



Resecabilidad de las metástasis hepáticas según la lateralidad del tumor colorrectal primario y la temporalidad de presentación. Serie de casos en dos instituciones de alta complejidad de la ciudad de Medellín

Resectability of liver metastasis according to the laterality of the primary colorectal tumor and the temporality of presentation. Case series in two high-complex institutions in the city of Medellín

Camilo Naranjo-Salazar¹, Juliana Londoño-Castillo², Sebastián Niño³

- 1 Médico, especialista en Cirugía general, Clínica CES, Medellín, Colombia.
- 2 Médica, especialista en Medicina interna y Gastroenterología, Instituto Gastro-clínico y Hospital San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.
- 3 Médico, especialista en Medicina interna y Gastroenterología, magíster en Epidemiología; docente, Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Resumen

Introducción. La neoplasia colorrectal es una patología oncológica muy frecuente a nivel mundial y una de las causas más comunes de mortalidad por cáncer. La epidemiología, diagnóstico y tratamiento han sido ampliamente estudiadas, mientras que los datos sobre la enfermedad metastásica siguen siendo escasos. El hígado es el órgano más comúnmente afectado y algunos estudios sugieren diferencias en sobrevida y resecabilidad según la localización del tumor primario. El objetivo de este estudio fue establecer el comportamiento y resecabilidad de neoplasias avanzadas colorrectales en dos hospitales de la ciudad de Medellín, Colombia.

Métodos. Estudio analítico retrospectivo para identificar los patrones de las metástasis hepáticas y sus características en función de las diferencias clínicas, histológicas y endoscópicas del tumor colorrectal primario entre 2015 y 2020.

Resultados. Se recolectaron 54 pacientes con neoplasia colorrectal y metástasis hepáticas, 21 (39 %) derechas y 33 (61 %) izquierdas. El número de metástasis promedio fue de 3,1 en tumores del lado derecho y de 2,4 del izquierdo y el tamaño promedio de cada lesión fue de 4,9 y 4,2 cm, respectivamente. La tasa de resecabilidad fue del 42 % en los tumores derechos y del 82 % en los izquierdos. Las lesiones metacrónicas presentaron una tasa de resecabilidad del 90 % y las sincrónicas del 61 %.

Fecha de recibido: 21/11/2022 - Fecha de aceptación: 28/02/2023 - Publicación en línea: 27/06/2023

Correspondencia: Camilo Naranjo-Salazar, Calle 58 # 50C - 2. Teléfono: 313-6280691. Dirección electrónica: canasa89@gmail.com
Citar como: Naranjo-Salazar C, Londoño-Castillo J, Niño S. Resecabilidad de las metástasis hepáticas según la lateralidad del tumor colorrectal primario y la temporalidad de presentación. Serie de casos en dos instituciones de alta complejidad de la ciudad de Medellín. Rev Colomb Cir. 2023;38:677-88. https://doi.org/10.30944/20117582.2300

Este es un artículo de acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons - BY-NC-ND https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.es

Conclusión. En este estudio, las lesiones originadas en neoplasias primarias del colon izquierdo y las lesiones metacrónicas fueron factores pronósticos favorables para la resecabilidad, un factor que impacta en la sobrevida y el tiempo libre de enfermedad de estos pacientes.

Palabras clave: neoplasias colorrectales; neoplasias hepáticas; metástasis; metastasectomía; hepatectomía.

Abstract

Introduction. Colorectal tumor is the most frequent pathology worldwide and one of the most common causes of mortality attributed to cancer. Epidemiology, diagnosis and treatment have been extensively studied, while information on metastatic disease remains scarce, despite being the main cause of death. Some studies suggest differences in terms of survival and resectability according to the anatomical location of the primary tumor. The aim is to establish the behavior and resectability of advanced cancers in two high-complex hospitals in the city of Medellín, Colombia.

Methods. Cross-sectional observational study from secondary sources of information based on a retrospective cohort, using available data from adult patients with colorectal cancer and liver metastases between 2015 and 2020.

Results. Fifty-four patients with colorectal neoplasms and liver metastases were collected, of which 21 (39%) were on the right side. The average number of liver metastases was 3.1 on the right side and 2.4 on the left, and the average size of each metastatic lesion was 4.9 cm and 4.2 cm, respectively. The resectability rate was 42% in the right tumors and 82% in the left ones. Metachronous lesions had a resectability rate of 90% and synchronous ones 61%.

Conclusion. The complete resectability of liver metastatic lesions is the only therapeutic alternative with impact, in terms of survival and disease-free time in these patients. The favorable prognostic factors for the resectability of these lesions in our study were those originating from left primary tumors and metachronous lesions, where less liver tumor involvement was evidenced.

Keywords: colorectal tumors; liver tumors; metastasis; metastasectomy; hepatectomy.

Introducción

El cáncer colorrectal representa el 10 % de la incidencia general anual de cáncer global y la segunda causa de muerte por enfermedad oncológica a nivel mundial¹. El órgano más frecuentemente comprometido con metástasis a distancia es el hígado (25-30 % de los pacientes)^{2,3}, constituyendo un factor determinante en la sobrevida global de esta enfermedad⁴. La resección quirúrgica oncológica reglada es la herramienta de mayor impacto en la sobrevida y es el objetivo final de todos los esfuerzos terapéuticos disponibles hasta la fecha. A lo largo de la historia, se ha presentado una evolución progresiva de los criterios de resecabilidad de estas lesiones, siendo considerado en la actualidad, el volumen residual hepático⁵⁻⁸ y la ausencia de enfermedad tumoral extra-hepática irresecable⁹, los factores determinantes para esta decisión.

Estudios recientes han evidenciado diferencias en términos de sobrevida y el patrón metastásico del cáncer colorrectal según la localización del tumor primario, mostrándose el cáncer colorrectal derecho como el de peor sobrevida global al compararlo con el izquierdo¹⁰⁻¹⁶. De igual manera, se ha notado una diferencia en términos de resecabilidad de las metástasis hepáticas de origen colorrectal en función del momento de aparición de las mismas, emergiendo como un factor pronóstico positivo para la resecabilidad la presencia de lesiones metacrónicas. Poco se ha estudiado acerca del impacto que tiene la lateralidad del tumor primario en función de la posibilidad de resección de las lesiones metastásicas y la temporalidad de las mismas, limitándose a algunas series de casos^{17,18}.

No encontramos en Colombia datos del comportamiento clínico e histopatológico de las metástasis hepáticas en neoplasias colorrectales de estadio avanzado, el impacto de la lateralidad del tumor primario ni la temporalidad de las lesiones metastásicas en términos de resecabilidad y características generales. Dada la idiosincrasia y epidemiología divergente en nuestro medio respecto a publicaciones y guías internacionales, se hace necesario describir las características anatómicas e histológicas en correlación con el contexto de las enfermedades neoplásicas de origen colorrectal. Es así como el objetivo de esta investigación fue describir los patrones metastásicos y su relación con los hallazgos clínicos, endoscópicos e histológicos de las neoplasias primarias colorrectales e identificar la incidencia y los factores predictivos asociados con las metástasis hepáticas.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional de corte transversal, a partir de una fuente secundaria de información, basado en una cohorte retrospectiva, empleando los datos disponibles en la base de datos del sistema de las Clínicas CES y SOMER, en la ciudad de Medellín, Colombia.

La población referencia fueron pacientes adultos con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas que consultaron a las instituciones participantes entre los años 2015 a 2020. Como criterios de inclusión se tomaron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico o sospecha diagnóstica de cáncer colorrectal y enfermedad metastásica hepática documentada, a quienes se les realizó biopsia hepática en las instituciones participantes. Se definieron los siguientes criterios de exclusión: pacientes en estado de embarazo, pacientes con neoplasias en otras partes del tracto gastrointestinal diferente al colon y recto, pacientes con inconsistencias en los registros de historia clínica o datos incompletos y aquellos con más de una neoplasia en el momento del estudio.

Los reportes de histología donde se establecía la presencia o ausencia de enfermedad metastásica hepática debían haber sido revisa-

dos por un patólogo institucional. Los datos de las variables a ser evaluadas fueron obtenidos del registro de historia clínica de la misma hospitalización en la que se realizó el estudio de biopsia hepática.

Se definieron las neoplasias colorrectales *derechas* como aquellas en las que el tumor primario estaba ubicado en el colon ascendente y transversal, y las *izquierdas* aquellas donde la neoplasia afectaba el colon descendente, sigmoide y recto. De igual manera, se definieron las lesiones metastásicas en función del tiempo de aparición con referencia al tumor primario colorrectal como *sincrónicas*, aquellas lesiones que fueron identificadas durante los estudios de extensión del cáncer colorrectal al momento del diagnóstico, durante el procedimiento quirúrgico inicial de resección y/o aquellas lesiones que aparecieron en los primeros 6 meses posteriores a la colectomía inicial, mientras que las lesiones *metacrónicas*, se consideraron como aquellas lesiones metastásicas hepáticas que se presentaron 6 meses después de la cirugía índice.

Se definió un tamaño de muestra no probabilística, por conveniencia, a partir del registro de las historias clínicas. Se tomó como fuente de información el sistema correspondiente a cada institución, ISIS y Dinámica, respectivamente, los cuales recogen los datos e intervenciones de los pacientes atendidos en las instituciones durante la duración del estudio.

Las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central (promedio o mediana) y de dispersión (desviación estándar y rangos intercuartílicos), según su distribución. Las variables cualitativas se describieron como porcentajes con intervalo de confianza del 95 %. La recolección y análisis de datos se realizó en Google sheets y IBM SPSS Statistics versión 22.

Resultados

De un total de 459 biopsias hepáticas realizadas en las instituciones participantes y revisadas, se captaron 83 pacientes con enfermedad oncológica primaria del tracto gastrointestinal superior y

metástasis hepáticas; posteriormente, se seleccionaron únicamente los pacientes con neoplasias de origen colorrectal, quedando un total de 54 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para el estudio (Figura 1). Finalmente, los 54 pacientes con neoplasia primaria colorrectal y metástasis hepáticas confirmadas por biopsia se dividieron en pacientes con neoplasias colorrectales derechas (n=21; 39 %) e izquierdas (n=33; 61 %).

De los 54 pacientes incluidos en el estudio (tabla 1), 32 eran mujeres y la edad promedio general fue de 61,5 años, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (F:60,9 años vs. M:62,6 años). Al realizar el análisis por grupos, se encontró una mayor cantidad de casos de neoplasias izquierdas (33/54) que derechas (21/54). No se identificó variación en la tendencia de la edad de presentación global, en donde la edad promedio de los pacientes con cáncer primario en el colon derecho fue de 62 años, muy similar a la reportada en los pacientes con tumores del colon izquierdo, que tuvieron un promedio de edad al momento del diagnóstico de 62,1 años. Lo que si se mantuvo

estable fue la dominancia femenina en ambos grupos, que alcanzó el 57 % (12/21) en los pacientes con tumores derechos y del 60 % (20/33) en los izquierdos.

El tamaño del tumor primario según los reportes macroscópicos de la patología fue similar en ambos grupos, derechos o izquierdos, o en los diferentes segmentos del colon y el recto. En cambio, sí hubo diferencia en cuanto al tamaño y la cantidad de las metástasis cuando se compararon los tumores derechos e izquierdos, pues los pacientes con tumores derechos presentaron lesiones metastásicas hepáticas más grandes (4,9 vs 4,2 cm) y en mayor cantidad (3,1 vs 2,4) que los pacientes con tumores izquierdos.

Al realizar una revisión más detallada del tamaño de las metástasis, se logra evidenciar cómo a mayor tamaño de las lesiones, menor probabilidad de resección oncológica, siendo el punto de corte con impacto estadístico un diámetro de la lesión metastásica de 5 cm (Tabla 2). De igual manera, al revisar el comportamiento de la posibilidad de resección de las metástasis en relación

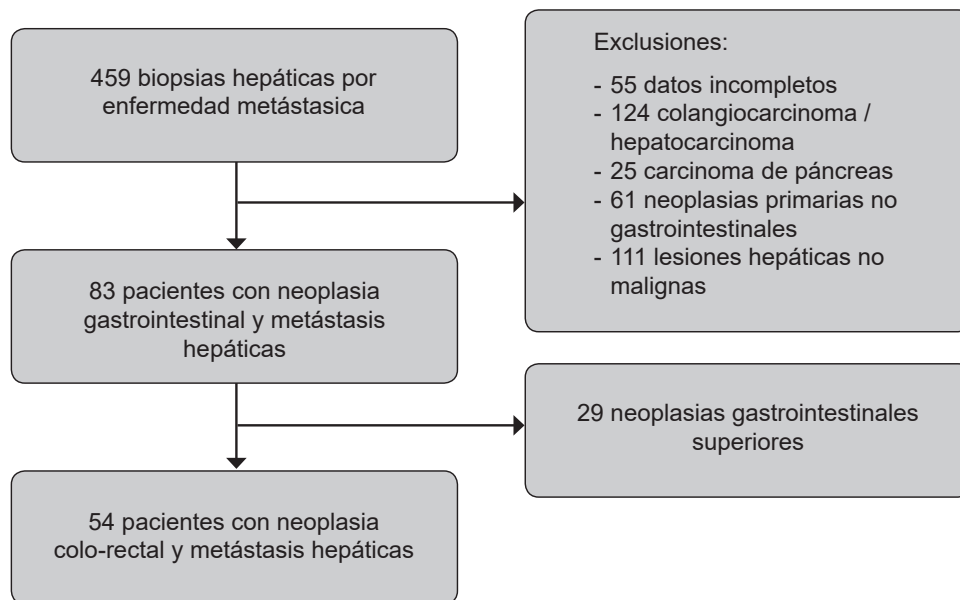


Figura 1. Flujograma del proceso de selección de los pacientes. Fuente: elaboración propia

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes

Variable	Ubicación de tumor primario colorrectal	
	Colon derecho n=21 (39 %)	Colon izquierdo n= 33 (61 %)
Edad promedio	62	62,1
Sexo femenino (%)	12 (57 %)	20 (60 %)
Tamaño tumoral primario (cm)	5	5
Tamaño tumoral metástasis (cm)	4,9 ± 1	4,2 ± 1
Número de metástasis	3,1	2,4
Temporalidad de las metástasis		
Sincrónicas	19	24
Metacrónicas	2	9
Resecabilidad de las lesiones hepáticas (%)	9 (42 %)	27 (82 %)

Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Relación de las metástasis hepáticas con la resecabilidad

		Colon derecho (% resecabilidad)	Colon izquierdo (% resecabilidad)
Número de metástasis hepáticas	1	3/3 (100 %)	10/10 (100 %)
	2	6/4 (66,6 %)	10/9 (90 %)
	3	3/1 (33,3 %)	5/3 (60 %)
	4	2/0 (0 %)	3/3 (100 %)
	5 ó mas	7/1 (14,2 %)	5/2 (40 %)
Tamaño de las metástasis hepáticas	< 3 cm	4/2 (50 %)	17/14 (82,3 %)
	3 - 5 cm	11/4 (36,3 %)	10/9 (90 %)
	5 - 10 cm	4/1 (25 %)	6/4 (66 %)
	> 10 cm	2/0 (0 %)	0/0 (0 %)

Fuente: elaboración propia.

con el número de las metástasis, se aprecia que, a mayor número de metástasis hepáticas, menor probabilidad de resección de dichas lesiones, teniendo como punto de corte estadístico la presencia de tres metástasis o más como predictor de mal pronóstico para la resección. Al realizar un comparativo de estos hallazgos con la lateralidad del tumor primario del colon, se observó un comportamiento similar en ambos grupos, pero con porcentajes de resección francamente inferiores en los tumores colorrectales derechos (Figura 2).

Respecto a la temporalidad de las metástasis hepáticas, la inmensa mayoría en los pacientes con cáncer colorrectal derecho, fueron diagnosticadas de manera sincrónica (19/21; 90 %), mientras que, en los pacientes con cáncer colorrectal izquierdo, si bien las lesiones sincrónicas fueron las más frecuentes (24/33; 73 %), hay una proporción mayor de lesiones metacrónicas que en el cáncer colorrectal derecho (9/33; 27 %) (Figura 3).

Al evaluar la tasa de resecabilidad de las lesiones metastásicas hepáticas con respecto a la

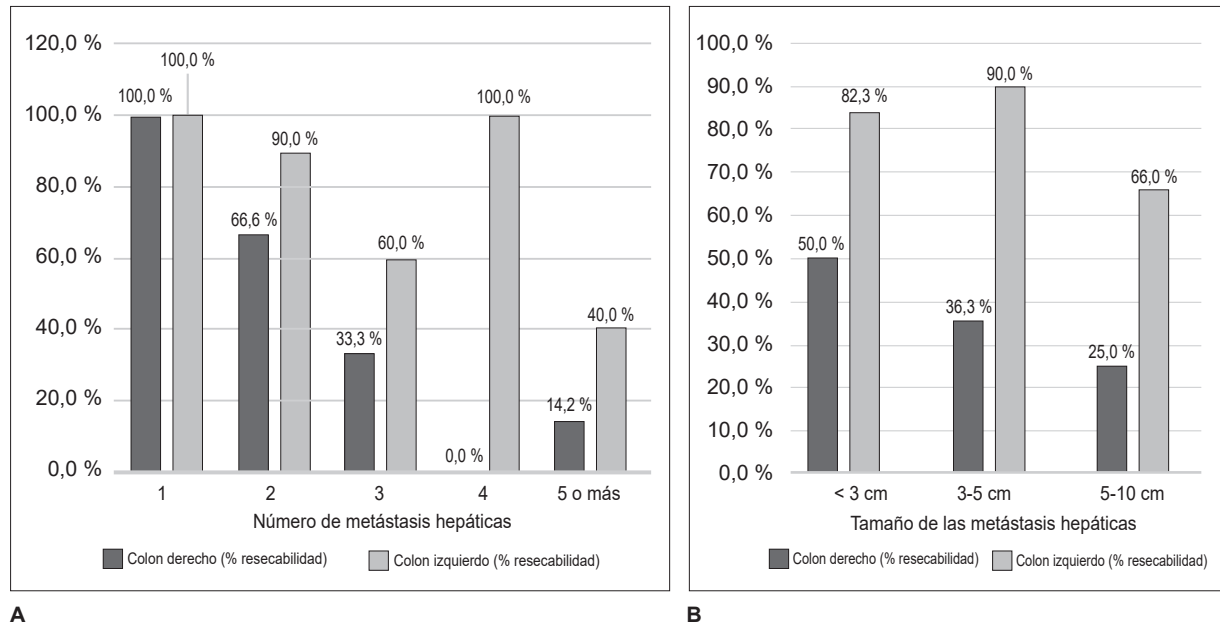


Figura 2. Características de las metástasis hepáticas y el porcentaje de resección según la lateralidad del tumor primario. A. Porcentaje de resección de las metástasis según la lateralidad del tumor primario y la cantidad de las mismas al momento de la presentación. B. Porcentaje de resección de las metástasis según la lateralidad del tumor primario y el tamaño de las lesiones metastásicas al momento de la presentación. Fuente: elaboración propia.

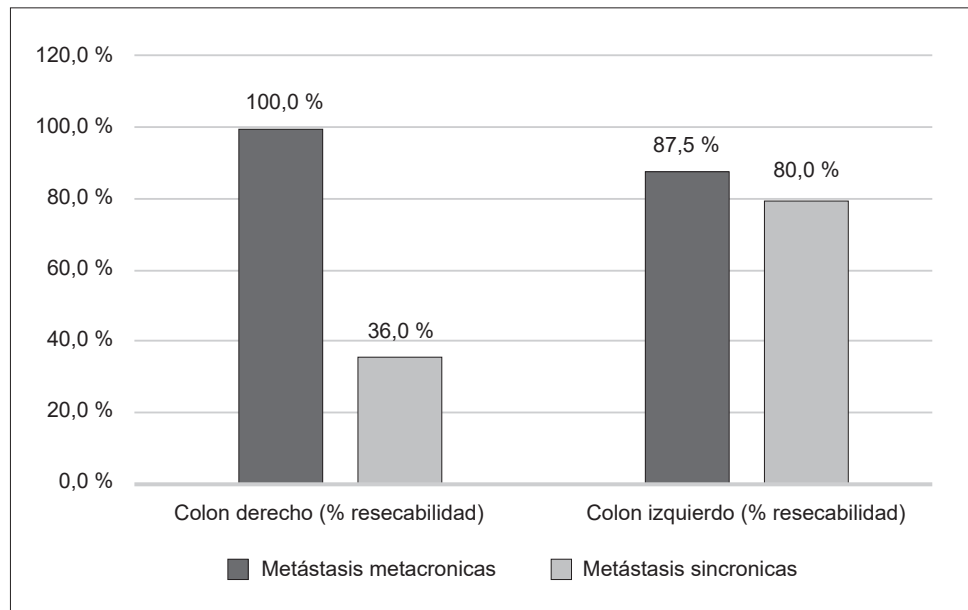


Figura 3. Porcentaje de resección de las metástasis según la lateralidad del primario en relación con la temporalidad de aparición de las mismas. Fuente: elaboración propia.

lateralidad del tumor primario, a 9 de los 21 pacientes con tumores derechos se les pudo realizar una resección quirúrgica oncológica, para una tasa de resección del 43 %, mientras que, de los 33 pacientes con tumores colorrectales izquierdos, solo seis tuvieron lesiones irresecables, para una tasa de resecabilidad de estas lesiones del 82 %.

Al comparar la temporalidad de las lesiones metastásicas con la resecabilidad de dichas lesiones, se estimó una tasa de resección del 100 % (2/2) de las lesiones metacrónicas y del 36 % de las lesiones sincrónicas (7/19) en los casos con cáncer colorrectal derecho, mientras que, en los izquierdos, la resección oncológica fue del 87 % (7/8) en las lesiones metacrónicas y del 80 % (20/25) en las lesiones sincrónicas. De igual manera, se encontró una mayor frecuencia de lesiones sincrónicas que metacrónicas (44 vs 10 pacientes), aunque estas últimas tuvieron una mayor tasa de resecabilidad (90 % vs 61 %).

Al analizar el grado de diferenciación histológica según la lateralidad del tumor primario, se observó en las neoplasias derechas un compromiso por tumores bien diferenciados en 62 % (13/21), moderadamente diferenciados en el 33 % (7/21) y mal diferenciados en 5 % (1/21). Por su parte, en los tumores izquierdos se encontraron neoplasias bien diferenciadas en el 57 % (19/33), moderadamente diferenciados en 33 % (11/33) y mal diferenciados en 9 % (3/33).

Correlacionando estos hallazgos con la resecabilidad de las lesiones metastásicas, se apreció en el grupo con cáncer colorrectal derecho una tasa de resecabilidad en los tumores bien diferenciados del 46 % (6/13), mientras que los moderadamente diferenciados tuvieron una tasa de resecabilidad del 38 % (2/7) y los mal diferenciados del 100 % (1/1). De igual forma, la resecabilidad de las metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal izquierdo varió según el grado de diferenciación, siendo en esta serie del 74 % (14/19) en los tumores bien diferenciados, del 90 % (10/11) en los moderadamente diferenciados y del 100 % (3/3) en los mal diferenciados.

Discusión

Este estudio brinda una información detallada de las características poblacionales de los pacientes con cáncer colorrectal y metástasis hepáticas en dos centros referentes de la ciudad de Medellín, Colombia. Al realizar el análisis general y por grupos de la población estudiada, se evidencia una edad media de presentación de 61 años, acorde con lo reportado en la literatura, que determina la edad como un factor de riesgo para la aparición de cáncer de colon, presentándose un crecimiento exponencial del riesgo a partir de los 60 años, en donde la incidencia aumenta hasta 50 veces con respecto a los pacientes menores de 40 años¹⁹.

Por su parte, uno de los parámetros más llamativos, tanto en la medición general como por grupos de lateralidad, es la mayor afectación de mujeres con enfermedad colorrectal avanzada, teniendo en cuenta que la incidencia global de cáncer colorrectal reportada en la literatura es mayor en el sexo masculino. Sin embargo, recientemente numerosos artículos han reportado un aumento significativo del riesgo de cáncer colorrectal, particularmente del lado derecho²⁰, en las mujeres posmenopáusicas²¹, explicado por la disminución de la concentración de estrógenos en sangre, que, al parecer, juega un papel protector a lo largo de la vida reproductiva femenina contra la aparición, no solo de las neoplasias colorrectales en general, sino también de la inestabilidad micro-satelital en estas²².

Si bien dentro de las variables recolectadas en nuestro estudio no se logró determinar el estado reproductivo de las pacientes al momento de la inclusión, la edad promedio de presentación de nuestro grupo poblacional permite catalogarlas como tal. Esto respalda la información reportada, en donde se evidencia un mayor compromiso de enfermedad oncológica colorrectal derecha y avanzada en el sexo femenino y podría emerger como un factor pronóstico determinante de esta patología.

Está claro que el tamaño del tumor primario es un factor pronóstico de la enfermedad oncológica en general, sin embargo, de manera adicional,

en el cáncer colorrectal se ha descrito como un parámetro diferencial según la lateralidad del mismo, reportándose en la literatura un mayor TNM en los tumores colorrectales derechos^{23,24}. Sin embargo, nuestro estudio no arrojó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la medición del tumor primario con respecto a la lateralidad, aunque no contamos en nuestra base de datos con el estadio completo de la enfermedad al momento del diagnóstico para realizar un análisis al respecto.

Algunos estudios de lateralidad en cáncer colorrectal y metástasis hepáticas han mostrado una mayor proporción de metástasis en los tumores izquierdos comparativamente con los derechos, sin embargo, al correlacionar la resecabilidad de las lesiones metastásicas hepáticas entre ambos grupos, la evidencia revela una mayor tasa de resecabilidad de las metástasis provenientes de los tumores colorrectales izquierdos que derechos¹⁰. Engstrand y colaboradores¹⁵, demostraron que, a pesar de ser más frecuentes las lesiones metastásicas en los tumores primarios izquierdos, los pacientes con tumores derechos se asocian a un mayor compromiso metastásico hepático, tanto en número como en tamaño promedio, haciéndolas menos probables de reseca. Este hallazgo es de vital importancia, teniendo en cuenta el impacto oncológico que tiene en la sobrevida la resección de estas lesiones.

Estos datos son reproducidos por nuestro estudio, en donde se aprecia un mayor número de casos de metástasis provenientes de los tumores izquierdos, sin embargo, al analizar las características específicas de estas lesiones, se evidencia un mayor compromiso en términos de cantidad y tamaño promedio individual en los tumores colorrectales derechos. Esto podría explicar la diferencia en el porcentaje de resecabilidad de las lesiones entre ambos grupos, siendo francamente inferior en los pacientes con cáncer colorrectal derecho (42 vs 82 %). Al realizar un análisis detallado de los datos arrojados por nuestro estudio en cuanto a la cantidad y tamaño de las lesiones hepáticas, se evidencia una relación inversa entre la posibilidad de resección de dichas lesiones y el

tamaño y número de las mismas, observándose un claro punto de inflexión cuando hay 3 o más lesiones metastásicas o cuando el diámetro de las mismas alcanza los 5 cm, emergiendo como factores pronósticos fuertes de resecabilidad en nuestro estudio. Esto podría ser explicado por la posibilidad de garantizar un adecuado volumen funcional residual hepático posterior a la resección de las lesiones, haciéndose más difícil de garantizar cuando estas son múltiples o tienen un gran tamaño²⁵.

De igual manera, la correlación entre la lateralidad del tumor primario, la temporalidad de las metástasis y la posibilidad de resección, nos reporta datos bastante relevantes en los que se evidencia una mayor tasa de resecabilidad de las lesiones cuando estas son metacrónicas, independientemente de la lateralidad, lo cual les confiere un mejor pronóstico oncológico. Estos datos también fueron reportados en algunas series, en donde la tasa de resecabilidad y pronóstico de las lesiones metacrónicas colorrectales fue mayor que en las lesiones sincrónicas en general¹⁸. En un estudio realizado por Garajova y colaboradores, las lesiones metacrónicas tenían mejores pronósticos oncológicos en términos de recurrencia y sobrevida tanto en los tumores izquierdos como derechos²⁶. De igual forma, este artículo reportó el impacto de la lateralidad y la temporalidad en la sobrevida global de los pacientes, evidenciando un mejor pronóstico global en las lesiones metacrónicas izquierdas, seguidas en orden descendente por las metacrónicas derechas, sincrónicas izquierdas y, finalmente, las sincrónicas derechas.

Mientras tanto, la resecabilidad disminuye cuando las lesiones son sincrónicas, aunque no de manera tan significativa en el colon izquierdo (80 %) como lo hace el derecho (36 %). Esto también impacta de manera directa en la sobrevida de los pacientes, postulándose como factores de riesgo claros, no solo en términos de resección quirúrgica, sino también en términos oncológicos.

En los últimos años, gran parte de la literatura internacional ha planteado la hipótesis de que el pronóstico oncológico en general es diferente en el cáncer colorrectal según la localización del

tumor primario. Se ha reportado una sobrevida global significativamente inferior en los tumores colorrectales derechos al compararlos con los izquierdos²³. Incluso algunos los han considerado como dos entidades completamente diferentes desde el punto de vista fisiopatológico y embriológico, con múltiples factores que interactúan entre sí para generar esta diferencia pronóstica tan significativa, entre los que se han planteado el origen embriológico, la exposición intestinal a la materia fecal, el perfil molecular tumoral, la respuesta a la quimioterapia y el estado de la enfermedad al momento de la detección^{11,27,28}.

Numerosos estudios han publicado que el diagnóstico de los tumores colorrectales derechos se realiza, en promedio, en un estado más avanzado que los izquierdos, lo que se ha planteado como una posible explicación de los resultados oncológicos de ambas entidades^{29,30}. Sin embargo, un metaanálisis realizado por Petrelli y colaboradores, en el que se analizaron 66 estudios con más de 1 millón de pacientes, demostró que la sobrevida global de los tumores colorrectales derechos es peor, independientemente del estadio tumoral, sugiriendo que otras explicaciones diferentes a retraso en el diagnóstico, característico de las neoplasias del lado derecho, intervienen en el pronóstico de la enfermedad³¹.

Embriológicamente hablando, el colon descendente y recto se desarrolla en su totalidad a partir del endodermo, mientras que los dos tercios proximales del colon transversal y el colon ascendente derivan del intestino medio, y las porciones más distales lo hacen a partir del intestino caudal. Esto podría desencadenar diferentes vías fisiopatológicas a partir de las cuales se podrían desarrollar los tumores colorrectales y explicar de cierta manera las diferencias epidemiológicas y oncológicas reportadas³². En términos generales, la inestabilidad cromosomal, que ocasiona el 60-70 % del cáncer colorrectal, es más frecuentemente observada en los tumores izquierdos, cuyos genes mayormente involucrados son el gen de la poliposis familiar, HER2, K-ras y p53; estos tumores usualmente se generan por medio de la secuencia adenoma-carcinoma^{33,34}.

Por su parte, los tumores derechos se han asociado a mayor inestabilidad micro-satelital y mutaciones en el RAS y BRAF³⁵⁻³⁷, factores que le confieren una mayor agresividad biológica a este tipo de tumores y los hace más propensos a desarrollar enfermedad a distancia, particularmente con las mutaciones en el RAS, que se asocian al 35-45 % de las metástasis hepáticas de origen colorrectal, teniendo una tasa de resecabilidad y una sobrevida posterior a la resección, cuando es posible, marcadamente inferior³⁸⁻⁴¹. De hecho, algunos estudios han demostrado, que el cáncer colorrectal hereditario no poliposo es más propenso a producirse en el colon derecho, mientras que la poliposis adenomatosa familiar afecta principalmente el izquierdo^{42,43}. Toda esta información permite considerar a los tumores colorrectales derechos como una patología oncológicamente más agresiva, que se desarrolla por factores etiológicos y fisiopatológicos diferentes, al compararla con la enfermedad izquierda.

En nuestro estudio, los datos recolectados evidencian una tasa de resecabilidad de las lesiones metastásicas significativamente menor en los tumores colorrectales derechos, independientemente de la temporalidad de las mismas. De igual manera, no encontramos factores diferenciales en cuanto al tamaño del tumor primario ni el grado de diferenciación histológica, que orienten a pensar que el retraso en el diagnóstico o el grado histológico pudieran ser factores que determinaran esta diferencia en el porcentaje de resección. Por otro lado, como se mencionó anteriormente, observamos un aumento en el número y tamaño de las lesiones metastásicas hepáticas de los tumores derechos comparativamente con los izquierdos, hallazgos que están fuertemente relacionados con la posibilidad de resección, sugiriendo que factores intrínsecos de la neoplasia, propios de la biología tumoral, podrían explicar este comportamiento significativamente más agresivo en los tumores derechos.

Nuestro estudio es uno de los pocos estudios descriptivos en Colombia del comportamiento de la enfermedad metastásica hepática en el cáncer colorrectal y su relación con la lateralidad del

tumor primario, que nos permite una aproximación a los diferentes factores que impactan en la posibilidad de resección oncológica de las metástasis hepáticas en la población, siendo esto de vital importancia para el pronóstico global de la enfermedad. Sin embargo, tiene algunas limitaciones, como el hecho de tratarse de un estudio observacional sujeto a sesgos, la no medición de la sobrevida de los pacientes posterior a la resección de las lesiones o el manejo paliativo para definir el pronóstico oncológico, el no contar con el estadaje completo inicial, la información genética de los tumores al momento del diagnóstico ni la información fértil de las mujeres incluidas en el presente estudio, así como el hecho de limitar los casos de pacientes sometidos a biopsia en quienes se planteó una mayor expectativa de vida. Es necesario realizar estudios de seguimiento, idealmente de cohorte prospectiva, para definir el comportamiento de la enfermedad metastásica hepática y su pronóstico de acuerdo con el manejo disponible en nuestro medio

Conclusión

La resecabilidad completa de las lesiones metastásicas hepáticas es la única alternativa terapéutica de impacto, en términos de sobrevida y tiempo libre de enfermedad, de los pacientes con tumores colorrectales y secundarismo hepático. En nuestra serie, se evidenció una diferencia significativa en términos de resecabilidad de las lesiones metastásicas hepáticas en los tumores colorrectales según la lateralidad del tumor primario, siendo más propensos a la resección completa los tumores del lado izquierdo. De igual manera, se identificó que la presencia de enfermedad metastásica metacrónica y un menor compromiso hepático, manifestado por la cantidad de las lesiones (menos de 2) y el tamaño (menor de 5 cm) de las metástasis, se comportan como predictores pronósticos favorables para la resección oncológica reglada de las mismas. En nuestro estudio no se presentaron diferencias en el tamaño del tumor primario ni en el grado histológico de la enfermedad, orientando a que las razones de la tasa de resecabilidad tan diferente entre los tu-

moreos colorrectales derechos e izquierdos, podría estar en relación con factores biológicos y genéticos. Finalmente, se vio una preponderancia de enfermedad oncológica avanzada en las mujeres y podría plantearse como un posible factor de riesgo en el cáncer colorrectal, línea que podría ser utilizada para investigaciones futuras.

Cumplimiento de normas éticas

Consentimiento informado: Esta investigación fue de tipo observacional y no se realizó ningún tipo de intervención o experimento en humanos, tampoco se publican datos personales que permitan identificar al paciente, por lo que no se requiere del consentimiento informado. El protocolo de investigación fue sometido a evaluación por el Comité de ética de ambas instituciones médicas y fue aprobado, asegurándose el cumplimiento a cabalidad de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de salud de Colombia.

Conflictos de intereses: Ninguno declarado por los autores.

Fuentes de financiación: Esta investigación se llevó a cabo con recursos propios de los autores

Contribución de los autores

- Diseño del estudio: Camilo Naranjo-Salazar, Juliana Londoño-Castillo.
- Adquisición, análisis e interpretación de datos: Camilo Naranjo-Salazar, Juliana Londoño-Castillo, Sebastián Niño.
- Redacción del contenido intelectual: Camilo Naranjo-Salazar, Juliana Londoño-Castillo, Sebastián Niño.
- Revisión crítica y aprobación final: Camilo Naranjo-Salazar, Juliana Londoño-Castillo, Sebastián Niño.

Referencias

- 1 The International Agency for Research on Cancer (IARC). World Health Organization. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. Fecha de consulta: 4 de marzo de 2021. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map>
- 2 Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006;244:254-9. <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf>

- 3 Hackl C, Neumann P, Gerken M, Loss M, Klinkhammer-Schalke M, Schlitt HJ. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2014;14:810. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-810>
- 4 Tzeng CWD, Aloia TA. Colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2013;17:195-202. <https://doi.org/10.1007/s11605-012-2022-3>
- 5 Clavien PA, Petrovsky H, DeOlivera ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Eng J Med*. 2007;356:1545-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMra065156>
- 6 Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Predicting liver failure following major hepatectomy. *Dig Liver Dis*. 2009;41:798-806. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2009.01.015>
- 7 Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M, Endo I, Togo S. Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:329-35. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2006.10.038>
- 8 Tucker ON, Heaton N. The 'small for size' liver syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:150-5. <https://doi.org/10.1097/01.ccx.0000157080.11117.45>
- 9 Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386-422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>
- 10 Norén A, Eriksson HG, Olsson LI. Selection for surgery and survival of synchronous colorectal liver metastases; a nationwide study. *Eur J Cancer*. 2016;53:105-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.10.055>
- 11 Price TJ, Beeke C, Ullah S, Padbury R, Maddern G, Roder D, et al. Does the primary site of colorectal cancer impact outcomes for patients with metastatic disease? *Cancer*. 2015;121:830-5. <https://doi.org/10.1002/cncr.29129>
- 12 Nitsche U, Stögbauer F, Späth C, Haller B, Wilhelm D, Friess H, et al. Right sided colon cancer as a distinct histopathological subtype with reduced prognosis. *Dig Surg*. 2016;33:157-63. <https://doi.org/10.1159/000443644>
- 13 Jess P, Hansen IO, Gamborg M, Jess T, Danish Colorectal Cancer Group. A nationwide Danish cohort study challenging the categorisation into right-sided and left-sided colon cancer. *BMJ Open*. 2013;3:e002608. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002608>
- 14 Know AWC. Hepatic metastasis from colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2019;10:1274-98. <https://doi.org/10.21037/jgo.2019.08.06>
- 15 Engstrand J, Nilsson H, Strömberg C, Jonas E, Freedman J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer*. 2018;18:78. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3925-x>
- 16 Gasser E, Braunwarth E, Riedmann M, Cardini B, Fadinger N, Presl J, et al. Primary tumour location affects survival after resection of colorectal liver metastases: A two-institutional cohort study with international validation, systematic meta-analysis and a clinical risk score. *PLoS One*. 2019;14:e0217411. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217411>
- 17 Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41:300-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2014.11.001>
- 18 Creasy JM, Sadot E, Koerkamp BG, Chou JF, Gonen M, Kemeny NE, et al. The impact of primary tumor location on long-term survival in patients undergoing hepatic resection for metastatic colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:431-8. <https://doi.org/10.1245/s10434-017-6264-x>
- 19 Clarke CN, You YN, Feig BW. Cancer of the colon, rectum, and anus. En: Feig BW, Ching CD, eds. *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*. Sixth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018. p. 491-595.
- 20 Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J*. 2012;59:A4444.
- 21 Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015;21:5167-75. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5167>
- 22 Slattery ML, Potter JD, Curtin K, Edwards S, Ma KN, Anderson K, et al. Estrogens reduce and withdrawal of estrogens increase risk of microsatellite instability-positive colon cancer. *Cancer Res*. 2001;61:126-30.
- 23 Benedix F, Kube R, Meyer F, Schmidt U, Gasteringer I, Lippert H; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:57-64. <https://doi.org/10.1007/DCR.0b013e3181c703a4>
- 24 Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2388-94. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0015-y>
- 25 Dávila D, Palacios O, Naranjo C. Metástasis hepáticas en el cáncer colorrectal: estrategias terapéuticas y recomendaciones actuales. *Rev Colomb Cir*. 2017;32:304-18. <https://doi.org/10.30944/20117582.39>
- 26 Garajova I, Balsano R, Tommasi C, Dalla Valle R, Pedrazzi G, Ravaioli M, et al. Synchronous and metachronous colorectal liver metastases: impact of primary tumor location on patterns of recurrence and survival after hepatic resection. *Acta Biomed*. 2020;92:e2021061. <https://doi.org/10.23750/abm.v92i1.11050>

- 27 Brulé SY, Jonker DJ, Karapetis CS, O'Callaghan CJ, Moore MJ, Wong R, et al. Location of colon cancer (right-sided versus left-sided) as a prognostic factor and a predictor of benefit from cetuximab in NCIC CO.17. *Eur J Cancer*. 2015;51:1405-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.03.015>
- 28 Gervaz P, Usel M, Rapiti E, Chappuis P, Neyroud-Kaspar I, Bouchardy C. Right colon cancer: left behind. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42:1343-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.04.002>
- 29 Zhang Y, Ma J, Zhang S, Deng G, Wu X, He J, et al. A prognostic analysis of 895 cases of stage III colon cancer in different colon subsites. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30:1173-83. <https://doi.org/10.1007/s00384-015-2273-z>
- 30 Nakamura Y, Hokuto D, Koyama F, Matsuo Y, Nomi T, Yoshikawa T, et al. The prognosis and recurrence pattern of right- and left-sided colon cancer in stage II, stage III, and liver metastasis after curative resection. *Ann Coloproctol*. 2021;37:326-36. <https://doi.org/10.3393/ac.2020.09.14>
- 31 Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic survival associated with left-sided vs right-sided colon cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017;3:211-9. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.4227>
- 32 Stintzing S, Tejpar S, Gibbs P, Thiebach L, Lenz HJ. Understanding the role of primary tumour localisation in colorectal cancer treatment and outcomes. *Eur J Cancer*. 2017;84:69-80. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.016>
- 33 Shen H, Yang J, Huang Q, Jiang MJ, Tan YN, Fu JF, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol*. 2015;21:6470-8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i21.6470>
- 34 Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487:330-7. <https://doi.org/10.1038/nature11252>
- 35 Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:2449-60. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804588>
- 36 Jacobs ET, Thompson PA, Martínez ME. Diet, gender, and colorectal neoplasia. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:731-46. <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3180338e56>
- 37 Missiaglia E, Jacobs B, D'Ario G, Di Narzo AF, Soneson C, Budinska E, et al. Distal and proximal colon cancers differ in terms of molecular, pathological and clinical features. *Ann Oncol*. 2014;25:1995-2001. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu275>
- 38 Vauthey JN, Zimmitti G, Kopetz SE, Shindoh J, Chen SS, Andreou A, et al. RAS mutation status predicts survival and patterns of recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2013;258:619-27. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3182a5025a>
- 39 Jones RP, Brudvik KW, Franklin JM, Poston GJ. Precision surgery for colorectal liver metastases: opportunities and challenges of omics-based decision making. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43:875-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.02.014>
- 40 Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101:403-8. <https://doi.org/10.1002/ijc.10635>
- 41 Dijkstra M, Nieuwenhuizen S, Puijk RS, Timmer FEF, Geboers B, Schouten EAC, et al. Primary tumor sidedness, RAS and BRAF mutations and MSI status as prognostic factors in patients with colorectal liver metastases treated with surgery and thermal ablation: results from the Amsterdam Colorectal Liver Met Registry (AmCORE). *Biomedicines*. 2021;9:962. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9080962>
- 42 Brudvik KW, Kopetz SE, Li L, Conrad C, Aloia TA, Vauthey JN. Meta-analysis of KRAS mutations and survival after resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2015;102:1175-83. <https://doi.org/10.1002/bjs.9870>
- 43 Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ, et al. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum*. 1988;31:439-44. <https://doi.org/10.1007/BF02552613>