

# Hepatectomía por metástasis de cáncer colorectal: Factores pronósticos

## *Hepatectomy for colorectal cancer metastasis: Prognostic factors*

Jea Kun Park<sup>1</sup>

### ABSTRACT

**Purpose:** Hepatic resection for metastatic colorectal cancer has recently become a widely acceptable treatment modality due to its low surgical mortality and the significant improvement of 5 year survival rates seen after resection. The aim of study was to assess the survival benefits in patients who had undergone a hepatic resection for metastatic colorectal cancer as well as to determine the prognostic factors.

**Methods:** A retrospective study was conducted of 94 patients who had undergone curative hepatic resection for synchronous or metachronous metastatic colorectal cancer at Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, between June 1989 and June 2000. Cases demonstrating extra hepatic metastasis at the time of initial surgery were excluded. The survival rate was calculated using the Kaplan-Meier and Cox regression hazard model. The mean follow up period was 35 months.

**Results:** There were 58(61.7%) and 36(38.3%) cases of synchronous and metachronous metastasis, respectively. The 5 year survival rate was shown to be significantly lower in patients with more than 3 metastases ( $p=0.05$ ), 4 or more regional lymph node metastases in primary colorectal cancer ( $p=0.02$ ), bilobar metastasis ( $p=0.002$ ), extra hepatic recurrence ( $p=0.03$ ) and recurrence within 1 year after hepatic resection ( $p=0.001$ ). Bilobar metastasis ( $p=0.004$ ) and recurrence within 1 year ( $p=0.001$ ) has been demonstrated independent factor for 5 year survival. The overall 5 year survival rate was 30.4%.

**Conclusion:** Patients with multiple, bilobar hepatic metastasis demonstrated a poor survival

rateo. Therefore, in patients with poor prognostic factors, curative surgical resection accompanied by a multimodality treatment is necessary for the improvement of survival.

**Key Words:** Hepatic resection, Metastatic colorectal cancer, Prognostic factors.

### INTRODUCCION

La metástasis hepática producida a partir del cáncer colorectal es un factor importante de pronóstico para la supervivencia. Se reportan 20-40% de sobrevida a los 5 años si se realizan resecciones curativas de las metástasis hepáticas (1-4), con una mortalidad quirúrgica por debajo de 5% (3,5,6). En caso contrario si se deja a una evolución natural presenta una sobrevida de 6 a 12 meses y la quimioterapia sin resección hepática de 12 a 18 meses (7-10).

Es por esta razón que la resección hepática es el tratamiento de elección actual. Sin embargo sobre las indicaciones influyen varios factores clínicopatológicos y los estudios para determinar estos son aun controvertidos (2, 4, 11-15). Los conocidos factores pronósticos de la metástasis hepática son metástasis sincrónica, sexo, edad, localización del cáncer primario, estadio de Dukes, número de metástasis, tamaño del tumor, margen de la resección, invasión vascular, lugar de la metástasis, presencia de metástasis ganglionar concomitante, metástasis bilobar, etc. Y cuando es mayor el número de los factores, es más pobre el pronóstico después de la resección hepática o constituye metástasis irresecable.

Por las razones arriba expuesta, he realizado el

1) Trabajo realizado en el Hospital Yonsei University Medical College Severance, Seoul Korea.

estudio sobre los factores pronósticos que influyen sobre la sobrevida de los pacientes hepatectomizados por la metástasis hepática desde el cáncer primario del colon y recto.

## MATERIAL Y METODOS

Se examinaron 94 pacientes que fueron tratados quirúrgicamente con resección curativa de las metástasis hepática sincrónica o metacronica, desde Junio 1989 hasta Junio 2000, en el Departamento de Cirugía del Hospital Severance, Yonsei University Medical College, Seoul, Korea.

El diagnóstico preoperatorio de la metástasis se realizaron a través de la Ecografía abdominal, Tomografía Abdominopelviánica Computada, y/o Imagen de la Resonancia Magnética abdominopelviánica y se confirmó el diagnóstico por la Anatomía Patológica de la pieza operatoria.

La resección hepática se realizó con el principio de la resección curativa (remoción total de la patología microscópica) y en caso de la metástasis sincrónica, se realizó la resección concomitante con el cáncer colorectal primario. Fueron excluidos los casos de las metástasis extra hepática en el momento de la primera resección hepática.

El seguimiento y la recopilación de los datos fueron realizados a través del Banco de Datos de la División de Cirugía Colorectal, llamadas telefónicas y el Registro del Centro de Oncología del Hospital Severance, Yonsei University Medical College. El periodo de seguimiento promedio fue 35 meses y el ratio de seguimiento de 100%. El análisis estadístico fue calculado utilizando el programa SPSS (Versión 10.0 para Windows, Chicago, IL, USA). El método de Kaplan-Meier y Log rank test fueron utilizados para el cálculo de la curva de sobrevida y su verificación y el método de Cox regresión hazard model para los factores independientes que afectan a la sobrevida. Definimos el valor  $p < 0.05$  por estadísticamente significativo.

## RESULTADO

### 1) Característica de los pacientes

La distribución del sexo fueron 2:1 (62/32, varón y mujer respectivamente), edad promedio 56.3  $\pm$  10.6 años. Las metástasis hepática fueron unilo-

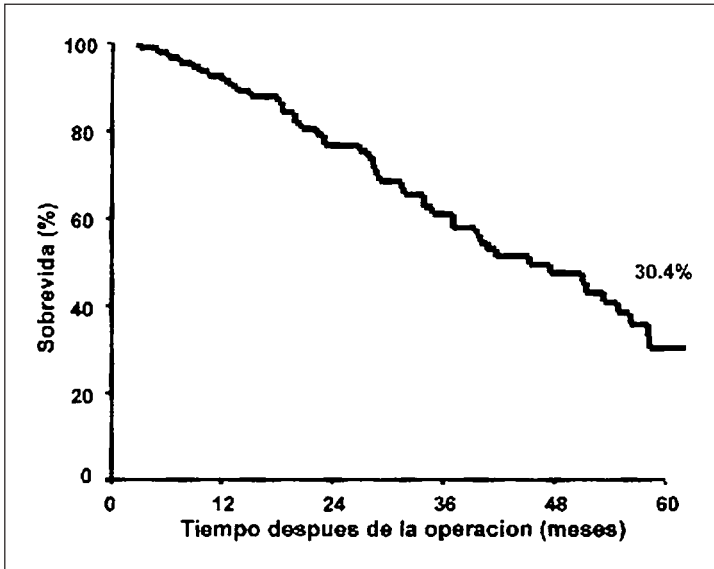
bar 66 casos (70.2%), bilobar 28 casos (29.8%), sincrónico 58 casos (61.7%), metacronicos 36 casos (38.3%). Las localizaciones de los tumores primarios fueron colon ascendente 12 casos (12.8%), colon transverso 5 casos (5.3%), colon descendente 1 caso (1.1%), colon sigmoide 26 casos (27.6%), recto 50 casos (53.2%). La resección hepática por metástasis sincrónico fueron resección en cuña 36 casos (62.1%), segmentectomía 7 casos (12.1%), lobectomía lateral izquierda 8 casos (13.8%), lobectomía izquierda 3 casos (5.2%), lobectomía derecha 4 casos (6.9%), y en los metástasis metacronicos fueron resección en cuña 10 casos (27.8%), segmentectomía 11 casos (30.6%), lobectomía lateral izquierda 7 casos (19.4%), lobectomía derecha 8 casos (22.2%). La recidiva posthepatectomía fueron detectados en 59 casos (62.8%), los cuales 21 casos (35.6%) fueron recidiva intra hepática, 23 casos (39.0%) de recidiva intra y extra hepática, y 15 casos (25.4%) de recidiva extra hepática. De los 38 casos (64.4%) de la recidiva extra hepática, las metástasis pulmonares fueron la mayoría con 18 casos (47.0%), y los siguen la recidiva local del tumor primario 9 casos (24.0%), carcinomatosis 9 casos (24.0%) y metástasis ósea 2 casos (5.0%). El tiempo promedio transcurrido desde la resección hepática hasta la recidiva fueron 20.4 meses. El valor promedio de CEA serico fueron 21.0 ng/ml para metástasis sincrónico y 24.9 ng/ml para metástasis metacronico (Cuadro 1).

### Cuadro 1.

#### Característico clinicopatológico (n=94)

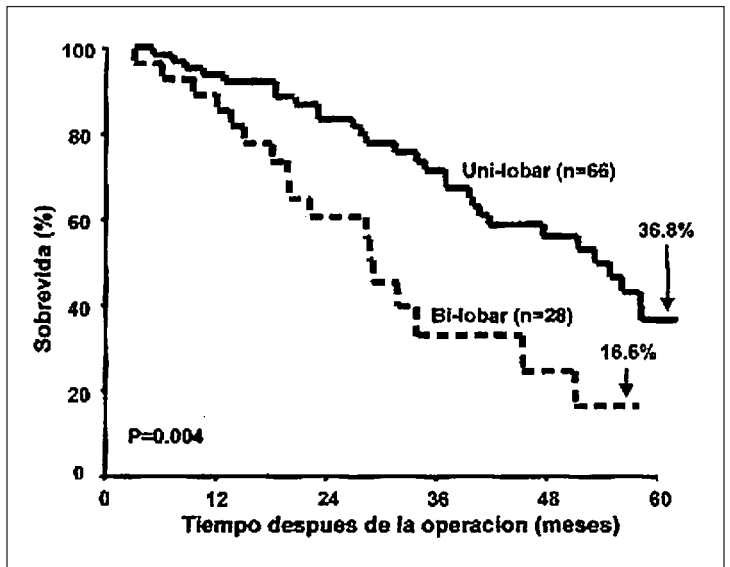
	Frecuencia
<i>Sexo:</i>	
Hombre	62 (66%)
Mujer	32 (34%)
Edad (año promedio)	56.3:1: 10.6
Metastasis sincronico	58 (62%)
Metastasis metacronico	36 (38%)
<i>CEA preoperatorio (promedio ng/ml)*:</i>	
Sincronico	20.6:1:52.8
Metacronico	23.5:1:75.6
Periodo promedio de seguimiento (meses)	35.4:1:21.9

\*: Rango= (0.2-538.8)

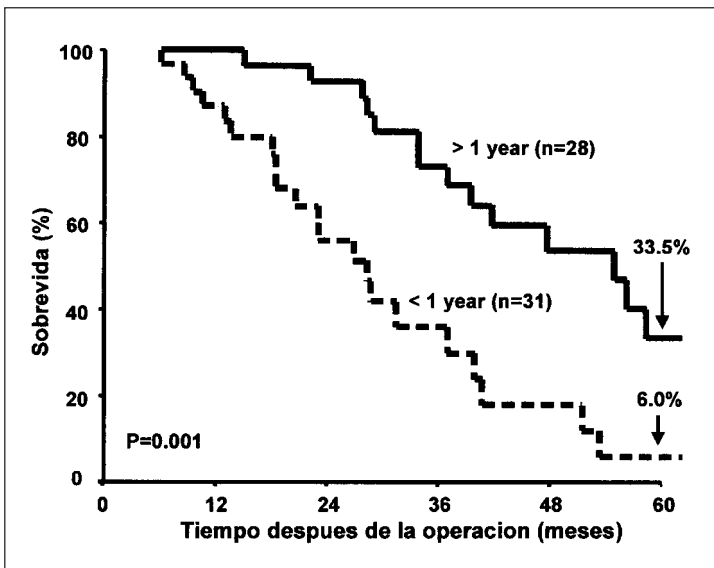


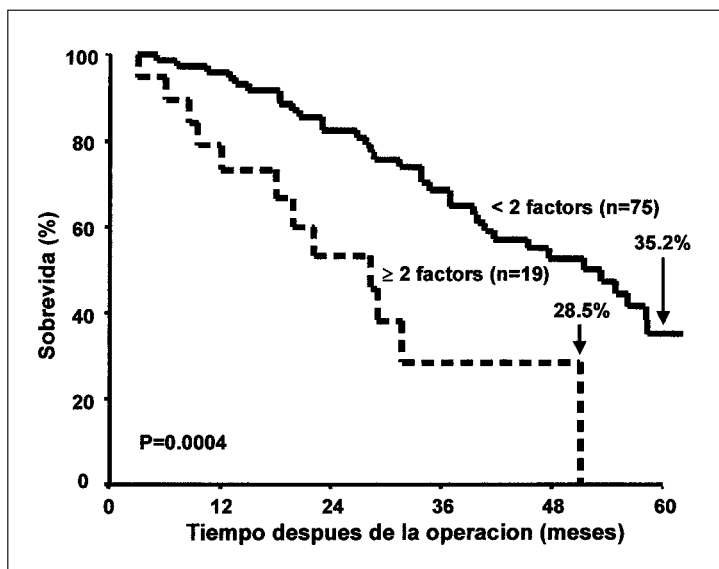
**Figura 1.** 5 años de sobrevivida global de los pacientes con resección hepática por tumor metastásico desde colon y recto.

**Figura 2.** Curva de sobrevivida de acuerdo a lóbulos afectados por metástasis hepática.



**Figura 3.** Curva de sobrevivida de acuerdo al intervalo de tiempo entre primera resección hepática y la recidiva.





**Figura 4.** Curva de supervivencia de acuerdo al grupo con dos o más factores pronósticos versus grupo con menos que dos factores.

## 2) Análisis de la supervivencia y los factores de pronóstico.

La supervivencia global a los 5 años fueron 30.4% (Fig. 1), y los factores hallados importantes en pronóstico de esta supervivencia fueron; el número de metástasis hepática más de 3 ( $p=0.05$ ), más de 4 metástasis ganglionar en tumor primario ( $p=0.02$ ), metástasis hepática bilobar ( $p=0.002$ ), recidiva extra hepática ( $p=0.03$ ) y recidiva tumoral en menos de 1 año post hepatectomía ( $p=0.0003$ ) (Cuadro 2). Los análisis multivariados por método de Cox-regresión sobre los factores arriba mencionada se demostraron los factores como metástasis hepática bilobar ( $p=0.004$ ) (Fig. 2) y recidiva tumoral en menos de 1 año post hepatectomía ( $p=0.001$ ) (Fig.3) fueron hallada como factores independientes (Cuadro 3). La comparación de la supervivencia de acuerdo a los números de los factores de riesgo tales como metástasis hepática bilobar, número de metástasis hepática más de 3 y más de 4 metástasis ganglionar en tumor primario, demostró disminución significativa de la supervivencia a los 5 años para los pacientes con más de 2 factores ( $p=0.0004$ ) (Fig. 4).

## DISCUSION

La metástasis hematogena del cáncer de colon y recto siguen por la circulación portal y se introduce primariamente al hígado, razón por la cual la metástasis hepática abarca alrededor del 50% de la frecuencia de todas las recurrencias (16, 17). La característica anatómica del hígado de ser el primer órgano colector de las circulaciones enterales y las metástasis hepática única sin compromiso de

otros órganos fueron el motivo de metastasectomía con el afán de prolongar supervivencia (18). También se demuestran resultados favorables al grupo de pacientes que se han realizado resección hepática por metástasis hepática comparado al grupo de pacientes con quimioterapia sin resección (7-10).

Las resecciones hepáticas se realizan usualmente para los pacientes con compromiso unilobar o menos de 3 metástasis detectadas preparatoriamente, pero con el desarrollo de la técnica operatoria y los cuidados pre y postoperatorios, en casos seleccionados se realizan hepatectomía en más de 4 metástasis (1, 2, 19-21).

Existen controversia sobre el beneficio de realizar resecciones hepáticas amplias en los casos de metástasis bilobar, más de 4 metástasis o metástasis sincrónica. Por ejemplo, según Bolton y Furman (1) no encontraron la diferencia de supervivencia entre el grupo con menos de 3 metástasis limitado en un solo lóbulo de hígado comparado al grupo de más de 4 metástasis, pero observaron que en los casos de metástasis sincrónicas la mortalidad postoperatoria se elevó significativamente al realizar resecciones sincrónicas junto al tumor primario. Cady et al (13) observaron que en los casos de más de 3 metástasis todos los pacientes presentaron recidiva a los 48 meses después de la resección hepática. Según Scheele et al (6) los números de metástasis no influyó sobre la supervivencia del paciente sino las márgenes de las resecciones eran los factores determinantes para la supervivencia.

En presente serie, los cinco factores (número de metástasis hepática más de 3, más de 4 metástasis

**Cuadro 2. Análisis univariada sobre los factores que afectan 5 años de sobrevida.**

		Pacientes N°	Sobrevida (%)	P
Edad (años)	≤ 60	56	31.0%	0.75
	> 60	38	22.5%	
Sexo	Hombre	62	27.7%	0.65
	Mujer	32	31.3%	
Dukes (tumor primario)	B	37	30.7%	0.46
	C	57	29.2%	
Margen de resección	(+)	10	25.0%	0.93
	(-)	84	29.2%	
Invasión vascular (tumor metastásico)	(+)	11	9.1%	0.08
	(-)	83	32.3%	
Metastasis	Sincrónico	58	18.4%	0.12
	Metacrónico	36	41.5%	
CEA Preoperatorio (tumor primario)	≤ 20 (ng/ml)	55	34.6%	0.99
	> 20 (ng/ml)	29	34.4%	
DFI *	≤ 1 año	15	22.4%	0.06
	> 1 año	21	53.7%	
Tamaño (tumor metastásico)	< 5 cm	78	27.0%	0.16
	≥ 5 cm	16	37.6%	
Recidiva extra hepática	(+)	38	19.2%	0.03
	(-)	56	40.1%	
N° de ganglios+	< 4	66	33.4%	0.02
	≥ 4	28	11.2%	
N° de metastasis hepatica	< 3	72	31.5%	0.05
	≥ 3	22	5.1%	
Intervalo de tiempo++	≤ 1 año	31	6.0%	0.0003
	< 1 año	28	33.5 %	
Lobulos afectados	Unibolar	66	36.8%	0.002
	Bipolar	28	16.6%	

\*: Intervalo de tiempo libre de enfermedad transcurrido entre la resección del tumor primario y la metastasis hepatica metacronica.

+: Número de ganglios metastásicos del tumor primario.

++: Intervalo de tiempo entre primera reseccion hepatica y la recidiva.

sis ganglional en tumor primario, metástasis hepática bilobar, recidiva extra hepática y recidiva tumoral en menos de 1 año post hepatectomía) tenían relación significativa a los 5 años de la supervivencia, no así los factores conocido tradicionalmente como margen de la resección hepática comprometida, invasión vascular microscopica.

Las metastasis linfáticas en el tumor primario también es un factor importante en el momento de prognosis que en este estudio se demostró su relación mas ligada a la clasificación INM (p=0.02).

Los valores séricos preoperatorios de CEA (an-

tigeno carcinogeno embrionico) (p=0.99) en el tumor primario y el intervalo de tiempo menos de 1 año entre resección de tumor primario y la metástasis hepática metacronico (p=0.06) no mostraron interés significativo en el prognosis en este estudio (Cuadro 2), sin embargo existen reportes donde figuran como los factores significativo (22-24). Dicho resultado revelan la existencia de los diferentes resultados por diferentes estudios sobre los factores de pronósticos.

Es por esa razón existen autores que proponen puntualizacion de acuerdo a los números de los



**Cuadro 3. Análisis multivariada sobre los factores que afectan 5 años de sobrevida.**

<b>Variables</b>	<b>RR</b>	<b>CI (95%)</b>	<b>P</b>
Metastasis bilobar	3.81	(2.90-4.71)	0.004
Intervalo de tiempo*	3.86	(3.11-4.60)	< 0.001
Nº de metastasis hepatica	1.56	(0.65-2.46)	0.3
Nº de ganglios+	0.69	(0.09-1.47)	0.3
Recidiva extra hepatica	1.22	(0.43-2.00)	0.6

RR: Riesgo relativo, CI: Intervalo confidencial, P: Valor P  
\*: Intervalo de tiempo entre primera reseccion hepatica y la recidiva.  
+ : Número de ganglios metastasicos del tumor primario.

factores para el pronostico del paciente y también las estrategias para el tratamiento (3, 11). Fong et al (3) clasificaron 5 factores de pronóstico en un estudio sobre 1001 pacientes (metástasis linfática del tumor primario, intervalo de tiempo libre de enfermedad menos de 12 meses después de la resección hepática, metástasis hepática mas de dos, tumor metastático mas de 5 cm de diámetro, CEA preoperatorio mayor a 200 ng/ml) y observaron mala evolución en 5 años de supervivencia en los grupos del pacientes que poseían mas de 3 factores adversas, motivo por el cual recomendaron modalidad experimental para la estrategia del tratamiento ante resección quirúrgica para el dicho grupo de pacientes.

En este estudio se encontraron 3 factores que podían detectar antes de realizar la resección hepática (mas de 4 metástasis linfática en tumor primario, metástasis hepática mas de 3, metástasis bilobar), cuales demostraron mal pronostico en 5 años de sobrevida los que tenían mas de 2 factores comparando a los que poseían 1 o sin factores de pronostico ( $p=0.0004$ ). Así también los grupos que presentaron recidiva en menos de 1 año ( $p=0.0003$ ) y recidiva extrahepatica ( $p=0.03$ ). Los resultados arriba citado se demuestran que cuando existe mayor cantidad de los factores adversas se tornan inefectivo la resección hepática como el método de tratamiento de elección.

Metástasis bilobar ( $p=0.004$ ) y la recidiva en menos de 1 año ( $p=0.001$ ) fueron hallados como factores independientes de sobrevida a los 5 años en el presente estudio, cuales se demuestran que la metástasis bilobar se relaciona estrechamente con la dificultad técnica de la resección hepática y por ende la recidiva precoz y pobre sobrevida. Bakalakos et al (19) reportaron la resección del hígado

libre de células tumorales en el margen de la resección y la metástasis ubicada en un solo lóbulo como la condición mas importante para la sobrevida del paciente.

Por lo tanto es de suma importancia las estadiificaciones de los factores pronósticos para las resecciones hepáticas en las metástasis del cáncer de colon y recto y en los casos de pronósticos adversas por los factores presentes tendremos que plantear medidas terapéuticas ayuvantes mas enérgicas.

## CONCLUSION

En este estudio se ha logrado una supervivencia global de 30.4% a 5 años con las resecciones de metástasis hepática de cáncer colorectal. Estos resultados concuerdan con la literatura mundial y avalan que sea recomendadas como indicaciones de la resección. Para lograr estos objetivos es fundamental una estadiificacion preoperatoria exacta, conocer el valor de cada factor pronostico y de acuerdo a estos indicar o no una resección hepática. El valor de cada factor pronostico presenta diferentes significados según diversos autores y permanece controvertidos. En este estudio los factores pronósticos que tienen sobrevida adversa son; el numero de metástasis hepática mas de 3, mas de 4 metástasis ganglionar en tumor primario, metástasis hepática bilobar, recidiva extra hepática y recidiva tumoral en menos de 1 año post hepatectomia.

En conclusión, para mejorar la supervivencia para los pacientes con metástasis hepática a partir del cáncer colorectal, con mas de 2 factores arriba citada y/o en casos de metástasis bilobar, o recidiva tumoral en menos de 1 año post hepatectomia el tratamiento adyuvante multidisciplinario debe acompañar a la resección curativa del hígado.

---

## REFERENCIAS

- 1) Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastasis from colorectal carcinoma. *Ann Surg* 2000;231:743-51.
- 2) Weber SM, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Blumgart LH, Fong Y. Survival after resection of multiple hepatic colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2000;7:643-50.
- 3) Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg* 1999;230:309-21.
- 4) Kim HC, Kim CN, Hong HK, Lee DH, Yu CS, Lee JH, et al. Prognostic factors after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *JKSCP* 2000;16:87-92.
- 5) Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathological risk factors. *Surgery* 1994;111:703-11.
- 6) Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
- 7) Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502-8.
- 8) Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;343: 1405-10.
- 9) Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH, Simpson C, Culnane M, Steinberg SM. A prospective randomized trial of regional vs. systemic continuous 5-FU chemotherapy in the treatment of colorectal metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-93.
- 10) Hansen RM, Ryan L, Anderson T, Krzywda B, Quebbeman E, Benson A, et al. Phase I study of bolus versus infusion fluorouracil with or without cisplatin in advanced colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:668-74.
- 11) Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999;189:291-9.
- 12) Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg* 1997;84:1077-80.
- 13) Cady B, Jenkins RL, Steele Jr GD, Lewis WD, Stone MD, McDonnott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg* 1998;227:566-71.
- 14) 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;86:332-7.
- 15) Suh KS, Kim KH, Park KJ, Park JG, Kim SH, Kim SJ, et al. Outcomes & prognostic factors of hepatic resection for colorectal liver metastasis. *J Korean Surg Soc* 1996;50:495-502.
- 16) Leveson SR, Wiggins PA, Giles GR, Parkin A, Robinson PJ. Deranged liver blood flow patterns in the detection of liver metastases. *Br J Surg* 1985;72:128-30.
- 17) Blumgart LH, Fong Y. Surgical options in the treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Curr Probl Surg* 1995;32:335-421.
- 18) Gilbert HA, Kagan AR. Metastases: incidence, detection, and evaluation without histologic confirmation. In: Weiss L, ed. *Fundamental aspects of metastases*. Amsterdam: North Holland Publishing Co. 1976. p 385-405.
- 19) Bakalakos E, Kim JA, Young DC, Martin Jr EW. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg* 1998;22:399-405.
- 20) Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg* 2000;231:487-99.
- 21) Rees M, Plant G, Bygrave S. Late results justify resection for multiple hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:1136-40.
- 22) Sato T, Konishi K, Yabushita K, Nojima N, Kimura H, Maeda K, et al. The time interval between primary colorectal carcinoma resection occurrence of liver metastasis is the most important factor for hepatic resection. Analysis of total course following primary resection of colorectal cancer. *Int Surg* 1998;83:340-2.
- 23) Nuzzo G, Giuliani F, Giovanni I, Tebala GD, Clemente G, Vellone M. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:751-9.
- 24) Bakalakos EA, Burak WE, Young DC, Martin EW. Is carcinoembryonic antigen useful in the follow-up management of patients with colorectal liver metastasis? *Am J Surg* 1999;177:2-6