

Metástasis hepáticas en cáncer colorrectal: Situación en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” entre los años 2012 y 2017

Picaporte Fuentes P.¹, Baquedano Rodríguez J.², Fernández Bueno F.³, Gutiérrez Ortega C.⁴, Sánchez Vélez A.⁵

Sanid. mil. 2019; 75 (2): 80-86, ISSN: 1887-8571

RESUMEN

Antecedentes: El carcinoma colorrectal es la afectación maligna más común del tubo digestivo. Las metástasis hepáticas más frecuentes son las del cáncer colorrectal, siendo un importante condicionante de la supervivencia de estos pacientes. Alrededor del 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis al diagnóstico (metástasis sincrónicas). Más del 30% las desarrollará durante la evolución de su enfermedad (metástasis metacrónicas). Es decir, entre el 55-60% desarrollarán metástasis en algún momento de su vida, generalmente en un periodo de tres años. **Objetivo:** Revisar la frecuencia de metástasis hepáticas en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en el Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla” durante los años 2012, 2013 y 2014, realizando su seguimiento hasta 2017. **Material y Métodos:** Se realizó un estudio observacional transversal longitudinal retrospectivo. Se tomaron datos de pacientes del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo diagnosticados de neoplasia colorrectal durante los años 2012, 2013 y 2014, realizando su seguimiento hasta 2017, teniendo en cuenta las revisiones realizadas posteriormente. **Resultados:** Se recogieron datos de 210 pacientes. De ellos, 27 pacientes presentaron metástasis hepáticas sincrónicas (13%) y 25 presentaron metástasis hepáticas metacrónicas (12%). **Conclusiones:** En nuestro hospital el porcentaje de pacientes que presenta metástasis hepática sincrónica (12%) es menor que el indicado en la literatura (25%), aun siendo el tamaño muestral inicial pequeño. La evidencia científica indica que más del 30% de los pacientes las desarrollarán metástasis metacrónicas, siendo en nuestro centro únicamente descritas el 12%. Estudios posteriores determinarán la reducción de estas cifras en nuestro centro.

PALABRAS CLAVE: Cáncer colorrectal, metástasis, metástasis hepáticas, sincrónica, metacrónica, prevalencia, incidencia, supervivencia.

Colorectal cancer liver metastases: Current state at “Gómez Ulla” military hospital between 2012 and 2017.

SUMMARY: Introduction: Colorectal cancer is the most common malignant affection of the intestine. Liver metastases due to colorectal cancer are the most frequent, being decisive for the survival of these patients. Nearly 25% of the patients have metastases at the time of the diagnosis (synchronous metastases). More than 30% will develop them during their follow-up (metachronous metastases). Ergo, between 55-60% will manifest metastases during the progression of their disease, usually in three years. **Purpose:** Review the frequency of liver metastases in patients with colorectal cancer who had been diagnosed at the “Gómez Ulla” military hospital during 2012, 2013 and 2014, tracking them until 2017. **Methods:** A retrospective longitudinal transversal observational study has been conducted. Patients from General and Digestive Surgery Department diagnosed of colorectal cancer during 2012, 2013 and 2014 have been analyzed, tracking them until 2017 considering the follows-up realized after their surgery. **Results:** 210 patients have been analyzed. 27 had synchronous liver metastases (13%) and 25 had metachronous liver metastases (12%). **Conclusions:** Despite the non-significant sample size, results show that the percentage of synchronous liver metastases at our hospital (12%) is smaller than the percentage reflected by the scientific knowledge (25%). The bibliography shows that more than 30% of the patients develop metachronous liver metastases. At our hospital, results showed that only 12% develop metachronous liver metastases. That means we have a smaller amount of liver metastasis.

KEYWORDS: Colorectal cancer, metastases, liver metastases, synchronous, metachronous, prevalence, incidence, survival.

¹Tte. Médico. Escuela Militar de Paracaidismo “Méndez Parada”. Murcia, España.

² Cor. Médico. Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla. Servicio de Cirugía. Madrid, España.

³ Cte. Médico. Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla. Servicio de Cirugía. Madrid, España.

⁴ Biólogo Civil. Hospital Central de la Defensa “Gómez Ulla. Servicio de Medicina Preventiva. Madrid, España.

⁵ Médico Civil. Universidad de Alcalá. Madrid, España.

Dirección para correspondencia: Pablo Picaporte Fuentes. Sección de Sanidad. Escuela Militar de Paracaidismo “Méndez Parada”. Avenida de Lorca, s/n, - Base Aérea de Alcantarilla, 30820. Sangonera la Seca, Murcia, España. ppicfue@mde.es

Recibido: 22 de enero de 2019

Aceptado: 18 de marzo de 2019

doi: 10.4321/S1887-85712019000100004

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal es una neoplasia que afecta al colon y/o al recto caracterizado por la aparición de adenocarcinomas en la mucosa que evolucionan a partir de un pólipo por la acumulación de mutaciones. Se trata de la afectación maligna más común del tubo digestivo. La supervivencia de estos pacientes a 5 años es alrededor de un 55%¹.

Para realizar el tratamiento del cáncer colorrectal se adopta un abordaje multidisciplinar, siendo la cirugía es el único tratamiento curativo. Se complementa con quimioterapia y radioterapia, las cuales suelen asociarse por su efecto sinérgico¹.

Tabla 1. *Análisis de la muestra.*

	Total	Varones	Mujeres	p
	n=210	n=131 (62,4%)	n=79 (37,6%)	
Edad (años)		72,98 (10,237)	72,32(11,889)	
Localización primaria				
- Ciego	23 (11,0%)	10 (7,6%)	13 (16,5%)	0,047*
- Colon ascendente	60 (28,6%)	33 (25,2%)	27 (34,2%)	
- Colon transversal	15 (7,1%)	13 (9,9%)	2 (2,5%)	
- Colon descendente	12 (5,7%)	10 (7,6%)	2 (2,5%)	
- Sigma	48 (22,9%)	31 (23,7%)	17 (21,5%)	
- Recto	52 (24,8%)	34 (26,0%)	18 (22,8%)	
Estadio al diagnóstico				
- I	45 (22,2%)	28 (22,0%)	17 (22,4%)	0,646*
- II	51 (25,1%)	35 (27,6%)	16 (21,1%)	
- III	73 (36,0%)	42 (33,1%)	31 (40,8%)	
- IV	34 (16,7%)	22 (17,3%)	12 (15,8%)	

* χ^2 Pearson

El objetivo del seguimiento de estos pacientes es detectar las recurrencias para mejorar la supervivencia. Las localizaciones más frecuentes de las metástasis son el hígado y los pulmones¹.

La metástasis hepática es un tumor en el hígado como consecuencia de la diseminación de un tumor primario de localización extrahepática. Constituye el tumor más común en hígado, siendo la más frecuente la del cáncer colorrectal. Las metástasis sincrónicas son aquellas diagnosticadas en el mismo momento en el que se realiza el diagnóstico del cáncer colorrectal o durante el tratamiento quirúrgico, mientras que las metacrónicas se diagnostican durante el seguimiento del paciente¹. El diagnóstico precoz permite la resección temprana de las metástasis, generando un impacto positivo en la supervivencia del paciente².

El uso de la quimioterapia neoadyuvante ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos al tratamiento quirúrgico¹. De los pacientes operados de metástasis hepáticas, el 30-40% de los pacientes sobrevive a la enfermedad a los 5 años, aunque las recidivas son habituales^{1,2}.

El cáncer colorrectal representa alrededor del 10% del total de cánceres a nivel mundial, siendo el tercer cáncer más incidente en 2012. Es ligeramente más frecuente en hombres, tanto a nivel mundial como en Europa y en España. En Europa, teniendo en cuenta ambos sexos, fue el segundo tipo de cáncer con mayor incidencia, según las estimaciones del año 2014. Tanto en 2014 como en 2015 fue el más incidente en España, siendo el segundo cáncer con más mortalidad^{3,4,5}. En Estados Unidos las tasas de incidencia son similares a las europeas. Por otro lado, en África y Oriente Medio la incidencia es marcadamente menor con respecto al bloque Estados Unidos-Europa. Las edades de distribución también son distintas, diagnosticándose cerca de un tercio de los casos en pacientes menores de 40 años⁶.

En Estados Unidos se diagnostican al año más de 50.000 casos de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal¹. De estos pacientes, alrededor del 25% presentan metástasis sincrónicas y más del 30% desarrollará metástasis metacrónicas^{7,8,9}. Es decir, cerca del 60% de los pacientes con el diagnóstico de cáncer colorrectal desarrollarán metástasis en algún momento de su vida^{1,7}.

La mayoría de los pacientes (cerca del 83%) que no presentan metástasis en el momento del diagnóstico las desarrollan en los pri-

meros tres años tras el diagnóstico^{1,7,9}. Son más propensos a desarrollarlas los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad o los que tienen tumores en el colon descendente o en el recto⁹. Aun así, alrededor de un 27% de los pacientes desarrolla metástasis después de los primeros tres años, de manera que hay que mantener un seguimiento intensivo durante al menos cinco años después de la cirugía¹⁰. Además, los pacientes con metástasis metacrónicas tienen una mayor supervivencia global que los pacientes con metástasis sincrónicas, independientemente del tratamiento. Por lo tanto, la presencia de metástasis, sobre todo hepáticas, condiciona más la supervivencia del paciente que el propio cáncer colorrectal^{11,12}. Actualmente puede lograrse que el 20% de los pacientes sean candidatos a la resección quirúrgica gracias a los avances quimioterápicos y quirúrgicos². La supervivencia global a 5 años de los pacientes con metástasis hepáticas es de un 38% y de un 26% a 10 años¹³.

Debido a que las metástasis hepáticas pueden llegar a aparecer hasta en el 60% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en un periodo de tres años, sería interesante analizar este proceso en la población que recibe asistencia sanitaria en el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla (HCDGU), dado a que se trata de un importante condicionante de la supervivencia de estos pacientes.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este artículo es revisar la frecuencia de metástasis hepáticas en pacientes diagnosticados de cáncer

Tabla 2. *Metástasis sincrónicas.*

	n (%)
Metástasis sincrónica	Hepática 22 (64,7%)
	Pulmonar 3 (8,8%)
	Hepática y pulmonar 5 (14,7%)
	Local 2 (5,9%)
	Otra localización 2 (5,9%)
No metástasis sincrónica	Total 34 (16,2%)
	Total 176 (83,8%)

Tabla 3. Metástasis metacrónicas y su relación con las metástasis sincrónicas.

		Metástasis metacrónica		Total
		Si	No	
Metástasis sincrónica	Si	13 (38,2%)	21 (61,8%)	34 (100%)
	No	53 (30,1%)	123 (69,9%)	176 (100%)
Total		66 (31,4%)	144 (68,6%)	210 (100%)

de colon y recto en el HCDGU durante los años 2012, 2013 y 2014, realizando su seguimiento hasta 2017. Así mismo, tiene como objetivos secundarios valorar el tiempo de aparición de metástasis y el efecto que pudieran tener sobre la supervivencia de los pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal longitudinal retrospectivo. Para la revisión de historias clínicas se tomaron los datos de los pacientes del servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo diagnosticados de neoplasia colorrectal en el ámbito de hospitalización durante los años 2012, 2013 y 2014, realizando su seguimiento hasta el 31 de diciembre de 2017, teniendo también en cuenta las revisiones realizadas por los servicios de Oncología Médica y Oncología Radioterápica.

Como criterios de inclusión se tomaron pacientes de ambos sexos sin límite de edad diagnosticados de neoplasia primaria maligna de colon y/o recto en el periodo desde 2012 a 2014, ambos años incluidos. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con el diagnóstico de neoplasia de hígado secundaria a cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente de la neoplasia primaria colorrectal en un hospital distinto al HCDGU o que tuvieran una historia clínica incompleta.

Por tratarse de un estudio preliminar, se esperaba una muestra inicial de aproximadamente 400 pacientes. Se calculó que una muestra aleatoria de 369 individuos sería suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de ± 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 60%. Finalmente, se obtuvo una muestra de 210 individuos.

Para realizar el análisis de datos se emplearon la media aritmética y la DE o la mediana y el Rango intercuartílico (IQR) como índices de la tendencia central y de la dispersión de las variables cuantitativas. Para las variables categóricas se emplearon las frecuencias absolutas y relativas porcentuales. La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la χ^2 de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas fueron dicotómicas, en cuyo caso la valoración del efecto se realizó mediante la estimación de riesgo (RP), y su precisión con su intervalo de confianza del 95%. El estudio de supervivencia se efectuó mediante el método de Kaplan Meier. La comparación de curvas de supervivencia, por la presencia de dos o más factores, se efectuó mediante un modelo de regresión de Cox (Log Rank). En todos los casos, como grado de significación estadística se empleó un valor de $p < 0,05$ y la aplicación estadística fue el paquete SPSS® versión 24.

Como limitación del estudio, se encontró que algunos de los pacientes tratados inicialmente en el HCDGU realizaron su se-

guimiento en otros centros asistenciales, por lo que no pudieron ser incluidos en el estudio.

Este estudio obtuvo la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica, quien aceptó la realización de este trabajo con fecha 19 de diciembre de 2017. Los autores de este trabajo declaran no tener conflictos de interés.

RESULTADOS

Análisis de la muestra

Se obtuvo una muestra de 210 individuos totales, de los cuales 131 (62,4%) fueron hombres y 79 (37,6%) fueron mujeres. La relación hombre/mujer fue de 1,7/1. La edad media al diagnóstico tanto de los hombres como de las mujeres fue de 72 años cumplidos. La localización primaria más frecuente en nuestra muestra, teniendo en cuenta ambos sexos, fue el colon ascendente en el 28,6% de los casos, seguido por el recto y sigma con un 24,8% y 22,9% respectivamente. Si se analizan las localizaciones primarias en función de los sexos, las mujeres desarrollaron un 16,5% de tumores en la región cecal frente al 7,6% de los hombres. Los hombres desarrollaron un 9,9% de los casos en el colon transverso y un 7,6% en el colon descendente, mientras que en las mujeres fueron en ambos casos un 2,5%. Estas diferencias en cuanto a localización primaria del tumor son estadísticamente significativas. La mayoría de los pacientes, el 36%, fueron diagnosticados en un estadio III, es decir, con invasión ganglionar por parte del tumor. El 16,7% fue diagnosticado en con metástasis a distancia. Hubo 7 pacientes que no fueron estadificados. Estos resultados se ven reflejados en la Tabla 1.

Objetivo principal

De los sujetos estudiados, 34 presentaron metástasis sincrónicas en general, lo que supuso un 16,2% de la muestra. De ellos, el 64,7% tenían afectación hepática aislada y el 14,7% presentaba de manera conjunta metástasis hepática y pulmonar. Esto puede observarse en la Tabla 2. Es decir, un 80% de los pacientes con metástasis sincrónicas tenían metástasis en el hígado. Si atendemos a la totalidad de la muestra, el 12,8% de los pacientes desarrollaron metástasis hepáticas sincrónicas, es decir, al momento del diagnóstico.

Tabla 4. Media de meses de aparición de metástasis metacrónicas.

		Media		p	
Sexo	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		
			Límite inferior	Límite superior	
Varón	51,488	2,474	46,639	56,336	0,735*
Mujer	48,377	3,251	42,006	54,749	
Global	51,068	1,985	47,178	54,958	

Log Rank (χ^2)

Tabla 5. Supervivencia en meses de los pacientes con metástasis sincrónicas.

Metástasis sincrónica	Media				Mediana				p
	Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Si	29,606	4,106	21,558	37,654	23,967	4,762	14,633	33,300	< 0,001*
No	60,279	1,642	57,061	63,496	.	.	.	.	
Global	55,235	1,721	51,861	58,609	.	.	.	.	

Log Rank (χ^2)

Durante el seguimiento de estos individuos, un total de 66 (el 31,4%) desarrollaron metástasis metacrónicas. Cerca del 40% de los pacientes con metástasis sincrónica desarrollaron una metástasis metacrónica posterior. Por otro lado, 53 pacientes (30,1%) que no presentaron metástasis sincrónicas desarrollaron metástasis metacrónicas. Estos hechos se ven reflejados en la Tabla 3. Mediante la prueba exacta de Fisher se obtuvo una $p > 0,05$. Las metástasis metacrónicas más comunes fueron las hepáticas, llegando a comprender el 12% de todos los pacientes. Después de estas metástasis, lo más habitual fueron las recidivas locales. Por razón de verosimilitudes, se obtuvo una $p > 0,05$.

Teniendo en cuenta todos los pacientes analizados, un total de 52 presentaron metástasis con afectación hepática, tanto sincrónicas como metacrónicas, entre el diagnóstico y la finalización del seguimiento. Esto supuso alrededor del 25% de la muestra total.

Objetivos secundarios

Se llevó a cabo un test de Kaplan Meier para estudiar la aparición de metástasis. En nuestra muestra, las metástasis metacrónicas tardaron una media de 51 meses cumplidos en aparecer. Si se analiza por sexos, las mujeres desarrollan metástasis metacrónicas a los 48 meses cumplidos de media, mientras que los hombres las desarrollan a los 51 meses cumplidos. No se pudo calcular la mediana ni de manera global ni por sexos, dado que el evento no llegó a aparecer en la mitad de la muestra. Al comparar la aparición de metástasis con el sexo se obtuvo un $p > 0,05$ al realizar la comparación de curvas de supervivencia mediante el modelo Log Rank. El tiempo de aparición de metástasis queda reflejado en la Tabla 4.

Se realizó un nuevo test de Kaplan Meier comparando la localización primaria del tumor y el tiempo transcurrido en aparecer metástasis. Los tumores cecales fueron los que menos tiempo

necesitaron para desarrollar metástasis, con una media de 41 meses. Únicamente en los tumores de ciego pudo calcularse la mediana, resultando de 35 meses. Los tumores de colon ascendente fueron los más tardíos en metastatizar con una media de 52 meses. Al comparar el tiempo de aparición de metástasis con la localización primaria mediante el análisis Log Rank, se obtuvo una $p > 0,05$.

Se analizó el efecto de aparición de metástasis de cualquier tipo en la supervivencia de la muestra mediante el test de Kaplan Meier. La supervivencia global fue de 55 meses cumplidos de media. Los pacientes con metástasis sincrónicas tuvieron una supervivencia de alrededor de 30 meses de media, con una mediana de 24 meses. Por otro lado, los pacientes sin metástasis sincrónicas tuvieron una supervivencia de alrededor de 5 años de media. Las diferencias en cuanto a la supervivencia entre presentar metástasis sincrónica o no mostraron una $p < 0,05$ según la comparación de curvas de supervivencia con el método Log Rank.

Los pacientes con metástasis metacrónicas tuvieron una media de vida de 46 meses, con una mediana de 49 meses. Los pacientes sin metástasis metacrónica tuvieron una media de vida cercana a los 5 años. Las diferencias en cuanto a la supervivencia entre presentar metástasis metacrónica o no también mostraron una $p < 0,05$ según la comparación de curvas de supervivencia con el método Log Rank.

La supervivencia de los pacientes con metástasis se refleja en la Tabla 5 y en la Tabla 6.

Se valoró el efecto que pudiera tener sobre la supervivencia la aparición de las metástasis hepáticas mediante el test de Kaplan Meier. Los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas tuvieron una supervivencia de dos años de mediana, con una media de vida de 29 meses. Los pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas tuvieron una supervivencia de 53 meses de mediana, con una supervivencia de 46 meses de media. Al comparar la supervivencia de los pacientes que presentaban metástasis hepá-

Tabla 6. Supervivencia en meses de los pacientes con metástasis metacrónica.

Metástasis metacrónica	Media				Mediana				p
	Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Si	45,950	2,681	40,695	51,204	49,500	4,553	40,577	58,423	< 0,001*
No	58,908	2,068	54,855	62,960	.	.	.	.	
Global	55,235	1,721	51,861	58,609	.	.	.	.	

Log Rank (χ^2)

Tabla 7. Supervivencia en meses de los pacientes con metástasis hepática sincrónica.

Metástasis sincrónica	Media				Mediana				p
	Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Ninguna	60,279	1,642	57,061	63,496					
Hepática	29,753	5,024	19,907	39,599	25,033	10,749	3.966	46,101	< 0,001*
Global	55,235	1,721	51,861	58,609					

Log Rank (χ^2)

tica sincrónica o metacrónica con aquellos que no presentaban metástasis se obtuvo una $p < 0,001$ según el análisis Log Rank.

La supervivencia de los pacientes con metástasis hepática se refleja en la Tabla 7 y en la Tabla 8.

DISCUSIÓN

Análisis de la muestra

La muestra obtenida no fue estadísticamente significativa; serían necesarios 159 individuos más para conseguir una muestra significativa con una confianza del 95%. En el caso de nuestro estudio, encontramos la limitación de que no existe dicha cantidad de pacientes que cumplan los criterios de inclusión durante los años analizados, por lo que para conseguir un tamaño muestral adecuado sería necesario ampliar los años estudiados. La población sometida a análisis no se encontraba correctamente balanceada, lo que significa que han sido estudiados más hombres que mujeres; esto constituye un sesgo en el estudio. Ocurrió lo contrario con la edad; al ser la edad media tanto de los hombres como de las mujeres de 72 años cumplidos con una desviación estándar alrededor de 10 en ambos casos, se puede considerar que la edad no es un factor de confusión de nuestro estudio. Para solucionar las limitaciones planteadas por el tamaño muestral y la diferencia entre el número de individuos por sexos, se plantea repetir el estudio con una muestra adecuada más adelante.

Llama la atención la diferencia de distribuciones de la localización primaria en función del sexo, donde en nuestra muestra las mujeres desarrollaron hasta dos veces más tumores en el ciego que los hombres, cuando estos últimos desarrollaron hasta tres veces más casos en el colon transversal y el descendente. Estadísticamente, estas diferencias fueron significativas, con una $p < 0,05$ según el análisis de Chi-cuadrado de Pearson. Se sabe que el cáncer colorrectal es más ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres y además, en la bibliografía consultada, las mujeres no superan a los hombres en ninguna localización del colon con respecto al número de tumores^{1,2,3,14}. Si bien en nuestro caso podría ser el resultado del sesgo introducido por no encontrarse la muestra poblacional correctamente balanceada, también podríamos encontrarnos ante un nuevo hallazgo. Esto debería comprobarse de nuevo al repetir el estudio con un tamaño muestral correcto.

En cuanto al estadio al diagnóstico de los pacientes de nuestro trabajo, algunos estudios, como el realizado por de Leon *et*

al., coinciden con lo que reflejan nuestros resultados, siendo el estadio III el más frecuente al diagnóstico y el estadio I el más infrecuente¹⁴.

Objetivo principal

El 16% de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en nuestro hospital presentaron metástasis sincrónicas de cualquier tipo, lo que supone que la frecuencia de metástasis al diagnóstico en nuestro centro es menor que la descrita en la bibliografía. Centrándonos concretamente en las metástasis hepáticas, cerca de un 13% de todos los individuos estudiados las presentaron en el momento del diagnóstico. Tal y como se reseña en la literatura, las metástasis hepáticas fueron las más frecuentes. Algunos autores defienden que entre el 20-25% de los pacientes con cáncer colorrectal tienen metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico.⁽¹⁵⁾ Por lo tanto, en nuestro hospital existen menos metástasis hepáticas sincrónicas que las reflejadas en los textos. Sería oportuno analizar con mayor profundidad la población atendida, con el fin de determinar si existe algún factor sociocultural o de alguna otra índole que pudiera explicar esta menor prevalencia.

Según Line *et al.* y Spelt *et al.*, el 30% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrolla metástasis hepáticas durante los tres primeros años de seguimiento^{15,16}. En nuestra muestra, sólo el 12% de todos los individuos desarrollaron metástasis hepáticas metacrónicas. Este resultado es marcadamente inferior al descrito por el conocimiento científico actual. Hay que tener en cuenta que, aunque todos los pacientes han sido seguidos durante al menos 3 años, hay algunos que han sido sometidos a seguimiento durante más tiempo. A pesar de esto, el porcentaje de metástasis metacrónicas obtenido no supera al de la literatura.

Por otro lado, también podría deducirse que los pacientes que presentaron una metástasis sincrónica tienen más facilidad para desarrollar otra metástasis, incluso después de haber sido sometidos a los procedimientos terapéuticos oportunos. Aun así, la mayor incidencia de metástasis metacrónicas en los pacientes que presentaban metástasis sincrónicas de manera inicial no fue estadísticamente significativa según el análisis de Chi-cuadrado de Pearson ($p > 0,05$).

Recapitulando, un total 52 pacientes presentaron metástasis hepáticas, bien sincrónicas o metacrónicas, entre el diagnóstico y la finalización del seguimiento. Esto supone que alrededor del 25% de los pacientes con cáncer colorrectal en nuestro hospital padecieron metástasis hepáticas. En la bibliografía se ha encon-

Tabla 8. Supervivencia en meses de los pacientes con metástasis hepática metacrónica.

Metástasis metacrónica	Media				Mediana				p
	Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		Estimación	Error Típico	Intervalo de confianza 95%		
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
Ninguna	59,262	2,051	55,242	63,283					
No	46,298	3,501	39,436	53,159	53,267	6,230	41,057	65,477	< 0,001*
Global	55,235	1,721	51,861	58,609	.	.	.	.	

Log Rank (χ^2)

trado que más del 50% de los pacientes con cáncer colorrectal desarrollan metástasis hepáticas durante su evolución de su enfermedad^{15,17}. Por lo tanto, en el HCDGU aparecen alrededor de la mitad de metástasis hepáticas que lo reflejado en la literatura.

Objetivos secundarios

Al contrario de lo reseñado en la literatura, donde la mayor parte de los pacientes desarrollan metástasis a los tres años desde el diagnóstico^{15,16}, en nuestro hospital los pacientes las desarrollaron en algo más de 4 años. Según la bibliografía, el 83% de los pacientes que no presentaba metástasis al diagnóstico sí las presentan en los siguientes tres años^{1,7,9}. En nuestro hospital a los tres años únicamente presentaron metástasis alrededor del 30% de los pacientes que no las presentaron al diagnóstico. Esto muestra que la aparición de metástasis metacrónicas en nuestro centro está muy por debajo de lo descrito como habitual. Sería interesante analizar si este hecho se debe al protocolo de tratamiento y posterior seguimiento de los pacientes atendidos. También se ha visto que las mujeres desarrollaron metástasis tres meses antes de media que los hombres, aunque según la comparación con el método Log Rank no fue un resultado significativo ($p>0,05$).

En cuanto al efecto de padecer o no metástasis sobre la supervivencia, parece ser que presentar metástasis de cualquier tipo al diagnóstico reduce la supervivencia a la mitad con respecto a los pacientes que no presentan metástasis. Los pacientes que desarrollaron metástasis metacrónicas de cualquier tipo disminuyeron su supervivencia en 10 meses con respecto a aquellos que no las desarrollaron, lo que coincide con la literatura¹⁶.

Al estudiar la influencia de las metástasis hepáticas en la supervivencia de la muestra, se corrobora hecho de que la presencia de metástasis supone un importante condicionante de la supervivencia del paciente. Esto se debe a que, al comparar metástasis hepáticas, bien sean sincrónicas o metacrónicas, con la supervivencia global de la muestra se obtuvieron resultados muy significativos. Por lo tanto, presentar metástasis hepáticas supone una disminución de la supervivencia frente aquellos pacientes que no las presentan. Si se comparan las medias, los pacientes con metástasis sincrónicas hepáticas sobrevivieron casi la mitad que los pacientes que sin metástasis al diagnóstico. Los pacientes que desarrollaron metástasis metacrónicas hepáticas vivieron alrededor de 10 meses menos de media que la muestra global. Estos resultados coinciden, de nuevo, con lo reflejado con la literatura¹⁶.

CONCLUSIONES

En el Hospital Universitario Central de la Defensa “Gómez Ulla” aparecen alrededor de la mitad de metástasis hepáticas por cáncer colorrectal que las referidas por la literatura. Tanto la prevalencia de metástasis hepáticas sincrónicas como la incidencia de metástasis hepáticas metacrónicas son también menores. En nuestra muestra, las mujeres desarrollan metástasis de manera más temprana que los hombres.

Las metástasis hepáticas condicionan la supervivencia de los pacientes. Estos sujetos presentan una supervivencia significativamente menor que los que no desarrollan metástasis. Los pacientes con metástasis sincrónicas hepáticas tienen la mitad de supervivencia que la población general. Los pacientes con metástasis metacrónicas hepáticas tienen una supervivencia 10 meses menor que los pacientes que no las desarrollan.

En nuestra muestra aparecen el doble de tumores cecales en las mujeres que los hombres.

La mayoría de los pacientes desarrolla metástasis metacrónica a partir de los 4 años desde diagnóstico. Los pacientes con metástasis sincrónicas tienen más facilidad para sufrir otro tipo de metástasis durante su seguimiento.

En definitiva, resultaría conveniente repetir el estudio solventando las limitaciones encontradas. Para ello sería necesario considerar un mayor el tamaño muestral, con el fin de obtener una población estadísticamente representativa y correctamente balanceada entre sexos. También sería oportuno ampliar el tiempo de seguimiento mínimo 5 años, lo que permitiría comparar nuestros resultados con los índices de supervivencia a 5 años de otros estudios. Además, podrían estudiarse los factores socioeconómicos de la población atendida con el fin de encontrar el motivo por el que aparecen menos metástasis sincrónicas. De la misma manera, es indispensable evaluar cómo influye el protocolo terapéutico en el desarrollo y evolución de la enfermedad metastásica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brunicaudi FC, Andersen DK, Billiar TR. Schwartz: principios de cirugía (10a. ed.). Distrito Federal: McGraw-Hill Interamericana; 2015.
2. Evers BM, Beauchamp RD, Mattox KL, Jr. CMT. Sabiston textbook of surgery: the biological basis of modern surgical practice. Elsevier; 2016.
3. Galcerán J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A, et al. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN),

2014. Disponible en: http://www.google.es/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=2ahUKewiSudDw9P_hAhUNWBoKHcKvBdMQFjABegQIAhAC&url=http%3A%2F%2Ffredecan.org%2Fes%2Fdownload_file.cfm%3Ffile%3D257%26area%3D196&usg=AOvVaw3915gT5_5sZe9GS3c7k0Uo
4. Marzo-Castillejo M, Bellas-Beceiro B, Vela-Vallespín C, Nuin-Villanueva M, Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, et al. Recomendaciones de prevención del cáncer. Actualización 2016. Aten primaria / Soc Española Med Fam y Comunitaria. 2016 Jun;48 Suppl 1:39–59.
5. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017;19(7):799–825.
6. Sandouk F, Jerf F Al, Al-Halabi MHDB. Precancerous lesions in colorectal cancer. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:11.
7. Hassanain M, Al-alem F, Simoneau E, Traiki TA, Alsaif F, Alsharabi A, et al. Colorectal Cancer Liver Metastasis Trends in the Kingdom of Saudi Arabia. Saudi J Gastroenterol. 2016;22(5):370–4.
8. Maher B, Ryan E, Little M, Boardman P, Stedman B. The management of colorectal liver metastases. Clinical Radiology. 2017; 72:617–25.
9. Elferink MAG, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, Wilt JHW de. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. Int J Colorectal Dis. 2015;30(2):205–12.
10. Thomasset SC, Dennison AR, Metcalfe MS, Steward WP, Garcea G. Changing trends in the presentation of colorectal liver metastases in a single hepatobiliary tertiary referral centre over fourteen years. Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol. 2013 Nov;39(11):1243–7.
11. Kumar R, Price TJ, Beeke C, Jain K, Patel G, Padbury R, et al. Colorectal cancer survival: An analysis of patients with metastatic disease synchronous and metachronous with the primary tumor. Clin Colorectal Cancer. 2014 Jun;13(2):87–93.
12. Lam VWT, Laurence JM, Pang T, Johnston E, Hollands MJ, Pleass HCC, et al. A systematic review of a liver-first approach in patients with colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. HPB Off J Int Hepato Pancreato Biliary Assoc. 2014 Feb;16(2):101–8.
13. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and metaanalysis of prognostic factors. Clin Epidemiol. 2012;4:283–301.
14. de Leon MP, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, et al. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. Ann Oncol. 2004;15(6):940–6.
15. Line P, Hagness M, Dueland S. The Potential Role of Liver Transplantation as a Treatment Option in Colorectal Liver Metastases. Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology, Volume 2018, Article ID 8547940, 5 pages. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cjgh/2018/8547940/cta/>
16. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. Eur J Surg Oncol. 2012;38(1):16–24.
17. Lang H, Baumgart J, Mittler J. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: Current Scenario. Dig Surg. 2018;35(4):294–302.