciones hepáticas en tiempos distintos, así como aquellas múltiples o de mayor tamaño. Algunos autores han sugerido un efecto negativo de la pérdida de sangre en la morbi-mortalidad perioperatoria. La Transfusión de sangre se ha asociado a disminución de supervivencia a largo plazos en pacientes con cáncer, resultando una mayor tasa de recurrencia, debido a su efecto inmunosupresor.

Las complicaciones postoperatorias ocasionan en los pacientes un periodo prolongado de inmunosupresión, que permite a las células tumorales residuales proliferar y sobrevivir, esto conlleva a sobrevida pobre.

En nuestro estudio en el análisis bivariado de complicaciones sobre muerte la severidad de las mismas fue significativo ($p=0.033$) en comparación con las otras variables que no mostró tal significancia: más de una resección, resección sincrónica o la existencia de complicaciones ($p=.677$, 0.184 , 0.826 respectivamente).

Esto puede traducirse que a mayor severidad de las complicaciones el paciente requiere manejo más agresivo: hemotransfusión, periodo mayor de recuperación, desnutrición, unidad de cuidados intensivos, reintervención quirúrgica, en algunos casos hasta se pierde el beneficio de la adyuvancia por no poder recibirla, sin embargo, en nuestro estudio solo un paciente no recibió adyuvancia a consecuencia de los abscesos abdominales recurrentes que presentó, con supervivencia de 4 meses posterior a la cirugía.

En el presente estudio se muestra una tendencia sobre el grado de severidad de las complicaciones y la sobrevida a largo plazo, sin embargo las complicaciones como tal no tienen un impacto negativo sobre la supervivencia , esto es tal vez por la cantidad de pacientes del estudio.

Se ha visto que los pacientes con ACE mayor de 5 ng/ml, resección con margen positivo, distribución bilobar, tienen mayor riesgo de complicaciones posoperatorias, sin embargo estos datos no están claros, lo que si es claro es que son factores pronósticos independientes para sobrevida a largo plazo en pacientes con metástasis de cáncer colorectal resecado. En nuestro estudio estos parámetros no fueron significativos, y esto se debe a la muestra de pacientes tan pequeña.

Los estudios reportado por el MSKCC por Fong encontró en el análisis univariado la resección menor o mayor una lobectomía fue significativa para el riesgo de recurrencia p de 0.003, ¹² en nuestro estudio mostro diferencia significativa en las complicaciones aquella donde la metástasis es mayor de 5 cm con respecto a las menores a esta (p=0.030).

El número de lesiones metastásicas es una de las variables que más constantemente se encuentran presentes como predictores de pobre sobrevida, sin embargo no existe uniformidad en cuanto al valor numérico única ya que algunos trabajos la presencia de uno o más como el de Fong, alcanza la predicción de pobre sobrevida sin embargo en otros el valor de corte esta igual o mayor a 8 como el trabajo de Hughes, lo cual probablemente solo sea la traducción de una mayor capacidad metastásica que se traduce en menor capacidad de control por métodos quirúrgicos.

En conclusión, la morbilidad postoperatoria tiene una tendencia en nuestro estudio, hacia un efecto negativo de impacto en la supervivencia a largo plazo, en pacientes con datos de metástasis agresivas y avanzadas.

Las complicaciones quirúrgicas que limitan la quimioterapia adyuvante puede favorecer la proliferación neoplásica, como puede inmunológico comprometer de las complicaciones: quimioterapia eficaz antes de la hepatectomía puede ayudar a prevenir la supervivencia disminuye asociada con complicaciones postoperatorias.

17.- ANEXOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN SXXI
HOJA DE CAPTACION DE DATOS.

FACTORES PRONOSTICOS DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON METASTASIS HEPATICAS RESECADAS POR CANCER COLORRECTAL

Nombre: _____ Cédula: _____
Edad: _____ años. Género: Masculino () Femenino ()

Tumor primario: Colon () Recto ()
ACE preoperatorio: _____ ng/ml
Cirugía del primario: Fecha _____
Tipo de cirugía _____.

Tipo histológico: Adenocarcinoma en anillo de sello (), adenocarcinoma mucinoso (), adenocarcinoma clásico () G1 (), G2 (), G3 (). Otros _____.
Actividad hepática: sincrónica () metacrónica ()
Etapa clínica TNM: _____.

Quimioterapia adyuvante: si () no ().
Medicamentos
utilizados: _____

Enfermedad extrahepática: si () no ()
Retroperitoneal () pulmonar () peritoneal () hilio hepático.

Fecha de cirugía hepática: _____.
Cirugía realizada: _____.
Segmentos afectados: _____
Diámetro del tumor mayor: _____.
Sangrado: _____ cc
Tipo de resección: R0 (), R1 () R2 () motivo _____
Complicaciones:
Relacionadas con el hígado: Fístula biliar (), insuficiencia hepática (), biloma ().
Infecciosas: Infección de la herida (), absceso del muñón hepático (), absceso supurativo derecho (), otros absceso intra abdominales () especificar _____.
Pulmonares: Derrame pleural (), neumonía (), atelectasia (), dificultad de expectoración ().
Las obstrucciones intestinales o fugas ().
Hemorrágicas: Sangrado postoperatorio inmediato (), Hematoma subcutáneo del sitio de inserción del drenaje, sangrado gastrointestinal ().
Cardíacas: Arritmia (), angina de pecho ().
Trombosis: Trombosis de la vena porta (), trombosis venosa profunda (), tromboflebitis ().
Otras: Delirium (). Falla orgánica múltiple ()

Severidad de las complicaciones por grado (Clavien-Dindo) : I (), II (), IIIA (), IIIB (), IVA (), IVB () y V ().

Fecha de última nota de seguimiento: _____
Vivo sin enfermedad: si () no ().
Vivo con enfermedad: si () no () _____.
Muerto sin enfermedad: si () no ().

TABLA 1. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas (Clavien-Dindo)

Definición del grado.

Grado I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas Regímenes terapéuticos permitidos son: las drogas como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado también incluye infecciones de la herida abiertos en la cama del paciente.
Grado II	Requieren tratamiento farmacológico con fármacos que no sean tales permitido para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y nutrición parenteral total.
Grado III	Requieren cirugía, la intervención endoscópica o radiológica.
Grado IIIa	Intervención sin anestesia general.
Grado IIIb	Intervención bajo anestesia general.
Grado IV	complicación potencialmente mortal (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central) requiere una gestión unidad de cuidados intensivos.
Grado IVa	Disfunción orgánica simples (incluida diálisis).
Grado IVb	Disfunción multiorgánica.
Grado V	Muerte de un paciente

18.- BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Center MM, De Santis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893
2. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Principles and practice of Oncology. 9 th edition. 1084.
3. Secretaría de salud. Registro Histopatológico de Neoplasias malignas. México. Dirección General de Epidemiología 2003.
4. Globocan 2008.
5. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271–1280.
6. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey JN. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2007;1(1):20–27.
7. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006;141(5):460–466; discussion 466–467.
8. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, 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):125–135.
9. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1311–1319.
10. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet*. 1994;343(8910):1405–1410.
11. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985–992.
12. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309–318; discussion 318–321.
13. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999;189(3):291–299.
14. Zacaria S, Donohue JH, Que FG, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007;246:183-91
15. Reissfelder C, huh N, Rhbari, Moritz Koch. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:3279-3288
16. C. Laurent, A. Sa Cunha, P. Couderc, E. Rullier and J. Saric. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *British Journal of Surgery* 2003; 90: 1131–1136.
17. Kuniya Tanaka, MD, Takafumi Kumamoto, MD, Kazunori Nojiri, MD, Ryusei Matsuyama, MD, Kazuhisa Takeda, MD, and Itaru Endo, MD. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol* 2010 sep DOI 10.1245/s10434-010-1352-1
18. Mayros MN, de Jong M, Dogeas E, et al. Impact of complications on long-term survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2013 Apr;100 (5):711-8

19. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002;235(6):759–766.
20. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer.* 2006;94(7):982–999.
21. Marti J, Modolo MM, Fuster J, et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: a single-center analysis. *World J Gastroenterol.* 2009;15(21):2587–2594.
22. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2000;231(5):743–751.
23. Bradley AL, Chapman WC, Wright JK, et al. Surgical experience with hepatic colorectal metastasis. *Am Surg.* 1999;65(6):560–566; discussion 566–567.
24. Yamamoto J, Shimada K, Kosuge T, Yamasaki S, Sakamoto M, Fukuda H. Factors influencing survival of patients undergoing hepatectomy for colorectal metastases. *Br J Surg.* 1999;86(3):332–337.
25. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber JC. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg.* 2004;240(5):858–865.
26. van der Pool AE, Lalmahomed ZS, de Wilt JH, Eggermont AM, Ijzermans JM, Verhoef C. Local treatment for recurrent colorectal hepatic metastases after partial hepatectomy. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(5):890–895.
27. Tsai MS, Su YH, Ho MC, et al. Clinicopathological features and prognosis in resectable synchronous and metachronous colorectal liver metastasis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):786–794.
28. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2000; 231(1):59–66.
29. Wang X, Hershman DL, Abrams JA, et al. Predictors of survival after hepatic resection among patients with colorectal liver metastasis. *Br J Cancer.* 2007;97(12):1606–1612.
30. Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2000;7(9):643–650.
31. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):668–676.
32. Welsh FK, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: an aid to clinical decision-making. *Surg Oncol.* 2008;17(1):3–13.
33. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Makuuchi M. Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery.* 2001;129(4):408–413.
34. Shaw IM, Rees M, Welsh FK, et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable longterm survival. *Br J Surg.* 2006;93:457–464.
35. Takahashi S, Konishi M, Nakagohri T, Gotohda N, Saito N, Kinoshita T. Short time to recurrence after hepatic resection correlates with poor prognosis in colorectal hepatic metastasis. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;36(6):368–375.
36. Neeleman N, Andersson R. Repeated liver resection for recurrent liver cancer. *Br J Surg.* 1996;83:893–901.

37. Petrowsky H, Gonen M, Jarnagin W, et al. Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer: a bi-institutional analysis. *Ann Surg.* 2002;235:863– 871.

38. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240: 205–13.