



Programa de Doctorado 3139 de Medicina

Línea de investigación: Cirugía general

FACTORES DE RIESGO Y MODELO PREDICTIVO DE RECIDIVA PRECOZ TRAS LA RESECCIÓN HEPÁTICA DE METÁSTASIS DE CÁNCER COLORRECTAL

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Dña. Marta Gisela Trallero Anoro

Licenciada en Medicina y Especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo

Dirigida por

Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón

Dr. D. Rafael López Andújar

Dr. D. Antonio José Serrano López

Valencia, octubre 2023

Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón, Médica Adjunta de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Dr. D. Rafael López Andújar, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante y Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Dr. D. Antonio José Serrano López, Profesor Titular del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente memoria, titulada **“Factores de riesgo y modelo predictivo de recidiva precoz tras la resección hepática de metástasis de cáncer colorrectal”**, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por Dña. Marta Gisela Trallero Anoro, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Medicina de la Universidad de Valencia.

Y para que conste firman el presente certificado en Valencia, septiembre de 2023.

EVA
MARIA |
MONTAL
VA | ORON
Firmado digitalmente por
EVA MARIA |
MONTALVA |
ORON
Fecha: 2023.09.29
10:55:37 +02'00'

Fdo. Dra. Dña. E.M. Montalvá Orón

RAFAEL
| LOPEZ |
ANDUJ
AR
Firmado digitalmente
por RAFAEL |
LOPEZ |
ANDUJAR
Fecha:
2023.09.29
17:54:57 +02'00'

Fdo. Dr. D. R. López Andújar

ANTONI
O JOSE |
SERRAN
O | LOPEZ
Firmado digitalmente por
ANTONIO JOSE |
SERRANO | LOPEZ
Fecha: 2023.09.29
13:17:48 +02'00'

Fdo. Dr. D. A.J. Serrano López

Agradecimientos

En primer lugar, a la doctora Eva María Montalvá Orón por su labor como tutora y directora, en la que ha demostrado además de un gran conocimiento y experiencia en la materia, una gran comprensión y dedicación a la docencia; y por su gran labor clínica y científica, que ha sido un ejemplo y estímulo durante mi periodo de formación.

A los doctores Rafael López Andújar y Antonio José Serrano López por haber participado como codirectores y haber aportado su experiencia y conocimiento en el desarrollo de esta tesis.

A la Dra. Eva María Montalvá Orón y otros miembros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital La Fe por su gran labor en la recogida de datos relacionados con la cirugía de metástasis hepáticas, utilizados para el desarrollo de esta tesis doctoral.

A Dña. Lucía Amalia Carrasco Ribelles y Antonio José Serrano López, *data scientist* del Máster Universitario en Ciencia de Datos de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Universidad de Valencia, por su gran trabajo en el análisis estadístico y creación del modelo, y por mostrar gran interés en darle un sentido clínico a los datos.

A toda mi familia, y en especial a mi marido, por su apoyo incondicional durante toda mi carrera, y su paciencia y confianza en este proyecto.

A mis padres por enseñarme el valor del trabajo y del esfuerzo de la mejor manera: con su ejemplo.

A David, Santiago y Aurora

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	27
1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL Y LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS	27
1.1.1 Epidemiología del cáncer colorrectal	27
1.1.2 Epidemiología de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal	27
1.2 ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL. RESECABILIDAD DE LAS LESIONES	29
1.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL	34
1.3.1 Consideraciones preoperatorias	34
1.3.2 Consideraciones en la técnica quirúrgica	40
1.3.3 Procedimientos para aumentar la resecabilidad de las metástasis	42
1.4 QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS ..	48
1.4.1 Biomarcadores de las metástasis de cáncer colorrectal	48
1.4.2. Esquemas de quimioterapia	50
1.4.3 Indicaciones del tratamiento sistémico en carcinoma colorrectal metastásico	51
1.5 RECIDIVA Y FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA TRAS LA CIRUGÍA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS	53
1.5.1 Factores de riesgo relacionados con la recurrencia	55
1.6 MODELOS PREDICTIVOS	60
1.6.1 <i>Scores</i> predictivos de supervivencia (global y libre de enfermedad)	61
1.6.2. <i>Scores</i> predictivos de recurrencia	65
1.7 INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y <i>MACHINE LEARNING</i> EN MEDICINA	71

1.8 ESTADO ACTUAL DEL TEMA	77
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	81
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	85
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	89
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	89
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	90
4.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO	91
4.4 VARIABLES DEL ESTUDIO	96
4.4.1 Valores faltantes	99
4.4.2 Variables resultado	101
4.4.3 Variables del modelo predictivo	103
4.5 ESTUDIO PREQUIRÚRGICO	110
4.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	112
4.7 SEGUIMIENTO POSOPERATORIO	113
4.8 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	114
4.8.1. Tratamiento de los valores faltantes	115
4.8.2 Tratamiento de niveles poco representados.....	117
4.8.3 Creación de variables nuevas	118
4.8.4 Creación de protocolos de actuación médica.....	119
4.8.5. Análisis descriptivo de la serie	121
4.8.6 Diseño del modelo predictivo	122
5. RESULTADOS	133
5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO	133
5.1.1 Estudio descriptivo univariante de las características clínicas de los pacientes, tumor primario, metástasis hepáticas y tratamientos relacionados	133

5.1.2 Estudio descriptivo de la recidiva y su tratamiento	146
5.1.3. Supervivencia libre de enfermedad	149
5.2 ESTUDIO ANALÍTICO BIVARIANTE	151
5.2.1 Variables cuantitativas.....	151
5.2.2 Variables cualitativas	152
5.2.3 Análisis de supervivencia	155
5.3 ESTUDIO MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO	163
5.3.1 Modelo de predicción general	163
5.3.2 Modelo de predicción por protocolo.....	168
5.3.2.1 Modelo del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA.....	168
5.3.2.2 Modelo del protocolo TC+QUIMIOTERAPIA.....	171
5.3.2.3 Modelo del protocolo SOLOIMAGEN	174
5.3.2.4 Modelo de OTROS PROTOCOLOS.....	177
5.3.3 Modelo de predicción final combinado.....	180
5.3.4 Comparación de los resultados de los modelos desarrollados con la regresión logística	183
5.3.5. Aplicación clínica del modelo predictivo final.....	186
6. DISCUSIÓN	193
6.1 ESTRUCTURA DEL TRABAJO	196
6.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO Y MODELOS PREDICTIVOS.....	216
6.2.1 Estudio descriptivo univariante	216
6.2.2 Análisis bivariante.....	225
6.2.3 Modelos de <i>machine learning</i>	234
6.2.4 Comparación del rendimiento de los algoritmos de <i>machine learning</i> con la regresión logística	237
6.3 COMPARACIÓN CON OTROS MODELOS PREDICTIVOS DE RECIDIVA.....	239

6.3.1 Limitaciones de los modelos predictivos	239
6.3.2. Variables usadas en los modelos predictivos de recidiva	242
6.3.3. Capacidad predictiva de otros modelos de recidiva y modelos de supervivencia de <i>machine learning</i>	243
6.3.4. Ventajas del modelo desarrollado en el estudio respecto a otros	246
6.3.5..Limitaciones del modelo desarrollado en el estudio respecto a otros	247
6.4 APLICACIÓN CLÍNICA DEL MODELO	250
7. CONCLUSIONES.....	255
8. BIBLIOGRAFÍA	259

ABREVIATURAS Y SIGLAS

AHPBA	<i>American Hepato-Pancreato-Biliary Association</i>
ALPPS	<i>Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy</i>
ASA	<i>American Society of Anesthesiologists</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área bajo la curva)
CA 19.9	Antígeno carbohidratado 19.9
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CEIC	Comité de Ética de Investigación Clínica
CRS	<i>Clinical Risk Score</i>
CUSA	<i>Cavitation Ultrasonic Surgical Aspirator</i>
DV	Deprivación venosa
E	Especificidad
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFR	<i>Epidermal Grow Factor Receptor</i>
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gamma-glutamyl transferasa
GOT	Transaminasa glutámico oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico pirúvica
ICP	Índice de Carcinomatosis Peritoneal
IDAL	<i>Intelligent Data Analysis Laboratory</i>
IMP	Dato imputado

INR	<i>International Normalized Ratio</i>
KRAS	<i>Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog</i>
NB	<i>Naïve Bayes</i>
NC	No consta
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NIP	Número de Identificación del Paciente
PCA	<i>Principal component analysis</i>
QT	Quimioterapia
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
RAS	<i>Rat sarcoma virus</i>
REC	Recurrencia
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RIC	Rango intercuartílico
RF	<i>Random Forest</i>
RL	Regresión logística
RM	Resonancia Magnética
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RT	Radioterapia
S	Sensibilidad
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
SG	Supervivencia global
SLE	Supervivencia libre de enfermedad

SVD	<i>Singular Value Decomposition</i>
SVM	<i>Support Vector Machine</i>
TC	Tomografía Computarizada
TNM	<i>TNM Classification of Malignant Tumors</i>
TRC	Tratamiento con quimioterapia preoperatoria
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>
URPA	Unidad de Reanimación PostAnestésica
XGBoost	<i>Extreme Gradient Boosting</i>
5-FU	5 Fluorouracilo

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo de recurrencia más importantes tras la cirugía de metástasis hepáticas de origen colorrectal.

Tabla 2. Modelos predictivos de supervivencia y recidiva publicados en los últimos años.

Tabla 3. Tipos de algoritmos en *machine learning*.

Tabla 4. Variables más relevantes de la base de datos.

Tabla 5. Resumen del tratamiento de datos faltantes.

Tabla 6. Algoritmos de *machine learning* usados e hiperparámetros ajustados.

Tabla 7. Matriz de confusión del modelo predictivo y medidas de evaluación.

Tabla 8. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con el paciente.

Tabla 9. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con el tumor primario.

Tabla 10. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con el tumor primario.

Tabla 11. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con las metástasis hepáticas.

Tabla 12. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con las metástasis hepáticas.

Tabla 13. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con los 308 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas al tumor primario.

Tabla 14. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con los 308 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas al tumor primario.

Tabla 15. Estudio descriptivo de las variables cualitativas de la analítica preoperatoria, obtenidas mediante categorización y discretización de la variable numérica original.

Tabla 16. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de la analítica preoperatoria.

Tabla 17. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con la quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas.

Tabla 18. Estudio descriptivo de las variables relacionadas con los 400 pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante.

Tabla 19. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas.

Tabla 20. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas.

Tabla 21. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con la evolución posoperatoria.

Tabla 22. Tipos de recidiva.

Tabla 23. Localización de la recidiva precoz.

Tabla 24. Localización de la recidiva precoz extrahepática.

Tabla 25. Tratamiento de la recidiva precoz hepática.

Tabla 26. Tratamiento de la recidiva precoz extrahepática.

Tabla 27. Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída.

Tabla 28. Resultados del estudio bivalente de las variables cuantitativas.

Tabla 29. Resultados del estudio bivalente de las variables categóricas.

Tabla 30. Resultados de los modelos en el conjunto de validación y test a partir de la selección de variables significativas con el método *Wrapper*.

Tabla 31. Resultados de los modelos en el conjunto de validación y test a partir de la selección de variables con mayor AUC con el método *Filter*.

Tabla 32. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Random Forest*.

Tabla 33. Métricas del modelo *Random Forest* con 14 variables.

Tabla 34. Distribución del número de pacientes con y sin recidiva en cada uno de los cuatro grupos de protocolos.

Tabla 35. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA.

Tabla 36. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+QUIMIOTERAPIA.

Tabla 37. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Support Vector Machine* para el protocolo SOLOIMAGEN.

Tabla 38. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Naïve Bayes* para el protocolo OTROS.

Tabla 39. Características de los modelos obtenidos.

Tabla 40. Características de los modelos de *machine learning* y regresión logística para cada protocolo en el grupo de test.

Tabla 41. Características de los modelos de *machine learning* y regresión logística para cada protocolo en el grupo de validación.

Tabla 42. Datos sobre recidiva tras la resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal en otras publicaciones.

Tabla 43. Datos sobre recidiva precoz tras la resección hepática de metástasis de cancer colorrectal en otras publicaciones.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del algoritmo *Random Forest*.

Figura 2. Esquema del algoritmo *Support Vector Machine*.

Figura 3. Diagrama de flujo del estudio.

Figura 4. Número de intervenciones por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal realizadas en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe desde 2005 hasta 2018.

Figura 5. Valores faltantes en cada variable.

Figura 6. Metodología estadística.

Figura 7. Distribución de datos originales y los imputados.

Figura 8. Análisis de componentes principales de los datos y distribución de cada uno de los subgrupos.

Figura 9. Pasos del diseño de modelo predictivo.

Figura 10. Representación de la validación cruzada en k ($= 5$) partes de un aprendizaje.

Figura 11. Curva de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.

Figura 12. Análisis de supervivencia de variables categóricas.

Figura 13. Curva ROC del modelo *Random Forest*.

Figura 14. Esquema de desarrollo de los modelos por protocolo y combinación de éstos.

Figura 15. Curva ROC del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA con 62 árboles y 13 variables.

Figura 16. Curva ROC del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+QUIMIOTERAPIA con 62 árboles y 13 variables.

Figura 17. Curva ROC del modelo *Support Vector Machine* para el protocolo SOLOIMAGEN con 7 variables.

Figura 18. Curva ROC del modelo *Naïve Bayes* para el protocolo OTROS con 13 variables.

Figura 19. Variables originales del modelo combinado, número de veces que se utilizan y combinan para obtener las 46 variables del modelo combinado.

Figura 20. Curva ROC del modelo final combinado con 38 variables originales.

Figura 21. Pestaña de información general de la aplicación web.

Figura 22. Pestaña del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA de la aplicación web.

Figura 23. Captura de pantalla de algunas de las variables del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA.

Figura 24. Botón de la aplicación para cálculo de la probabilidad de recidiva precoz.

Figura 25. Ejemplo de cálculo de probabilidad de recidiva precoz en el que se desconoce la información acerca de la técnica quirúrgica del tumor primario.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL Y LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1.1.1 Epidemiología del cáncer colorrectal

En 2020 la incidencia de cáncer colorrectal fue de más de 1.900.000 nuevos casos en todo el mundo, siendo la neoplasia maligna más frecuentemente diagnosticada tras las de pulmón y mama. La mortalidad por cáncer colorrectal ese año fue mayor de 930.000 casos, constituyendo la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo tras el cáncer de pulmón [1].

En España, el cáncer colorrectal es el segundo en incidencia tras el de próstata en varones y el de mama en mujeres. Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), hubo 43.500 nuevos casos diagnosticados en 2021. La incidencia de este tipo de neoplasia ha aumentado en los últimos años en relación al envejecimiento de la población, la exposición a factores de riesgo y el desarrollo de programas de cribado. Los principales factores de riesgo son la edad avanzada, el sobrepeso, el tabaquismo, el sedentarismo, el consumo de alcohol y los adenomas de colon [2].

1.1.2 Epidemiología de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal

La presencia de metástasis se considera el estadio IV de la enfermedad según la clasificación TNM (sistema de estadificación de la *American Joint Committee on Cancer*) [3] y supone un peor pronóstico: la supervivencia a 10 años en los estadios I y II es del 90 %, y en el estadio IV es tan solo del 5-11 % [4,5].

Un 20-25 % de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal presentan metástasis a distancia en cualquier localización en el momento del diagnóstico. El hígado es el órgano más frecuentemente afectado por metástasis, se estima que un 40-60 % de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas en el transcurso de su

enfermedad, pero solo en el 10-25 % de los casos son metástasis resecables en el momento de su diagnóstico [6-9].

Las metástasis hepáticas se clasifican en sincrónicas (cuando son diagnosticadas en el momento o previamente al diagnóstico de cáncer colorrectal); metacrónicas precoces (cuando se diagnostican dentro de los primeros 12 meses tras el diagnóstico de cáncer colorrectal) y metacrónicas tardías (cuando se diagnostican a partir de los 12 meses del cáncer colorrectal) [6].

El 15-25 % de los pacientes presentan metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico, y en un 70-80 % de esos casos las metástasis están localizadas exclusivamente en el hígado. La sincronidad supone una peor supervivencia y pronóstico de la enfermedad, comparada con las metástasis metacrónicas, sobre todo con las tardías [4,6,10].

1.2 ESTRATEGIA DE TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL. RESECABILIDAD DE LAS LESIONES

El tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal es multimodal e incluye la cirugía combinada con la quimioterapia sistémica en caso de metástasis resecables, o la quimioterapia sistémica asociada o no a tratamientos locorregionales (ablación, quimioembolización transarterial, radioembolización, radioterapia ablativa estereotáctica) en caso de lesiones no resecables.

Es importante definir el objetivo del tratamiento en el momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas teniendo en cuenta factores:

- Relacionados con el paciente: comorbilidades, estado funcional, esperanza de vida, voluntades del paciente.
- Relacionados con las metástasis hepáticas: número, tamaño, localización, sincronicidad o metacronicidad.
- Relacionados con la biología tumoral: estadio del tumor primario, presencia de metástasis en localización extrahepática, cifra de marcador tumoral, respuesta a la quimioterapia o factores genéticos (presencia de mutaciones en genes RAS (*rat sarcoma virus*), inestabilidad de microsatélites, etc).

Desde el punto de vista oncológico, la resecabilidad se basa en la capacidad de tratar de manera efectiva el tumor primario, la enfermedad hepática y la extrahepática, en caso de existir.

Desde el punto de vista quirúrgico, se tiene en cuenta la “operabilidad” del paciente y la capacidad técnica de resecar las lesiones hepáticas y el tumor primario (ver apartado 1.3). En la conferencia de consenso de la *American Hepato-Pancreato-Biliary Association* (AHPBA) de San Francisco de 2006 se dio un nuevo enfoque al concepto de resecabilidad de las metástasis hepáticas, quedando esta determinada por el remanente hepático más que por el volumen de hígado a resecar. La definición de enfermedad resecable que se propuso fue la de lesiones completamente extirpables con un remanente hepático de, al menos, dos segmentos hepáticos adyacentes con adecuado volumen de parénquima, flujo vascular y drenaje vascular y biliar [11].

Según la combinación de todos esos factores se establece si las metástasis son resecables de inicio, potencialmente resecables o irresecables; y en función de ello se decide el tratamiento más adecuado, siendo necesarios la toma de decisiones y el manejo de los pacientes dentro de un comité multidisciplinar.

En pacientes con metástasis metacrónicas “resecables de inicio” se pueden plantear dos opciones teniendo en cuenta el número, tamaño y localización de las metástasis y factores relacionados con la biología tumoral: la resección directa de las lesiones seguida de un tratamiento sistémico adyuvante; o la administración de quimioterapia perioperatoria asociada a la resección. En el consenso internacional para el diagnóstico y tratamiento de las metástasis hepáticas de Shanghai de 2019 (*Shanghai International Consensus Expert Group on Colorectal Liver Metastases*) se recomienda valorar el tratamiento con 2-3 ciclos de quimioterapia antes de la cirugía en aquellos pacientes con metástasis múltiples metacrónicas que no hayan recibido quimioterapia adyuvante del primario o haya pasado más de 12 meses desde la quimioterapia adyuvante. En aquellos casos de 1 o 2 metástasis metacrónicas tardías, o en pacientes que han recibido quimioterapia en los 12 meses previos a la aparición de las metástasis, se recomienda la resección quirúrgica seguida de tratamiento sistémico [9].

En pacientes con metástasis sincrónicas “resecables de inicio”, puede plantearse la resección simultánea con el tumor primario cuando son lesiones pequeñas, periféricas, confinadas a un segmento hepático o no requieren una hepatectomía mayor. En caso de metástasis múltiples y/o bilaterales u otros factores de mal pronóstico, se recomienda tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y resección del primario y las metástasis en dos tiempos quirúrgicos diferentes, con un intervalo de 4-6 semanas entre las cirugías [9].

En pacientes con metástasis “potencialmente resecables”, el objetivo es conseguir una disminución de tamaño de las lesiones con tratamiento sistémico (quimioterapia de inducción), para lograr en un segundo tiempo la resección quirúrgica de éstas, o resección en combinación con otros tratamientos locorregionales (apartado 1.3.3). De esta manera se consigue mayor supervivencia a largo plazo comparado con aquellos pacientes tratados con quimioterapia sistémica exclusivamente (sin cirugía). La duración de este tratamiento de

inducción dependerá de la respuesta de las metástasis a la quimioterapia; se aconseja hacer una evaluación cada 2 meses aproximadamente, de manera que, en cuanto las lesiones sean resecables, se debe parar el tratamiento, realizar la cirugía y continuar después con la quimioterapia hasta completar 6 meses de tratamiento sistémico perioperatorio. Las administraciones prolongadas de quimioterapia preoperatoria aumentan los efectos tóxicos en el hígado con el consiguiente aumento de la morbilidad posoperatoria [4,12].

En caso de “metástasis irresecables”, el objetivo del tratamiento es evitar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia. Para ello, en algunos casos específicos se utiliza el tratamiento sistémico con quimioterapia y/o técnicas locorregionales, como la radioembolización, la quimioterapia intraarterial o técnicas de ablación. En un 10-30 % de los casos la respuesta de las metástasis a este tratamiento es muy buena convirtiéndose en metástasis resecables, y se puede plantear un tratamiento quirúrgico de rescate (obteniéndose cifras de supervivencia inferiores a los pacientes con metástasis resecables de inicio, pero mejores que en los pacientes tratados solo con quimioterapia), o combinado con otras técnicas locorregionales [10].

En el año 2013 se publicó el estudio SECA, que supuso un hito en la indicación del trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas irresecables de cáncer colorrectal [13]. Seleccionando adecuadamente a los pacientes se obtienen unas cifras de supervivencia de hasta el 60 % a los 5 años del trasplante, similar a otras patologías que son indicación habitual de trasplante, como el hepatocarcinoma. En 2019 se publicó el estudio SECA-II realizado en 15 pacientes con metástasis irresecables de cáncer colorrectal sometidos a trasplante hepático sin quimioterapia posterior [14]. Los criterios de inclusión fueron:

- Metástasis de cáncer colorrectal no susceptibles de tratamiento curativo.
- Tamaño de la metástasis mayor inferior a 10 cm.
- Ausencia de enfermedad extrahepática en pruebas de imagen.
- Paciente con puntuación en la escala ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0-1.

- Tumor primario resecado con márgenes negativos. En caso de tumores rectales se requiere un margen de, al menos, 2 mm.
- Tratamiento quimioterápico sistémico previo al trasplante con, al menos, un 10 % de respuesta según criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).
- Tiempo entre el diagnóstico de cáncer colorrectal y la inclusión en lista de espera de, al menos, un año.

Con un seguimiento medio de 36 meses, la supervivencia global de este grupo seleccionado de pacientes fue del 83 % a los 5 años. La supervivencia libre de enfermedad media fue de 13,7 meses, del 53 % al año y del 35 % a los tres años del trasplante. El número de metástasis hepáticas superior a 8, la afectación ganglionar del tumor primario y la puntuación del *Clinical Risk Score* (CRS) de Fong de 3-4 se relacionaron con peor supervivencia libre de enfermedad. La supervivencia global tras la recidiva fue del 73 % a los 4 años. En 8 de los 11 casos con recidiva (73 %), ésta fue resecable.

Las metástasis extrahepáticas que más frecuentemente se asocian con las hepáticas son la afectación ganglionar retroperitoneal y las metástasis pulmonares. Hace años la presencia de afectación extrahepática se consideraba una contraindicación para la cirugía hepática, pero hoy en día, las metástasis extrahepáticas limitadas y con posibilidad de resección, tienen unas cifras de supervivencia a largo plazo aceptables, sobre todo en caso de afectación pulmonar (supervivencia a 5 años del 30-44 %) [15,16].

Tras la cirugía hepática, la recidiva de las metástasis en pacientes en los que coexiste enfermedad extrahepática es superior a aquellos que tienen enfermedad limitada al hígado, pudiendo alcanzar cifras del 95 % [16].

Los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas que asocian metástasis pulmonares o adenopatías en el hilio hepático tienen una supervivencia a 5 años de un 30-50 %, superior a la de otras localizaciones, como la carcinomatosis peritoneal [17].

La localización y el volumen de la enfermedad extrahepática debe considerarse a la hora de plantear la cirugía de las metástasis hepáticas dentro de

un abordaje multidisciplinar. La presencia de enfermedad extrahepática limitada subsidiaria de tratamiento quirúrgico (metástasis pulmonar única, carcinomatosis localizada, etc.), u otras alternativas terapéuticas como la radioterapia (metástasis pulmonar no candidata a cirugía); o la presencia de metástasis potencialmente controlables con el tratamiento sistémico (como la afectación ganglionar retroperitoneal o la pulmonar múltiple), no deben ser una contraindicación para el tratamiento quirúrgico de las lesiones hepáticas y se debe evaluar individualmente en cada caso la expectativa de supervivencia, las posibilidades de control de la enfermedad extrahepática y la respuesta de la enfermedad al tratamiento sistémico perioperatorio [18].

En caso de metástasis extrahepáticas que progresan pese al tratamiento sistémico y/o presencia de enfermedad diseminada no candidata a cirugía o no controlable con quimioterapia, la resección de las metástasis hepáticas no mejora la supervivencia, retrasa el tratamiento sistémico, y por tanto, no está indicada [17].

1.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL

La cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal ha demostrado ser el único tratamiento potencialmente curativo, y el más eficaz en términos de prolongar la supervivencia comparado con la quimioterapia sistémica y otros tratamientos locorregionales, por ello es el objetivo principal de la estrategia de tratamiento. La supervivencia a 5 años en pacientes con metástasis hepáticas tratadas con cirugía varía del 40 % al 67 % según la publicación, comparada con una supervivencia a 5 años del 5-11 % en aquellos pacientes que no se someten a cirugía [4,5,19-22].

Solo un 10-25 % de los pacientes con metástasis tienen enfermedad hepática resecable de inicio. Un 20-30 % de los pacientes se considera que tienen enfermedad hepática potencialmente resecable, y tras tratamiento con quimioterapia preoperatoria se consigue hasta un 60 % de resecabilidad (en estudios que combinaban dobletes o tripletes de citotóxicos con cetuximab). Los pacientes tratados con cirugía tras responder a una o más líneas de quimioterapia tienen una supervivencia a 5 años similar a aquellos con metástasis resecables de inicio y mayor supervivencia que los pacientes tratados con quimioterapia exclusivamente [4,23-25].

1.3.1 Consideraciones preoperatorias

El objetivo de la cirugía hepática es conseguir la resección de las metástasis con margen libre (resección R0), y con un volumen del remanente hepático suficiente, con adecuada vascularización y drenaje biliar, para la correcta función hepática.

Actualmente el número de lesiones, su tamaño o su distribución, los niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA) o la resección con margen afecto microscópicamente (R1) no suponen una contraindicación absoluta para la cirugía [4].

Pruebas de imagen en el diagnóstico de las metástasis hepáticas

El estudio preoperatorio con pruebas de imagen tiene como objetivo caracterizar las lesiones hepáticas; determinar su número, tamaño y localización; y diagnosticar otras metástasis a distancia extrahepáticas [17].

Las pruebas de elección para el estudio del hígado son la tomografía computarizada multidetector con contraste intravenoso (TC), la resonancia magnética hepática (RM) y la ecografía hepática con o sin contraste intravenoso.

La TC multidetector está disponible en la mayoría de centros, se realiza con contraste intravenoso para estudiar el parénquima hepático en las fases arterial, portal y parenquimatosa y poder caracterizar así las lesiones hepáticas e identificar la anatomía vascular abdominal. Las metástasis hepáticas de origen colorrectal aparecen como lesiones hipodensas respecto al parénquima circundante. La tecnología multidetector o multicorte permite obtener un grosor de corte más fino (hasta 0,5 milímetros) y por tanto imágenes de mayor resolución y calidad. Se recomienda realizar un estudio torácico, abdominal y pélvico para diagnosticar otras metástasis a distancia [17].

La RM tiene mayor sensibilidad diagnóstica que la TC, sobre todo en lesiones de menos de 1 cm y en hígados con esteatosis. Utiliza diferentes secuencias de imagen (T1, T2, difusión, etc.), y permite el uso de contrastes hepatoespecíficos que mejoran la detección y caracterización de las metástasis, comparados con otros contrastes. Es la prueba de elección para el estudio de hígados esteatósicos y para evaluar la respuesta a la quimioterapia [4,17].

La ecografía hepática transabdominal es una técnica dependiente del radiólogo, y tiene menos sensibilidad diagnóstica preoperatoria que la TC y la RM. El uso de contraste intravenoso mejora la sensibilidad de la prueba en el diagnóstico de metástasis hepáticas, pero no se usa rutinariamente en todos los centros. La ecografía intraoperatoria puede usarse también con contraste intravenoso y se recomienda su uso rutinario para la localización de las metástasis hepáticas durante la cirugía [17].

La tomografía por emisión de positrones (PET) permite diagnosticar enfermedad metastásica extrahepática o recaídas locales del cáncer colorrectal. Es

útil en pacientes con alto riesgo o con sospecha de metástasis extrahepáticas y en un 10-30 % de los casos su realización supone un cambio en la estrategia de tratamiento. No se recomienda su uso sistemático y no es una técnica disponible en todos los centros [4,17]. Publicaciones recientes han estudiado la utilidad de algunas medidas semicuantitativas de la PET (el volumen metabólico tumoral, el SUV máximo o el índice de glicolisis de la lesión total) como marcadores pronósticos en pacientes que van a ser sometidos a cirugía, trasplante o radioembolización de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. El volumen metabólico tumoral de las lesiones hepáticas (volumen total de tumor expresado en centímetros cúbicos con captación aumentada de F18-fluorodesoxiglucosa) ha demostrado ser un marcador pronóstico en pacientes sometidos a trasplante hepático por metástasis de cáncer colorrectal irresecables, sin enfermedad extrahepática y tras el tratamiento con quimioterapia. Aquellos pacientes con bajo volumen metabólico, obtienen mejores cifras de supervivencia global y libre de enfermedad tras el trasplante comparados con los pacientes con alto volumen metabólico [14,26,27].

Manejo quirúrgico de metástasis sincrónicas

El tratamiento quirúrgico de las metástasis sincrónicas puede realizarse en un solo procedimiento (de manera simultánea resecando el tumor primario y las metástasis); o en dos cirugías [4]:

- Abordaje clásico: interviniendo primero el tumor primario.
- Abordaje inverso: interviniendo primero las metástasis hepáticas.
- En cirugía hepática en dos tiempos, combinando la resección del tumor primario con la hepática en uno de los tiempos.

La cirugía simultánea tiene buenos resultados en términos de morbilidad y mortalidad en tumores de colon y número de metástasis hepáticas limitado.

Se recomienda resecar en diferentes intervenciones el tumor primario y las metástasis en caso de tumores rectales o afectación metastásica hepática múltiple y bilateral. La mortalidad y morbilidad quirúrgica es mayor cuando se combina la resección rectal con una cirugía hepática mayor por afectación extensa [4].

La cirugía inversa se recomienda cuando existe mayor carga tumoral hepática y el tumor primario es asintomático, para limitar el riesgo de progresión de la enfermedad hepática. El abordaje clásico se recomienda cuando el tumor primario es sintomático.

Volumen hepático remanente

Se considera que el volumen hepático remanente tras la resección debe ser, como mínimo, del 30 % del volumen hepático total para garantizar una adecuada función hepática posoperatoria. Algunos autores establecen el límite de seguridad en el 20-25 % del volumen hepático total. La quimioterapia preoperatoria puede tener efectos tóxicos sobre el hígado como la dilatación sinusoidal, el síndrome de obstrucción sinusoidal, la esteatosis y esteatohepatitis. En los pacientes tratados con quimioterapia se considera que el volumen mínimo del remanente debe ser el 30-40 % del volumen total del hígado, puesto que su función empeora por la toxicidad hepática [4,12,17].

Otra medida utilizada es la ratio volumen hepático/peso corporal: los pacientes con volumen remanente igual o inferior al 0,5 % del peso corporal tienen mayor riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad posoperatoria [28].

La forma más utilizada de medir estos volúmenes es realizando una volumetría a partir de un estudio de tomografía computarizada: se calcula el volumen total del hígado, el volumen de los segmentos a resecar y el de los segmentos remanentes, y a partir de esos datos, el porcentaje de volumen del futuro remanente respecto al volumen hepático total. En lesiones grandes, se elimina el volumen tumoral para el cálculo del volumen remanente.

Existen también varios software de reconstrucción en tres dimensiones que permiten planificar la cirugía hepática y el cálculo de volúmenes a partir de imágenes del TC y RM.

Aquellos pacientes con un volumen remanente insuficiente pueden tratarse con embolización portal preoperatoria, embolización de venas suprahepáticas o cirugía en dos tiempos (ver apartado 1.3.3).

Evaluación de la respuesta a la quimioterapia

La forma de evaluar preoperatoriamente la respuesta de las metástasis al tratamiento sistémico neoadyuvante es mediante pruebas radiológicas. La RM hepática con contraste hepatoespecífico y secuencias de difusión es la prueba de elección en la determinación de la respuesta tumoral. Se evalúa [4,17,29]:

- El tamaño de las metástasis: los criterios más usados en nuestro entorno son los RECIST. Utilizan medidas en una dimensión de las lesiones [29].

Clasifican la respuesta en:

- Completa: desaparición de las lesiones. No es sinónimo de respuesta patológica completa.
 - Parcial: disminución de, al menos, el 30 % de la suma de los diámetros de las lesiones diana.
 - Progresión de enfermedad: aumento de, al menos, el 20 % de la suma de los diámetros de las lesiones diana, o aumento absoluto de 5 mm en la suma de los diámetros o aparición de nuevas lesiones.
 - Enfermedad estable: cuando no cumplen ninguna de las anteriores características.
- La morfología de las metástasis: tras la administración de agentes biológicos, la respuesta se traduce en cambios en la densidad y límites de las lesiones, más que en cambio en el tamaño de éstas. Estos cambios fueron descritos en 2009 por Chun *et al.* [30] en pacientes a los que se administró bevacizumab. Clasificó la respuesta en:
 - Óptima: densidad homogénea, límite con el hígado sano bien definido, puede aparecer un realce periférico.
 - Parcial: densidad mixta, límite con el hígado sano variable.
 - Ausente: densidad de la lesión heterogénea e interfaz con el hígado sano mal definida.

En diferentes estudios estos cambios morfológicos han demostrado mejor correlación con la respuesta patológica de las metástasis y con la supervivencia global que los criterios RECIST [4,17,29].

- El cambio en el metabolismo glucídico de las metástasis en caso de evaluación con PET. No se correlaciona con la respuesta patológica, y la sensibilidad de la PET disminuye con la quimioterapia, por lo que no se recomienda su uso rutinario [17,29].

La progresión de las metástasis hepáticas durante el tratamiento sistémico neoadyuvante traduce mayor agresividad tumoral y supone un peor pronóstico para el paciente, con peores cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que aquellos que presentan una respuesta o estabilización de las metástasis [17,31].

En aquellos pacientes que tras la neoadyuvancia presentan aparición de nuevas lesiones hepáticas y/o extrahepáticas, o un crecimiento importante de estas, en general se desaconseja la intervención quirúrgica y se administra una segunda línea de quimioterapia, reevaluando posteriormente la respuesta a esta. En caso de que la progresión sea un discreto aumento del tamaño de las lesiones hepáticas, sin aparición de nuevas lesiones intra o extrahepáticas u otros factores de mal pronóstico asociados (afectación bilateral, metástasis de gran tamaño, antígeno carcinoembrionario elevado, etc.), la actitud a seguir es debatible y la indicación de cirugía debe evaluarse de manera individualizada [31,32].

Respuesta completa de las metástasis en las pruebas de imagen

Hasta en un 25-38 % de los casos tras el tratamiento neoadyuvante hay una respuesta radiológica completa de una o varias metástasis hepáticas, y no son visibles en las pruebas de imagen [33]. Los factores asociados con esta respuesta radiológica son el tamaño pequeño de las metástasis (menor a 2 centímetros), la quimioterapia neoadyuvante prolongada y la presencia de alteraciones histopatológicas secundarias a la quimioterapia (esteatosis, esteatohepatitis). Cuando se usa la RM para el estudio de las metástasis ese porcentaje es menor, ya que tiene más sensibilidad diagnóstica que la TC y la PET en el diagnóstico de metástasis tras la neoadyuvancia [33]. La respuesta radiológica completa no es sinónimo de respuesta patológica completa, ya que hasta en el 83 % de los casos puede haber enfermedad residual macroscópica o microscópica [34]. En algunos estudios la correlación entre respuesta radiológica y patológica completa es de

hasta el 65 %, en relación al incremento en el uso de agentes biológicos en el tratamiento sistémico. En un 11-45 % de los casos esas lesiones no visibles en las pruebas de imagen se localizan intraoperatoriamente por palpación o con la ecografía intraoperatoria [33].

Las opciones para evitar la desaparición de las metástasis son: limitar los ciclos de quimioterapia neoadyuvante, realizar RM como prueba preoperatoria, o realizar un marcaje metálico percutáneo de las lesiones metastásicas susceptibles de desaparecer con el tratamiento sistémico por su pequeño tamaño. No hay un consenso en cuanto al manejo de estas lesiones: realizar una resección de todas las áreas donde se localizaban teóricamente las metástasis al diagnóstico o dejar *in situ* las metástasis no visibles y hacer seguimiento estrecho. En ocasiones la resección de todas las zonas teóricamente afectas por metástasis supone realizar una hepatectomía extensa con escaso remanente, por lo que, en casos seleccionados, se puede optar por resecar la enfermedad macroscópica, y dejar *in situ* la(s) metástasis no visibles y administrar tratamiento con quimioterapia o hacer un seguimiento activo. En las publicaciones sobre metástasis con respuesta radiológica completa tratadas con observación, la incidencia de recurrencia intrahepática es mayor que en las tratadas con resección quirúrgica, pero eso no se traduce en una diferencia en la supervivencia a largo plazo [17,33].

1.3.2 Consideraciones en la técnica quirúrgica

Tipos de resecciones hepáticas

Las resecciones hepáticas o hepatectomías pueden ser anatómicas (resección delimitada por una cisura anatómica), limitadas (resección no delimitada por una cisura anatómica) y combinadas.

Vía de abordaje

La vía de abordaje puede ser abierta o mínimamente invasiva (laparoscópica o robótica). Desde la primera cirugía hepática laparoscópica realizada en 1992, se ha implementado su uso en la cirugía de las metástasis. Se han publicado varias guías internacionales de consenso (Louisville en 2008,

Morioka en 2014 y Southampton en 2018) con recomendaciones técnicas, en la selección de los casos y en el aprendizaje y entrenamiento. La cirugía laparoscópica en la resección de metástasis hepáticas es técnicamente más sencilla en tumores de hasta 5 centímetros y localización periférica de segmentos anterolaterales 2, 3, 4b, 5 y 6. Existen diversas publicaciones sobre intervenciones en lesiones de mayor tamaño, y hepatectomías mayores y centrales que, realizadas por cirujanos con experiencia, tienen una morbilidad menor que con la cirugía abierta, con similares resultados en cuanto a tiempo quirúrgico, márgenes de resección y mortalidad posoperatoria [35,36].

Ecografía intraoperatoria

Se debe realizar sistemáticamente una ecografía hepática durante la intervención quirúrgica para localizar las lesiones metastásicas, estudiar la anatomía hepática y sus posibles variaciones, planificar las líneas de transección, establecer los márgenes quirúrgicos y caracterizar posibles nuevas lesiones que se diagnostiquen intraoperatoriamente. Para los abordajes laparoscópicos existe un transductor específico de uso laparoscópico. En algunos centros se utiliza la ecografía con contraste, que ha demostrado mayor sensibilidad para el diagnóstico intraoperatorio de metástasis que la ecografía convencional [36,37].

Clampaje vascular

La oclusión vascular hepática intermitente durante la cirugía permite disminuir la hemorragia intraoperatoria o controlar un sangrado accidental. La hemorragia intraoperatoria y la transfusión perioperatoria han demostrado ser factores pronósticos independientes que empeoran la supervivencia global y aumentan el riesgo de recurrencia [38].

Transección parenquimatosa

Se realiza siguiendo las cisuras anatómicas en caso de las resecciones anatómicas. La ligadura de los pedículos portales y las venas suprahepáticas puede hacerse antes o después de la sección del parénquima. Durante la transección se pueden utilizar diferentes dispositivos: disector ultrasónico, sellador vascular bipolar o de ultrasonidos, dispositivo de radiofrecuencia bipolar, etc. Los pequeños pedículos portales o ramas suprahepáticas se ligan o coagulan según su calibre. Al

final de la transección se realiza hemostasia cuidadosa y se revisan posibles fugas biliares.

Margen quirúrgico

El objetivo de la cirugía es la resección de las metástasis con un margen libre de afectación tumoral (resección R0). La recomendación clásica es obtener un margen de 1 cm entre la metástasis y el margen de sección aunque actualmente persiste el debate sobre qué profundidad de margen debe obtenerse en la cirugía. En los últimos años se han publicado algunos estudios en los que la distancia del margen como tal no influye en la supervivencia, siempre y cuando no existan células tumorales en contacto con el margen teñido, con la propuesta de considerar como margen afecto microscópicamente (R1) una distancia entre la metástasis y el margen de sección menor a un milímetro [17,39,40].

En caso de que no sea posible obtener dicho margen por contacto de la metástasis con una estructura vascular o biliar, la resección R1 está aceptada y no debe ser una contraindicación para la cirugía [39]. El riesgo de recurrencia local es mayor en la resección R1 parenquimatosa que en la resección R1 vascular [41,42].

La supervivencia global y libre de enfermedad es menor en los pacientes con resecciones R1, aunque en algunos estudios no es estadísticamente significativa debido a la eficacia de los esquemas modernos de quimioterapia, y la posibilidad de nuevas resecciones quirúrgicas en caso de recaída hepática [39,41].

1.3.3 Procedimientos para aumentar la resecabilidad de las metástasis

En aquellos casos de metástasis hepáticas bilaterales múltiples y extensas, con escaso volumen del futuro remanente, y/o una disposición anatómica que dificulta la resección, se han desarrollado diferentes estrategias destinadas a conseguir la resección completa de las lesiones:

- Quimioterapia preoperatoria usando agentes biológicos, que consigue una mayor respuesta que los agentes citotóxicos exclusivamente (ver apartado 1.4).

- Embolización portal: consiste en la obstrucción del flujo portal de un hemihígado con el objetivo de conseguir una hipertrofia del hemihígado contralateral. El objetivo es disminuir la insuficiencia hepática posoperatoria en los pacientes con un volumen del futuro remanente hepático inferior al 20-30 % o, en caso de quimioterapia neoadyuvante, inferior al 30-40 % (según protocolos de cada centro). Puede realizarse de manera quirúrgica (ligadura de la vena porta asociada a la inyección de etanol) o percutánea transhepática (obstruyendo la luz portal con agentes embolizantes como el etanol, cianocrilato, lipiodol, etc).
- Deprivación venosa (DV): consiste en realizar una embolización venosa concomitante portal y suprahepática en el hígado que va a ser resecado. La embolización suprahepática se realiza transhepática usando agentes embolizantes (cianocrilato y lipiodol). Habitualmente se emboliza la vena suprahepática derecha, ramas accesorias derechas en caso de existir, y ocasionalmente la vena suprahepática media según el tipo de resección que vaya a realizarse. En el estudio de Guiu *et al.* [43] realizado en 51 pacientes, en los que se comparó la DV con la embolización portal exclusiva, el volumen del futuro remanente hepático a los 21 días del procedimiento fue mayor con la DV (+52,6 % vs. +18,6 %, $p = 0,001$). La función del futuro remanente hepático (estudiada con escintigrafía hepatobiliar con ^{99}Tc -mebrofenina) a los 7 días del procedimiento fue +54,3 % en el grupo de DV y +23,1 % en el grupo de embolización portal ($p = 0,02$) y a los 21 días del procedimiento fue +63,9 % en el grupo de DV frente al +29,8 % en el grupo de embolización portal ($p < 0,001$), concluyendo que esta técnica consigue mayor aumento del volumen y función del remanente hepático que la embolización portal.
- Cirugía en dos tiempos: publicada por primera vez en el año 2000, se realiza en aquellos pacientes que por presentar metástasis hepáticas bilaterales y/o extensas no son candidatos a la resección quirúrgica en un solo tiempo. La intervención se desarrolla en dos tiempos quirúrgicos: en el primero se resecan las metástasis del futuro remanente hepático (habitualmente el hígado izquierdo) y se realiza una ligadura y embolización portal

contralateral (habitualmente derecha). A las 4 semanas del primer tiempo se comprueba con una TC con volumetría el volumen del futuro remanente, y si es adecuado y no hay progresión de la enfermedad, se completa el segundo tiempo quirúrgico en el que se resecan el resto de metástasis, usualmente realizando una hepatectomía mayor. El tiempo entre las dos cirugías es de 1-2 meses, según se administre o no quimioterapia en el intervalo entre las dos cirugías. Puede asociarse la resección del tumor primario a uno de los dos tiempos quirúrgicos [4,17,23].

Cuando se completan los dos tiempos quirúrgicos, la supervivencia de estos pacientes es del 32-64 % a los 5 años, comparable a la supervivencia de los pacientes intervenidos en un solo tiempo quirúrgico [7]. Hasta en un 38 % de los pacientes no se completa el segundo tiempo de la cirugía por progresión de la enfermedad. En estos casos, la supervivencia es peor, y similar a aquellos pacientes tratados exclusivamente con quimioterapia [7,23]. La recurrencia de la enfermedad tras este tipo de cirugía es del 6-27 % a los 3 años según diferentes publicaciones, pero algunos de estos pacientes pueden ser candidatos a una cirugía de rescate, consiguiendo una supervivencia a 5 años tras la misma, del 45 % [24].

- ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal vein ligation for Staged hepatectomy*). Esta técnica se publicó por primera vez en el año 2012 y está indicada en casos con un volumen del futuro remanente muy pequeño, y tras tratamiento neoadyuvante (con el objetivo de disminuir el tamaño de las metástasis y seleccionar mejor los pacientes). Permite una hipertrofia rápida del futuro remanente hepático y la cirugía se realiza en dos tiempos, pero el intervalo entre estos es menor que en la cirugía en dos tiempos clásica. Con la adquisición de experiencia y casuística, se han ido redefiniendo sus indicaciones y contraindicaciones, y suele ser una alternativa quirúrgica cuando no es posible realizar ningún otro tipo de resección hepática. Según el registro internacional de ALPPS las metástasis hepáticas son la principal indicación de esta técnica (64 % de los pacientes) [25].

En el primer tiempo de la ALPPS clásica se resecan las metástasis del futuro remanente, se realiza la transección del parénquima, se referencian los elementos del pedículo portal y se liga la vena porta contralateral (puede asociarse la embolización con alcohol). A la semana de la cirugía se realiza una TC con volumetría para medir el volumen del futuro remanente, y si la hipertrofia ha sido adecuada se completa el segundo tiempo quirúrgico a los 7-14 días del primero: se secciona la arteria hepática, vía biliar y vena suprahepática derechas y se extrae la pieza de hepatectomía [25].

Esta técnica disminuye el tiempo entre las dos intervenciones quirúrgicas y aumenta el porcentaje de pacientes en los que se completa el segundo tiempo (hasta un 92-100 % de los pacientes) comparado con la cirugía en dos tiempos “clásica” [25].

Se han publicado varios estudios con resultados dispares en cuanto a morbilidad y mortalidad asociadas a la ALPPS, aunque en los últimos años estas cifras han disminuido gracias a la mayor experiencia técnica y la mejor selección de pacientes. En el metaanálisis de Moris *et al.* [44] publicado en 2018, que incluía 657 pacientes intervenidos con cirugía en dos tiempos y ALPPS, esta última técnica presentaba mayor mortalidad (7-8 %) y morbilidad posoperatoria (33-64 %).

El beneficio oncológico también es discutible, los pacientes candidatos a ALPPS presentan una alta carga tumoral hepática, teóricamente la hipertrofia que induce en el remanente hepático estimularía también a las células tumorales, e inicialmente se publicaron casos con recaídas tempranas y múltiples. En el metaanálisis de Moris *et al.* [44] la supervivencia global y recurrencia en el primer año tras la cirugía fue similar en el grupo ALPPS y en el de cirugía en dos tiempos, aunque los autores describen que solo unos pocos estudios analizaban estos datos. Son necesarios más estudios aleatorizados para evaluar adecuadamente los resultados oncológicos a largo plazo [25,44,45].

- Técnicas de ablación de las metástasis combinadas con resección quirúrgica.

En los casos de metástasis hepáticas bilaterales extensas, en los que no es posible su resección completa, se puede combinar la resección del mayor número posible de metástasis con la ablación de una o más metástasis no resecables.

Los pacientes tratados con cirugía y radiofrecuencia suelen tener más proporción de metástasis sincrónicas, afectación hepática bilateral, metástasis inicialmente irresecables, número de metástasis elevado y enfermedad extrahepática concomitante que aquellos que se tratan solo con cirugía, tal y como se describió en la publicación de Imai *et al.* [7] en 2017. Esto traduce el peor pronóstico de los pacientes candidatos a esta técnica combinada y se refleja en un peor control de la enfermedad, con mayor tasa de recurrencia, comparada con los pacientes en los que se resecan completamente las metástasis. La supervivencia global en algunos estudios es peor que en los pacientes tratados solo con cirugía, y en otros como el de Imai *et al.* es similar [7,46].

Las dos técnicas más utilizadas son:

La *ablación por radiofrecuencia* utiliza la energía eléctrica alterna para generar calor y provocar la necrosis coagulativa de las células tumorales y el tejido circundante. Su uso está contraindicado en metástasis adyacentes a diafragma, vesícula y estómago por el riesgo de lesión iatrógena de estos órganos. En metástasis adyacentes a grandes vasos, su eficacia es menor por el efecto de disipación del calor. En lesiones de más de 3 cm la recurrencia local es elevada (de hasta el 50 %) comparada con la recurrencia de menos del 15-20 % en lesiones de menos de 3 cm. Cuando se realiza durante una cirugía abierta la recurrencia es menor que con el abordaje percutáneo [7,46]. El riesgo de recidiva precoz es mayor en pacientes tratados con resección hepática combinada con radiofrecuencia frente a aquellos tratados con resección quirúrgica exclusivamente [37].

La *ablación por microondas* utiliza energía electromagnética para provocar una necrosis coagulativa en el tejido tumoral. Este tipo de energía permite la ablación de zonas más extensas de tejido, en menor tiempo, y sin el efecto de disipación del calor, por lo que puede aplicarse en lesiones adyacentes a estructuras vasculares. La tasa de recidivas es del 6 % [46].

Estas técnicas de ablación se aplican a pacientes seleccionados, con metástasis pequeñas (menores de 3 cm) cuya resección no es factible o segura. La localización de la metástasis influye, por tanto, en el tipo de técnica a utilizar para evitar el efecto de disipación del calor o el riesgo de lesión de estructuras adyacentes.

1.4 QUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

El desarrollo en los últimos años de nuevos fármacos quimioterápicos y su combinación con agentes biológicos ha permitido mejorar la respuesta de las lesiones metastásicas a la quimioterapia y aumentar la resecabilidad y las indicaciones de cirugía.

Además, la respuesta de las metástasis a la quimioterapia es un factor pronóstico conocido, de manera que los pacientes con respuesta parcial o completa a la quimioterapia tienen mayor supervivencia a 5 años y menor riesgo de recurrencia que aquellos que progresan durante la quimioterapia [4,37].

1.4.1 Biomarcadores de las metástasis de cáncer colorrectal

Los diferentes marcadores moleculares del ADN tumoral que se han desarrollado en los últimos años en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal ayudan a predecir la evolución de la enfermedad (factores pronósticos) o la respuesta al tratamiento sistémico (factores predictivos).

Varias guías clínicas, entre ellas la NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), recomiendan el estudio sistemático del estatus de los genes RAS, BRAF, genes MMR (*mismatch repair*), y HER2 de manera individual o dentro de un panel genético, en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal metastásico, con el fin de guiar el tratamiento sistémico [9,47].

La mutación de RAS es un marcador predictivo de respuesta al tratamiento con fármacos anti-EGFR (*epidermal growth factor receptor*), cetuximab y panitumumab, confiriendo este estatus mutado una mayor resistencia al tratamiento. Además también es un factor de peor pronóstico porque se asocia con mayor invasión vascular tumoral, migración celular y diseminación hematógica, y peor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global tras la cirugía hepática [48-50]. La recurrencia de la enfermedad tras la cirugía en tumores RAS mutados es más comúnmente extrahepática y afecta con más frecuencia al pulmón, hueso y cerebro, comparado con pacientes con KRAS (*Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*) no mutado [48].

La mutación de BRAF se identifica en el 5-15 % de cánceres colorrectales. Este gen regula la proliferación, diferenciación y apoptosis celular. La mutación más frecuente es la V600E, que se da en el 90 % de los tumores. Supone un factor de mal pronóstico ya que se asocia con tumores más agresivos con peor supervivencia global y libre de enfermedad; y es un factor predictivo de escasa respuesta a los fármacos anti-EGFR [9,50].

La mutación de genes MMR de la vía reparadora del ADN (MLH1, MSH 2, MSH6, PMS2) origina una incapacidad para reparar el ADN durante su replicación y por tanto la generación de secuencias de ADN altamente repetitivas conocida como inestabilidad de microsatélites. Se da en el 15 % de cánceres colorrectales esporádicos y en el 95 % de pacientes con cáncer colorrectal hereditario no polipósico y síndrome de Lynch. Los tumores con inestabilidad de microsatélites se localizan con más frecuencia en el colon derecho y se caracterizan por ser de tipo mucinoso más frecuentemente, peor diferenciados y con mayor infiltración linfocitaria intratumoral. Sin embargo el pronóstico en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad es mejor que los tumores estables, tanto en los casos esporádicos como en los hereditarios. La determinación de estas mutaciones es además un factor predictivo de respuesta al tratamiento con inmunosupresores (inhibidores de PD-1), que se está investigando en diferentes ensayos clínicos [9,50].

La mutación del oncogén HER2 es poco frecuente en el cáncer colorrectal (3 %), pero la prevalencia aumenta en tumores sin mutaciones en RAS y BRAF (5-15 %). Se recomienda su determinación en pacientes RAS y BRAF nativos: la sobreexpresión de HER2 es un factor predictivo de peor respuesta a la terapia anti-EGFR y selecciona a los pacientes candidatos a la administración de terapia diana con inhibidores de HER2 (trastuzumab, pertuzumab) dentro de ensayos clínicos [9,47].

Otros biomarcadores que se han estudiado y son factores predictivos de respuesta a los tratamientos con anti-EGFR son la mutación en PI3KCA y TP53 [50].

1.4.2. Esquemas de quimioterapia

Los fármacos utilizados en el tratamiento sistémico del cáncer colorrectal y su enfermedad metastásica son los fármacos citotóxicos y los agentes biológicos.

Fármacos citotóxicos

La combinación de fármacos citotóxicos 5-fluoruracilo (5-FU) y leucovorina con oxaliplatino o irinotecán es el estándar de tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico (esquemas FOLFOX y FOLFIRI), pudiendo combinarse en algunos casos con agentes biológicos. Estas combinaciones (“dobletes”) de fármacos demostraron mejorar la respuesta tumoral a la quimioterapia, prolongar la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia a 5 años en comparación con los esquemas clásicos de 5-FU y leucovorina.

Otras alternativas son la triple combinación de 5-fluoracilo, oxaliplatino e irinotecán (esquema FOLFOXIRI) o la combinación de capecitabina con oxaliplatino (esquema CAPOX), que tiene similar eficacia al esquema FOLFOX [12,32].

Agentes biológicos: anti-VEGF y anti-EGFR

El fármaco anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) más utilizado es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que bloquea el factor de crecimiento endotelial circulante y disminuye la vascularización tumoral e inhibe su crecimiento. Usado en combinación con el esquema FOLFOX, FOLFIRI o FOLFOXIRI en el tratamiento de primera y segunda línea del cáncer colorrectal metastásico, ha demostrado un aumento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de progresión. No aumenta los efectos tóxicos de los fármacos citotóxicos, incluso existen estudios en los que se describe un efecto protector [12,32].

Los fármacos anti-EGFR (*epidermal growth factor receptor*) son el cetuximab y el panitumumab. Son anticuerpos monoclonales que bloquean el receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibiendo su función. Provoca una inhibición de la proliferación celular, de la expresión de factores angiogénicos y reduce la neovascularización y las metástasis tumorales. Su uso está limitado a pacientes en los que se ha excluido una mutación del gen KRAS. Su eficacia se ha probado en monoterapia o en combinación con otros esquemas de fármacos

citotóxicos, tanto en primera línea de tratamiento en cáncer colorrectal metastásico, como en aquellos casos refractarios a otros fármacos. Cetuximab y panitumumab en primera línea de tratamiento junto con esquemas FOLFOX y FOLFIRI, aumentan la actividad de los fármacos citotóxicos y prolongan la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y respuesta tumoral comparados con FOLFOX o FOLFIRI exclusivamente, permitiendo conseguir mayor tasa de resecciones R0. Administrados en monoterapia, o en combinación con irinotecán, mejoran la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en sucesivas líneas de tratamiento en pacientes que han progresado a otras líneas de tratamiento, comparados con el tratamiento paliativo. No se recomienda su uso en combinación con capecitabina ni con fármacos anti-VEGF [12,32].

1.4.3 Indicaciones del tratamiento sistémico en carcinoma colorrectal metastásico

En caso de metástasis resecables de inicio, el tratamiento estándar recomendado en las guías clínicas es el tratamiento perioperatorio con quimioterapia (tres meses antes y después de la cirugía) [12]. En algunos estudios publicados que comparan el tratamiento perioperatorio con la resección hepática seguida de tratamiento adyuvante, no se han encontrado diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos, por lo que en pacientes con un número y tamaño limitado de metástasis hepáticas, resecables con cirugía no compleja, bajo riesgo *a priori* de complicaciones posoperatorias que le permitan completar el tratamiento adyuvante, y factores pronósticos favorables, puede plantearse la cirugía de inicio. En el resto de casos, se recomienda quimioterapia perioperatoria [12,51]. El tratamiento utilizado es un doblete de fármacos citotóxicos (habitualmente FOLFOX). No hay estudios que demuestren que el uso de agentes biológicos en el caso de metástasis resecables mejore los resultados de la cirugía [12].

En caso de metástasis “potencialmente resecables”, se realiza un tratamiento perioperatorio con un doblete de fármacos citotóxicos (FOLFOX o FOLFIRI) y un agente biológico anti-EGFR. Esta es la combinación más efectiva y que consigue una mejor respuesta tumoral en las metástasis y mayores tasas de

resecabilidad. En caso de pacientes con mutación del gen KRAS, el uso de bevacizumab es la alternativa al fármaco anti-EGFR [12,32].

Se recomienda una evaluación de la respuesta a la quimioterapia cada 2-3 meses, y administrar el menor número de ciclos necesarios para que la enfermedad se convierta en resecable. Un número de ciclos prolongado se asocia con mayor toxicidad hepática secundaria y complicaciones posoperatorias. La duración total del tratamiento (sumando los ciclos previos y tras la cirugía) es de 6 meses [32]. La cirugía se demora 3-4 semanas desde el último ciclo de quimioterapia, o 6 semanas en caso de haber administrado bevacizumab.

En caso de “metástasis irresecables”, el tratamiento es la combinación de fármacos citotóxicos con un agente biológico. El bevacizumab ha demostrado su eficacia en primera y segunda línea de quimioterapia, mientras que los fármacos anti-EGFR además han demostrado su eficacia en líneas más tardías. En algunos centros se utiliza la infusión arterial hepática de quimioterapia y la radioembolización con buenos resultados en cuanto a respuesta de las metástasis y opciones de resección hepáticas en pacientes con progresión tras tratamiento sistémico [12,32].

1.5 RECIDIVA Y FACTORES DE RIESGO DE RECIDIVA TRAS LA CIRUGÍA DE METÁSTASIS HEPÁTICAS

La recidiva, recaída o recurrencia se define como la reaparición de neoplasia en la localización de un tumor previamente resecado o a distancia, tras un periodo de ausencia de enfermedad.

La recidiva tras la cirugía de metástasis hepáticas se define como la aparición de lesiones tumorales sospechosas en pruebas de imagen o confirmadas con biopsia, que no estaban presentes antes de la resección.

Pese a las mejoras en el tratamiento sistémico y la técnica quirúrgica, hasta un 40-80 % de los pacientes presentan una recidiva tras la cirugía hepática, ocurriendo en el 50-75 % de los casos durante los primeros 2 años tras la intervención. La recurrencia puede ser hepática (en un 30-59 % de los casos), extrahepática (en el 32-50 % de los casos), o combinada [8,15].

Los factores de riesgo que influyen en la recidiva son aquellos que traducen una biología tumoral más agresiva y extensa, lo cual condiciona un peor control tumoral pese a los tratamientos, y la presencia de micrometástasis no detectadas en las pruebas de imagen en el momento de la cirugía hepática.

El pronóstico tras la recurrencia depende de su localización y su tratamiento. La supervivencia es mayor en recidivas hepáticas y pulmonares (supervivencia media de 30 y 33 meses respectivamente) y cuando se localiza exclusivamente en un órgano (supervivencia media de 29 meses) [20].

El tratamiento de la recidiva puede ser quirúrgico, sistémico, con técnicas locorregionales (técnicas de ablación hepática, radioembolización, quimioterapia intraarterial, radioterapia estereotáxica, etc.) o con una combinación de estos. En caso de recaída hepática y siempre que sea posible, se recomienda el rescate quirúrgico combinado con quimioterapia ya que permite obtener unas cifras de supervivencia más prolongadas que en los pacientes que reciben tratamiento sistémico exclusivo. En caso de segundas cirugías hepáticas o extrahepáticas, la supervivencia es comparable a la obtenida tras la primera resección hepática siempre que la resección de la recaída sea R0 [20,37,52].

Recurrencia precoz

La definición de recurrencia precoz es la reaparición de enfermedad hepática y/o sistémica en los primeros meses tras la cirugía hepática, tras un periodo de ausencia de enfermedad. Ese intervalo de tiempo se define de forma diferente según los estudios, desde los 3 a los 18 meses tras la intervención [21,22,37,42,52-56]. El 10-34 % de los pacientes intervenidos desarrollan una recidiva precoz tras la resección [22,37,52-54].

La recurrencia precoz está asociada con una peor supervivencia, siendo la media de supervivencia de 6-22 meses tras el diagnóstico de recidiva (comparada con 70 meses en recurrencias tardías) y la tasa de supervivencia a 5 años es del 11,8-26,9 % (comparada con 49,4-54,3 % en recurrencias tardías) [21,22,37,52,54,55].

La reaparición de la enfermedad precozmente se debe a una biología tumoral agresiva (estadios tumorales avanzados, metástasis múltiples y bilaterales), a un tratamiento quirúrgico inadecuado, a la ausencia de respuesta al tratamiento sistémico y/o a un estudio preoperatorio de estadificación incompleto [21,22,37,54].

El tratamiento de la recurrencia precoz se realiza de manera individualizada. El porcentaje de pacientes sometidos a una nueva resección (hepática o extrahepática) suele ser menor que en las recurrencias tardías (36 % vs. 47 %), aunque cuando se realiza, mejora el pronóstico de los pacientes, que consiguen alcanzar supervivencias globales mayores que los pacientes tratados con quimioterapia (supervivencia a 5 años del 47,2 % vs. 8,9 %), y similares a los pacientes con recidivas tardías y re-resecciones [15,37].

Los pacientes con alto riesgo de recurrencia precoz se benefician de un adecuado estudio de estadificación preoperatorio (uso de RM hepática con contraste hepatoespecífico y/o PET en caso de dudas de lesiones extrahepáticas), un seguimiento posoperatorio estrecho (con realización de pruebas de imagen precoces), y de tratamiento sistémico perioperatorio, ya que mejora la supervivencia global y libre de enfermedad, y permite una mejor selección de los pacientes.

1.5.1 Factores de riesgo relacionados con la recurrencia

Numerosas publicaciones han estudiado los factores pronósticos o predictores de recurrencia, que son características de los pacientes que se asocian con un incremento en la recaída de la enfermedad neoplásica. Aquellos identificados en varios estudios se describen a continuación, los clasificamos en factores relacionados con la biología del tumor primario, relacionados con las metástasis hepáticas, y con los tratamientos (cirugía/quimioterapia). Se resumen en la tabla 1.

A) Relacionados con el tumor primario

- Estadío tumoral del tumor primario: los tumores T3-4, el estadio C de Dukes, la afectación ganglionar regional, la localización del tumor primario en el colon derecho y la diferenciación tumoral (tumores pobremente diferenciados) se relacionan con mayor riesgo de recidiva [5,20-22,37,52,54,57,58].
- Biomarcadores, mutación del gen KRAS: la recurrencia de la enfermedad es más probable en pacientes con mutación en KRAS. La localización es más frecuentemente extrahepática (pulmón, hueso y cerebro), comparada con pacientes con KRAS no mutado [48,49].

Pese a ser KRAS, NRAS y BRAF las mutaciones habitualmente estudiadas en la práctica clínica en los estadios IV del cáncer colorrectal, existen otras publicaciones acerca del estudio de la expresión de determinados genes en el tumor primario relacionados con la angiogénesis, mecanismos de adhesión, invasión y migración celular, inmunomodulación, reparación del ADN y estabilidad de los telómeros cuya alteración en la regulación favorece la progresión tumoral, permitiendo identificar pacientes con riesgo de recaída precoz (< 12 meses) con una sensibilidad del 80-100 % [59].

B) Relacionadas con las metástasis hepáticas

- Número elevado y tamaño de las metástasis. Traduce una carga tumoral elevada y en algunos estudios ha demostrado aumentar el riesgo de recurrencia [4,15,20,22].

El punto de corte en cuanto al número de metástasis o al tamaño de estas varía según diferentes estudios [15,57]. En el estudio de Bhogal *et al.* [21] el número de metástasis superior a 2 y el tamaño superior a 3,6 cm aumenta el riesgo de recurrencia precoz extrahepática. En el estudio de Malik *et al.* [22] el número de metástasis superior a 8, es un factor predictivo independiente de recurrencia precoz. En el estudio de Viganò *et al.* [37] el número de metástasis superior a 3 y las metástasis irresecables de inicio aumentan el riesgo de recidiva precoz. En el estudio de Lin *et al.* [54] el tamaño de metástasis mayor a 3 centímetros es un factor de riesgo de recidiva precoz, mientras que en otros estudios el punto de corte es de 5 centímetros.

En algunas series, sin embargo no se ha demostrado que el número, tamaño de las metástasis o la afectación bilateral influyan en la supervivencia o recurrencia siempre que la resección se realice con márgenes libres [5,52].

- Valor de antígeno carcinoembrionario preoperatorio. Suele estar elevado cuando la carga tumoral es alta. En varios estudios el valor superior a 200 ng/ml se asocia a peor supervivencia y mayor riesgo de recurrencia [5,37,52,57].
- Sincronicidad. Se correlaciona con el aumento del riesgo de recidiva intrahepática. En varios estudios además, las metástasis metacrónicas precoces influyen negativamente en la recaída comparadas con las metacrónicas tardías [20,21,37,57].
- La presencia de enfermedad extrahepática concomitante con las metástasis hepáticas aumenta el riesgo de recidiva (intra y extrahepática) [4,16,37,57,].

C) Relacionadas con los tratamientos

- Tratamiento sistémico perioperatorio. Su administración prolonga la supervivencia libre de enfermedad respecto a los pacientes no tratados con quimioterapia, lo cual traduce el efecto beneficioso del tratamiento [5,20,60]. En el estudio de Viganò *et al.* [37] el uso de quimioterapia *per*

se no disminuía el riesgo de recidiva precoz, pero la respuesta al tratamiento sí (en respuestas completas o parciales comparadas con enfermedad estable o progresión).

Buisman *et al.* [61] publicó en 2019 un estudio internacional multicéntrico retrospectivo no aleatorizado para evaluar el efecto de la quimioterapia perioperatoria en la recurrencia tras cirugía de metástasis de cáncer de colon en 2020 pacientes, con dos cohortes: de bajo y alto riesgo según el CRS de Fong. En el grupo de bajo riesgo la administración de quimioterapia no influyó en la recurrencia intra o extrahepática. Sin embargo, en el grupo de alto riesgo la recurrencia extrahepática fue menor en los pacientes que recibieron tratamiento sistémico (43 % vs. 55 %, $p = 0,007$) y tuvieron una supervivencia global mayor (supervivencia media de 43 meses vs. 33 meses, $p = 0,02$), sin influir en la recurrencia intrahepática.

- Afectación del margen de resección quirúrgico. Se ha correlacionado en diferentes estudios con el aumento del riesgo de recidiva intrahepática, y con peor supervivencia [5,15,20,22,37,40,57]. Las resecciones R1 parenquimatosas suponen mayor riesgo de recurrencia hepática que las R1 vasculares o las R0 [41,60].

- Respuesta a la quimioterapia. La progresión durante el tratamiento sistémico se traduce en peores cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad que aquellos que presentan una respuesta o estabilización de las metástasis [17,20,37,62].

- Ablación con radiofrecuencia o microondas. En lesiones de más de 3 cm tratadas con estas técnicas la recurrencia local es mayor que en las lesiones de menos de 3 cm (50 vs. 15-20 %) [18,46]. El uso de ablación con radiofrecuencia asociado con la resección hepática aumenta el riesgo de recurrencia comparado con la resección exclusivamente [37].

- Uso de ecografía intraoperatoria. Ha demostrado disminuir el riesgo de recidiva intrahepática en estudios como el de Viganò *et al.* [37] al mejorar el diagnóstico de todas las metástasis durante la intervención.

- Resecciones hepáticas anatómicas. Este tipo de resección permitiría resecar la metástasis junto con la enfermedad micrometastásica de las estructuras vasculares adyacentes, y disminuye el riesgo de recurrencia precoz en el estudios como el de Viganò *et al.* [37] y John *et al.* [5]. En el estudio de Margonis *et al.* [40] las resecciones anatómicas disminuyen el riesgo de recidiva en pacientes con tumores KRAS mutados, comparándolas con las resecciones limitadas.
- Transfusión de sangre perioperatoria. También supone un factor de riesgo de recidiva en algunos estudios, independientemente del grado de anemia preoperatorio y el volumen de sangre transfundido [5,37,38,63,64].

Tabla 1. Resumen de factores de riesgo de recurrencia más importantes tras la cirugía de metástasis hepáticas de origen colorrectal.

	Factores de riesgo	Autores (año) revista
Tumor primario	Estadio T	Malik (2007) EJSO [22].
	Estadio N	Spelt (2012) EJSO [57].
	Diferenciación tumoral	Adam (2012) The oncologist [4].
	Mutación KRAS	John (2013) Dig Surg [5].
	Localización	Viganò (2014) Ann Surg Oncol [37].
		Angelsen (2015) WJSurg Oncol [20].
		Bhogal (2015) WJSurg Oncol [21].
		Andreatos (2016) Surg Oncol [48].
		Mao (2017) Oncotarget [52].
		Brudvik (2017) Nature [49].
Metástasis hepáticas	Número	Lin (2018) J Cancer Res Clin Oncol [54].
	Tamaño	Malik (2007) EJSO [22].
	Bilateralidad	Adam (2011) Ann Surg [16].
	CEA preoperatorio	Adam (2012) The oncologist [4].
	Enfermedad extrahepática concomitante	Spelt (2012) EJSO [57].
		John (2013) Dig Surg [5].
		Viganò (2014) Ann Surg Oncol [37].
		Angelsen (2015) WJSurg Oncol [20].
		Bhogal (2015) WJSurg Oncol [21].
		Mao (2017) Oncotarget [52].
Tratamientos	Quimioterapia perioperatoria	Lin (2018) J Cancer Res Clin Oncol [54].
	Afectación del margen quirúrgico	Kim (2020) Asian Journal of Surgery [15].
	Respuesta a la quimioterapia	Malik (2007) EJSO [22].
	Técnicas de ablación	Spelt (2012) EJSO [57].
	Tipo de resección (limitada /anatómica)	Jiang (2013) Plos [38].
	Transfusión sanguínea	John (2013) Dig Surg [5].
		Viganò (2014) Ann Surg Oncol [37].
		Angelsen (2015) WJSurg Oncol [20].
		Beamish (2017) HPB [63].
		Margonis (2018) Ann Surg [40].
		Buisman (2020) Wold J Surg [61].
		Kim (2020) Asian Journal of Surgery [15].

1.6 MODELOS PREDICTIVOS

Un modelo predictivo es una combinación matemática de diferentes factores pronósticos, que puede ser calculado de manera individual para cada paciente y que se utiliza como una herramienta para estimar probabilidades de ocurrencia de un determinado resultado en una población bien definida [65]. Las variables utilizadas deben estar bien definidas, estandarizadas y ser reproducibles para permitir la generalización y aplicación del modelo en la práctica clínica. El uso posterior de ese modelo en la práctica clínica dependerá de una correcta validación y de su impacto real en la toma de decisiones, ya que aunque se desarrollan cuantiosos *scores*, solo una parte de ellos se aplica en la práctica diaria.

Numerosas publicaciones han estudiado variables clínicas e histopatológicas que se asocian con el pronóstico de los pacientes tras cirugía por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (supervivencia global, supervivencia por causa específica y recidiva). En muchas de ellas, además, se han desarrollado modelos o *scores* predictivos a partir de la combinación de múltiples factores, que permiten calcular la probabilidad de supervivencia o recidiva en un periodo de tiempo definido utilizando datos individuales del paciente.

Los pasos en la creación del modelo son:

- La **obtención y el tratamiento de los datos**.
- Un **análisis descriptivo** uni y multivariante para identificar los factores pronósticos más importantes relacionados con el resultado (en nuestro caso, recidiva precoz de las metástasis) y asignar un peso relativo a cada uno.
- Un **análisis estadístico** que establezca la relación entre las variables independientes (los factores pronósticos) y la variable resultado (recidiva). Los análisis más utilizados son la regresión logística y el modelo de regresión de Cox, aunque en los últimos años se están aplicando cada vez con más frecuencia la inteligencia artificial y los modelos de *machine learning* en medicina.
- Una **evaluación de la calidad** del modelo y de la capacidad predictiva (mediante el cálculo de sensibilidad, especificidad, valores predictivos

positivo y negativo, creación de curvas ROC y cálculo del área bajo la curva, y *accuracy* o exactitud).

- La **validación del modelo**, puede realizarse en el mismo grupo o en un grupo de pacientes diferente al utilizado para crear el modelo (validación interna o externa).

1.6.1 Scores predictivos de supervivencia (global y libre de enfermedad)

Nordlinger *et al.* [66] publicaron en 1996 el primer *score* a partir de los datos de 1.568 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal entre 1968 y 1990. En el análisis multivariante se obtuvieron siete factores pronósticos independientes: edad de 60 años o mayor, tumor primario con afectación de la serosa, afectación ganglionar en el tumor primario, aparición de metástasis hepáticas en los dos años siguientes a la cirugía del primario, tamaño de la metástasis igual o superior a 5 centímetros, más de 4 metástasis y margen de resección ≤ 10 milímetros. A cada variable se le asignó un punto y se definieron tres grupos de riesgo: bajo riesgo (puntuación 0-2), riesgo intermedio (puntuación 3-4) y alto riesgo (puntuación 4-7). La supervivencia global a los 2 años para cada grupo de riesgo fue del 79 %, 60 % y 43 % respectivamente.

El *score* clásico más conocido es el *Clinical Risk Score* publicado por Fong *et al.* [67] en 1999, es un modelo predictivo de supervivencia. Se desarrolló a partir de un estudio retrospectivo de una muestra de 1.001 pacientes en los que se resecaron metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, entre el año 1985 y 1998 en el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. En los pacientes del estudio no incluyeron ninguno con enfermedad extrahepática (era considerada contraindicación para la cirugía en ese momento) ni recibían tratamiento con quimioterapia previa. Utilizaba las cinco variables que resultaron significativas en su análisis multivariante para predecir la supervivencia: la afectación ganglionar del tumor primario, la presencia de más de una metástasis hepática, el tamaño de la metástasis superior a 5 cm, la cifra de CEA sérica mayor de 200 ng/ml y el intervalo entre el diagnóstico del tumor primario y la enfermedad metastásica hepática menor a 12 meses. A cada una de estas 5 variables se le asignaba un

punto, y en función de la suma de estos, se obtenía una puntuación de 0 a 5. A cada una de estas puntuaciones le correspondía un porcentaje de supervivencia a 1, 2, 3, 4, y 5 años, siendo la supervivencia a 5 años del 60 % si la puntuación era de 0, y del 14 % si la puntuación era de 5. Además de la limitación de tratarse de un *score* retrospectivo, no se podía aplicar en pacientes con metástasis sincrónicas al no conocerse la afectación ganglionar del tumor primario.

La utilidad del CRS se ha evaluado posteriormente en diferentes estudios aplicándolo a series de pacientes más actuales o añadiendo alguna nueva variable (tratamiento sistémico preoperatorio, presencia de mutación KRAS, metabolismo de las lesiones en la PET, etc.), con resultados variables, aunque en la mayoría de estudios, una puntuación de CRS de 3 o más tiene menor supervivencia global que aquellos *scores* con puntuación de 0-2 [10,63,68-72]. Algunos de estos estudios más recientes se describen a continuación:

- En 2015 Ayez *et al.* [68] utilizó el CRS para identificar qué pacientes se beneficiaban de quimioterapia neoadyuvante a la cirugía hepática. Aplicaron el CRS a 363 pacientes intervenidos en su centro y los clasificaron en grupo de bajo riesgo (puntuación de 0-2) y grupo de alto riesgo (puntuación de 3-5). Compararon la supervivencia global en pacientes con y sin quimioterapia neoadyuvante según el CRS, concluyendo que en pacientes con CRS de bajo riesgo no había diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que habían recibido tratamiento sistémico y los que no. Sin embargo, en los pacientes con CRS de alto riesgo, el tratamiento neoadyuvante sí prolongaba la supervivencia global comparado con los pacientes que no lo recibieron.
- En 2017 Beamish *et al.* [63] aplicaron el CRS a 740 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas y los dividieron en dos grupos de bajo riesgo (puntuación 0-1) y alto riesgo (puntuación 2-5), encontrando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad entre ambos grupos. En el estudio no incluyeron la quimioterapia neoadyuvante como variable ya que los datos sobre tipo de quimioterapia y número de ciclos eran muy heterogéneos y había una proporción importante de datos faltantes.

- Xu *et al.* [31] en 2017 realizaron un estudio con 189 pacientes tratados con quimioterapia previa a la cirugía hepática, y los clasificaron en 4 grupos dependiendo de la respuesta al tratamiento con quimioterapia preoperatoria (TRC) según los criterios RECIST (grupo con TRC bueno: enfermedad estable, respuesta parcial y respuesta completa; y grupo con TRC malo: progresión de enfermedad) y su combinación con el CRS (alto riesgo con puntuación de 3 o más; y bajo riesgo con puntuación de 0-2).

Los grupos fueron A1 (CRS bajo riesgo y TRC con buena respuesta), A2 (CRS bajo riesgo y TRC con mala respuesta), B1 (CRS alto riesgo y TRC con buena respuesta) y B2 (CRS alto riesgo y TRC con mala respuesta).

La supervivencia global a 5 años fue menor en pacientes con CRS de alto riesgo (25,5 % vs. 62,3 % $p < 0,001$) y en pacientes con TRC malo (20,2 % vs. 56,4 % $p < 0,001$). La supervivencia global a 5 años y la mediana de supervivencia libre de enfermedad fue mejor en pacientes del grupo A1 y peor en los del grupo B2 ($A1 > A2 > B1 > B2$) con diferencias estadísticamente significativas. Concluyeron: 1) que en los pacientes con CRS bajo y progresión a la quimioterapia (A2) no debe desestimarse la cirugía ya que con esta se consigue una supervivencia inferior al grupo A1 pero superior a los pacientes tratados exclusivamente con tratamiento sistémico, y 2) que los pacientes con CRS alto y progresión a la quimioterapia (B2) son los que menos se benefician de cirugía, por lo que proponen en estos pacientes segundas líneas de quimioterapia más eficientes con agentes biológicos y quimioterapia intraarterial.

- En 2018 Kumar *et al.* [10] publicaron un estudio sobre la aplicabilidad del CRS de Fong en una muestra de 447 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas, de los cuales 176 recibieron quimioterapia neoadyuvante antes de la cirugía hepática y 271 no la recibieron. Los pacientes fueron divididos en dos grupos de riesgo: el grupo de bajo riesgo tenía puntuaciones del CRS de 0 a 2, y el grupo de alto riesgo de 3 a 5. En el análisis multivariante, el número de metástasis, el valor de CEA preoperatorio, el tamaño de la metástasis mayor a 5 centímetros y la afectación ganglionar del tumor primario no fueron factores de riesgo independientes de supervivencia. En

el grupo de pacientes sin tratamiento neoadyuvante, la supervivencia global en el grupo de bajo riesgo fue mayor que en el de alto riesgo, con una diferencia estadísticamente significativa (34 meses vs. 30 meses con *hazard ratio* de 0,6 (intervalo de confianza del 95 % 0,38-0,93 $p < 0,05$). Sin embargo, en el grupo de pacientes con tratamiento neoadyuvante, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global, con lo que los autores concluyen que en caso de tratamiento sistémico perioperatorio el CRS de Fong no es aplicable.

- En 2019 Brudvik *et al.* [49] modificaron el CRS añadiendo como variable la presencia de mutación KRAS y lo aplicaron en una muestra de 564 pacientes, resultando la variable “mutación KRAS” un factor de mal pronóstico en el análisis multivariante, junto con la afectación ganglionar del tumor primario, y el tamaño de la metástasis mayor superior a 5 centímetros. Utilizaron estas tres variables (dos del CRS clásico y una nueva) para crear un “CRS modificado”, asignando a cada una de ellas, 1 punto. Este *score* resultó más útil que el clásico en la predicción de supervivencia en esa muestra de pacientes, y se demostraron diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad en cada una de las cuatro categorías (puntuación 0, 1, 2 y 3).

- Derijckere *et al.* [56] en 2019 publicaron el “*Metabolic Clinical Risk Score*” (m-CRS) desarrollado en una muestra de 53 pacientes con un seguimiento medio de 58 meses. Compararon los pacientes con recurrencia precoz (definida como la ocurrida antes del año de la cirugía) con los pacientes con supervivencia libre de enfermedad prolongada (mayor de 5 años tras la cirugía hepática). Aplicaron las 5 variables del CRS de Fong a esos pacientes y propusieron un *score* modificado añadiendo la variable “ratio SUVmax/SUVmean” en la metástasis hepática con mayor metabolismo en la PET. Al aplicar el m-CRS y clasificar los pacientes en grupo de bajo riesgo ($score \leq 2$) y alto riesgo ($score > 2$), resultaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con recidiva precoz y supervivencia prolongada. No realizaron validación interna ni externa del *score*.

- Dupré *et al.* [73] desarrollaron en 2019 el *Liverpool score*, un modelo predictivo de supervivencia global desarrollado en una muestra de 364 pacientes y validado externamente (en hospitales de Hong Kong y Lyon en 219 pacientes). Creó un *score* preoperatorio utilizando las variables: número y tamaño de la metástasis, la localización del tumor primario (colon izquierdo o derecho), la afectación ganglionar del tumor primario, el ASA del paciente y la razón neutrófilos/linfocitos (integrando en el *score* la respuesta inflamatoria sistémica asociada a las neoplasias). Crearon también un *score* posoperatorio añadiendo a las anteriores 6 variables la afectación del margen de resección quirúrgico. Los pacientes se clasificaron en grupos de bajo y alto riesgo, con diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los grupos de estudio y los de validación.

1.6.2. Scores predictivos de recurrencia

Respecto a los modelos predictivos de recurrencia precoz o tardía tras la cirugía de metástasis hepáticas, se han publicado varios estudios. Describimos algunos de ellos a continuación.

- Ueno *et al.* [74] diseñaron en el año 2000 un estudio en 85 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (sincrónicas o metacrónicas) y desarrollaron un *score* predictivo de recurrencia precoz (a los 6 meses tras la cirugía hepática) preoperatorio utilizando tres variables pronósticas según el análisis de regresión de Cox: agresividad del tumor primario (*tumor budding* y/o afectación ganglionar), diagnóstico de metástasis hepáticas antes del primer año tras la resección del tumor primario y número de metástasis de tres o más. Al 43 % de los pacientes se le administró quimioterapia adyuvante. El 23,5 % de los pacientes tuvo una recurrencia precoz y la supervivencia de estos a los 3 años fue 0 %. Según el número de variables presentes, se crearon tres grupos de pacientes: A (presencia de ninguna o una sola variable); B (presencia de dos variables), y C (presencia de tres variables). El porcentaje de recurrencia precoz fue del 7 %, 30 % y 44 % en los grupos A, B y C respectivamente.

- En 2007 Zakaria *et al.* [75] desarrollaron un *score* tras el análisis de 622 pacientes intervenidos en la Clínica Mayo de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, para establecer el riesgo de recurrencia a 5 años y supervivencia global y libre de enfermedad. Las variables pronósticas obtenidas en el análisis multivariante fueron: tamaño de la metástasis de 8 o más centímetros, transfusión de sangre perioperatoria, afectación ganglionar del ligamento hepatoduodenal y diagnóstico de metástasis en los siguientes 30 meses tras el diagnóstico del tumor primario. Los pacientes se clasificaron en grupo 1 (sin factores de riesgo), 2 (algún factor de riesgo distinto de la afectación ganglionar del ligamento hepatoduodenal) y 3 (con afectación ganglionar del ligamento hepatoduodenal asociado o no a otro factor de riesgo). La recurrencia a 5 años en estos tres grupos fue del 46 %, 67 % y 95 % respectivamente. La transfusión de sangre perioperatoria y la afectación ganglionar del ligamento hepatoduodenal fueron los dos factores más importantes a la hora de predecir la recurrencia. La capacidad predictiva del modelo se evaluó calculando la probabilidad de concordancia.
- En 2012 Beppu *et al.* [76] publicaron un *score* de supervivencia libre de enfermedad y recaída utilizando exclusivamente datos preoperatorios de 727 pacientes intervenidos en 11 centros de Japón. Los factores de riesgo independientes que se asociaron a la recurrencia fueron la sincronidad de las metástasis, la afectación ganglionar del tumor primario, el número de metástasis, el diámetro de la metástasis mayor igual o mayor de 5 cm, la presencia de enfermedad extrahepática concomitante y la cifra de CA 19.9 superior a 100 U/ml. Cada parámetro del *score* tiene una puntuación que varía entre 0 y 9, y el sumatorio de estas varía entre 0 y 25 puntos, considerando a los pacientes con *score* de 0-5 puntos, de bajo riesgo de recurrencia (con supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 36-54 %) y a aquellos con puntuación de 10 o superior, grupo de alto riesgo (con media de supervivencia libre de enfermedad de 1 año o menos y supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 0-19 %). En 2019 Higuchi *et al.* [77] evaluaron el impacto del *score* de Beppu *et al.* en 43 pacientes intervenidos de metástasis hepáticas que recibieron quimioterapia y/o agentes

biológicos de manera perioperatoria (en el estudio inicial de Beppu *et al.* solo el 12 % de los pacientes incluidos recibieron tratamiento sistémico). Se aplicó el *score* en estos pacientes dividiéndolos en grupo de bajo y alto riesgo, con diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recurrencia (*hazard ratio* 1 vs. 4,8, $p = 0,012$) y supervivencia libre de enfermedad a 1, 2 y 3 años entre ambos grupos (66 % vs. 23,5 %; 48,6 % vs. 11,8 % y 38,9 % vs 0 % respectivamente, $p = 0,001$).

- Mao *et al.* [52] realizaron en 2017 un estudio en 255 pacientes, en el que se definió la recidiva precoz como aquella sucedida a los 6 meses tras la cirugía hepática. La recurrencia se diagnosticó en el 65 % de los pacientes y fue con más frecuencia intrahepática en los casos de recaída precoz comparada con la tardía (65,5 % vs. 48,1 %). La supervivencia fue peor en el grupo de recidiva precoz (11,8 % a los 5 años vs. 54,3 % en el grupo de no recidiva precoz).

Los factores predictivos de recidiva precoz en el análisis multivariante fueron: CEA mayor a 30 ng/ml, invasión vasculo-linfática del primario, número de metástasis igual o mayor a 4, resección R1, y metástasis irresecables de inicio.

Se creó un *score* posoperatorio asignando un punto a cada uno de esos factores (puntuación de 0 a 5). Consideraron grupo de riesgo bajo-moderado si la puntuación fue 0-2, y grupo de riesgo alto con puntuación 3-5. No hubo diferencias en la supervivencia entre ambos grupos. En los pacientes con recidiva que se sometieron a un rescate quirúrgico, la supervivencia fue mayor en el grupo de riesgo bajo-moderado que en el de alto riesgo (33,4 vs. 20,2 meses).

- En 2020 Kim *et al.* [15] publicaron un *score* predictivo de recurrencia desarrollado a partir de una muestra de 295 pacientes, con una recidiva del 58,6 % tras la cirugía hepática. Las variables predictivas de recurrencia fueron: sincronidad, marcador CA 19.9 elevado, más de 5 metástasis hepáticas, tamaño de la metástasis superior a 5 centímetros, margen de resección afecto, razón neutrófilos-linfocitos superior a 2 e índice

pronóstico nutricional superior a 50. A cada variable se asignó una puntuación de 1 o 2 según su cociente de riesgo, y se clasificó a los pacientes en bajo riesgo de recurrencia (0-4 puntos) y alto riesgo (5-12 puntos), con diferencias estadísticamente significativas en la recurrencia, supervivencia global y libre de enfermedad en ambos grupos. El área bajo la curva (AUC) obtenida en este modelo fue de 0,824.

- Paredes *et al.* [78] publicaron en 2020 un modelo predictivo utilizando la metodología de *machine learning*, diseñado a partir de 1.406 pacientes de cinco centros internacionales, intervenidos de metástasis hepáticas y con una recurrencia de la enfermedad del 59,9 %. El modelo se desarrolló en una cohorte de diseño, y se validó en otra cohorte de validación y permite predecir la recurrencia a 1, 3 y 5 años tras la resección hepática. Consta de diez variables (edad, sexo, localización del tumor primario, estadio T, tratamiento con quimioterapia, afectación ganglionar, número de metástasis, tamaño de la metástasis mayor, cifra de CEA y estatus del gen KRAS) y se ha creado una calculadora *on line* para el cálculo del riesgo de recurrencia con las diez variables y la opción de ajustar el modelo según el estatus KRAS del paciente sea conocido o no. Compararon la capacidad de predicción del nuevo modelo con el CRS de Fong *et al.* [67] y el CRS modificado de Brudvik *et al.* [49] observando una mejor capacidad predictiva de recurrencia al año con el nuevo modelo creado: AUC modelo de Fong 0,572 vs. AUC modelo Brudvik 0,525 vs. AUC modelo Paredes 0,693 (en el modelo con estatus de KRAS conocido).

En la Tabla 2 se describen resumidas las características de algunos de los *scores* predictivos de supervivencia y recurrencia tras cirugía de metástasis hepáticas, publicados más recientemente.

Tabla 2. Modelos predictivos de supervivencia y recidiva publicados en los últimos años.

Autor	Año	n	Seguimiento	Objetivos	Variables del modelo	AUC
			medio (meses)		predictivo	
Beamish <i>et al.</i> [63]	2017	740	43	SG/SLE	<i>Clinical Risk Score</i> de Fong	NC
Xu <i>et al.</i> [31]	2017	189	46	SG/SLE	<i>Clinical Risk Score</i> de Fong Criterios RECIST	NC
Mao <i>et al.</i> [52]	2017	255	28,6	SG/REC	CEA Invasión vasculo-linfática del tumor primario Número de metástasis Resección R1 Metástasis irresecables de inicio	NC
Kumar <i>et al.</i> [10]	2018	176	NC	SG	<i>Clinical Risk Score</i> de Fong Tratamiento con quimioterapia	NC
Brudvik <i>et al.</i> [49]	2019	564	NC	SG/SLE	Mutación KRAS Tamaño de la metástasis Afectación ganglionar del tumor primario	NC
Derijckere <i>et al.</i> [56]	2019	53	58	REC	<i>Clinical Risk Score</i> de Fong Metabolismo en PET de la metástasis hepática con mayor metabolismo	0,713
Dupré <i>et al.</i> [73]	2019	364	NC	SG	Número de metástasis Tamaño de la metástasis mayor Resección R1 Localización del tumor primario Afectación ganglionar del tumor primario ASA Razón neutrófilos-linfocitos	NC

Autor	Año	n	Seguimiento medio (meses)	Objetivos	Variables del modelo predictivo	AUC
Paredes <i>et al.</i> [78]	2020	140 6	26,9	REC	Edad Sexo Localización del tumor primario Estadio T Quimioterapia perioperatoria Afectación ganglionar Número de metástasis Tamaño de la metástasis mayor CEA Estatus de KRAS	0,642
Kim <i>et al.</i> [15]	2020	295	63,2	REC/SG/ SLE	Sincronicidad CA 19.9 Número de metástasis Tamaño de la metástasis mayor Resección R1 Ratio neutrófilos-linfocitos Índice pronóstico nutricional	0,824

AUC: área bajo la curva; SG: supervivencia global; SLE: supervivencia libre de enfermedad; NC: no consta; REC: recurrencia.

1.7 INTELIGENCIA ARTIFICIAL Y *MACHINE LEARNING* EN MEDICINA

La inteligencia artificial es una rama de las ciencias de computación que diseña herramientas informáticas que simulan procesos de inteligencia humana como el aprendizaje y el razonamiento [79].

El *machine learning* o aprendizaje automático es un subcampo de la inteligencia artificial que se basa en modelos matemáticos que intentan emular la capacidad del cerebro humano de procesar información externa tras exponerse a diferentes situaciones clínicas y elaborar respuestas en base a sus experiencias previas. Este método permite a la computadora analizar un conjunto de datos de entrenamiento (grupo entrenamiento), del que adquiere conocimientos propios, extrae características y realiza un aprendizaje para posteriormente desarrollar algoritmos con un determinado fin, que evalúa en otro conjunto de datos (grupo test) y selecciona aquel con mayor precisión [80].

Esta unión entre el análisis estadístico y la ciencia computacional permite crear modelos estadísticos a partir de miles o millones de datos, que son capaces de predecir comportamientos futuros [81].

En los últimos 10 años se han publicado numerosos estudios en el ámbito médico utilizando esta metodología: en pruebas diagnósticas, con fines pronósticos a partir de datos clínicos, y en la predicción de resultados tras tratamientos farmacológicos y quirúrgicos. En el ámbito de la cirugía general y digestiva se han desarrollado múltiples algoritmos, algunos ejemplos son:

- En trasplante de órganos para la asignación de un órgano a un determinado receptor, predicción de supervivencia del injerto o predicción de mortalidad del receptor [82-84].
- En cirugía de neoplasias digestivas, para la predicción de recidiva, mortalidad posoperatoria y supervivencia global [78,85].
- En enfermedad inflamatoria intestinal para la predicción del riesgo de complicaciones posoperatorias en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, y predicción de resección intestinal temprana tras el diagnóstico de la enfermedad [86,87].

Estos modelos generaron cierto rechazo inicialmente por su complejidad y la dificultad de entendimiento clínico, pero tienen una clara ventaja teórica frente a los modelos predictivos de regresión logística utilizados habitualmente. Los modelos de regresión logística tradicionales realizan predicciones en base a menos variables (mientras que las variables que participan en una decisión clínica son múltiples) y, además, asumen la independencia de estas (cuando en medicina existen muchas variables dependientes y con relaciones no lineales entre diferentes parámetros que sí tienen en cuenta los modelos de *machine learning*).

Los subtipos de aprendizaje automático más usados en medicina son el aprendizaje supervisado y el no supervisado. En cada uno de estos se utilizan diferentes algoritmos (en la tabla 3 se recogen algunos de ellos).

El aprendizaje supervisado tiene el objetivo de crear una función a partir de los datos de entrenamiento para predecir un evento futuro o un resultado (como la interpretación de una imagen radiológica, una prueba médica como un electrocardiograma, etc.) o estimar un riesgo (de mortalidad, supervivencia, recidiva, etc.).

En el aprendizaje no supervisado no hay eventos o resultados que predecir, sino que se pretende encontrar patrones o agrupaciones en los datos no conocidos previamente (por ejemplo, patrones celulares en una biopsia que sugieran un mecanismo patogénico desconocido hasta entonces) [81].

Tabla 3. Tipos de algoritmos en *machine learning*.

Tipo de aprendizaje	Algoritmos utilizados
Supervisado	- <i>Random Forest</i> (árboles de decisión) - Naïve Bayes - Regresión logística - <i>Support Vector Machine</i> (SVM) - <i>Ordinary least squares regression</i> - <i>Extreme Gradient Boosting</i> (XGBoost) - <i>Neural networks</i> (redes neuronales artificiales) - <i>Bayesian networks</i>
No supervisado	- PCA (<i>principal component analysis</i>) - SVD (<i>singular value decomposition</i>)
- <i>K-means</i>	- Algoritmos <i>clustering</i> - <i>Gaussian mixture</i> - <i>Neural networks</i> (redes neuronales artificiales)

Los tres algoritmos de *machine learning* utilizados en el modelo predictivo final de este estudio son:

- *Random Forest*: se trata de un modelo formado por un conjunto de árboles de decisión, cada uno entrenado con una muestra diferente de datos con una misma finalidad, de manera que ningún árbol ve todos los datos de entrenamiento. Cada árbol de decisión se trata de un esquema de múltiples bifurcaciones anidadas que predice valores de respuesta mediante el aprendizaje de reglas derivadas de las variables. Para obtener una predicción final para una observación en particular, se combinan las predicciones individuales de todos los árboles del modelo (Figura 1).
- *Support Vector Machine* o máquinas de vectores de soporte: es un algoritmo que etiqueta en clases un conjunto de datos de entrenamiento separándolos como puntos de una muestra en el espacio mediante un hiperplano de separación (que en la figura se

representa en dos dimensiones, pero realmente es multidimensional o un conjunto de hiperplanos) que tenga la máxima distancia con los puntos que están más cerca de él (y que forman los vectores de soporte). Cuando los nuevos datos se añaden al modelo, en función del espacio al que pertenezcan, se clasifican de una u otra manera. En los casos en que no pueda encontrarse un hiperplano que separe las dos clases, se modifica el hiperparámetro kernel, que consiste en crear una nueva dimensión que permita encontrar un hiperplano que separe las clases (Figura 2).

- Naïve Bayes: modelo fundamentado en el teorema de Bayes que expresa la probabilidad condicional de un evento aleatorio X dado Y . El modelo asume que cada variable predictora es independiente entre sí y no está relacionada con otras variables o características (por ello se denomina Naïve o inocente). Constituyen una forma simple y fácil de crear modelos predictivos.

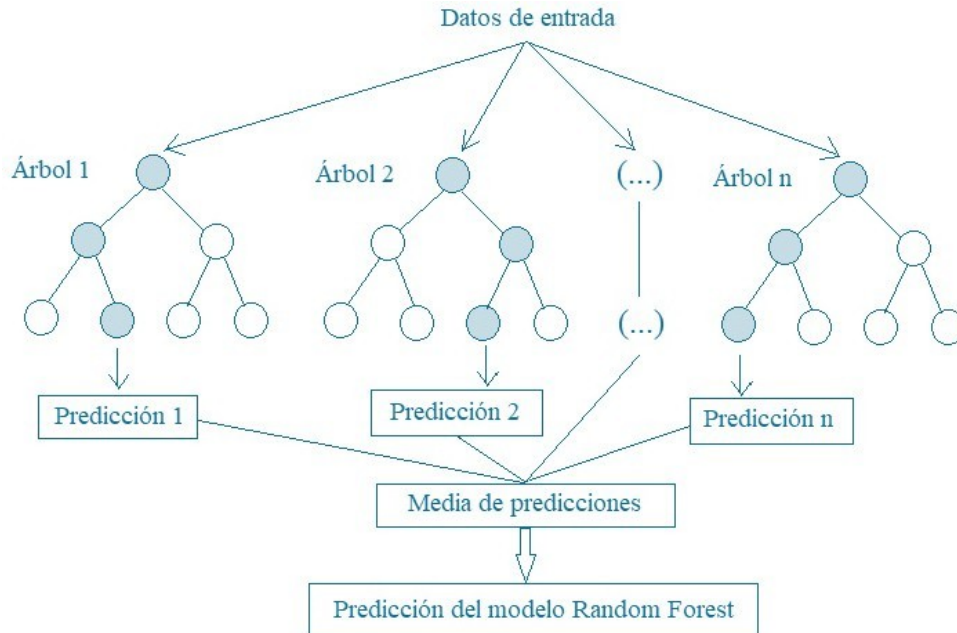


Figura 1. Esquema del algoritmo *Random Forest*.

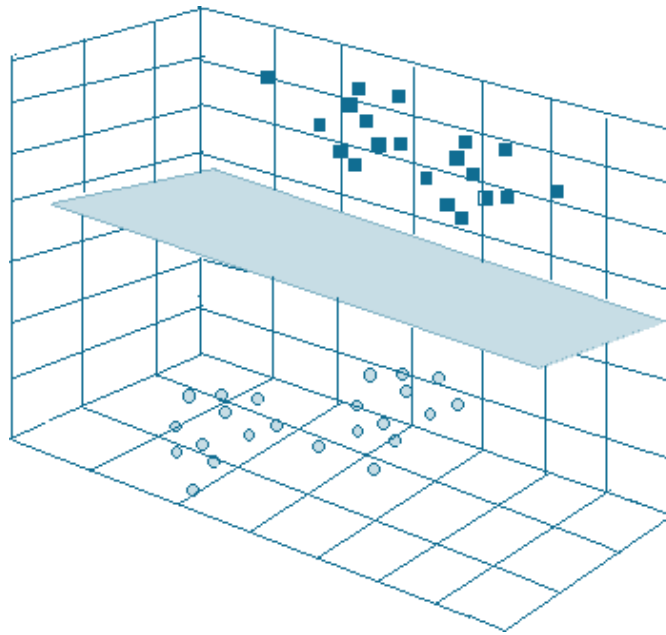


Figura 2. Esquema del algoritmo *Support Vector Machine*. Hiperplano representado como plano gris.

Las ventajas de los modelos de *machine learning* en la creación de modelos predictivos en el ámbito médico son:

- El uso de los datos faltantes: el tratamiento previo de los datos permite no tener que descartar variables por este motivo, y por tanto evita la pérdida de información.
- La capacidad de tolerar datos erróneos o estimados: la posibilidad de establecer múltiples conexiones entre los datos, permite tolerar patrones con ruido, incompletos o erróneos sin que el rendimiento empeore de manera significativa.
- El dinamismo del sistema: los modelos tras el aprendizaje pueden autoajustar sus parámetros y mejorar de manera autónoma para adaptarse a los nuevos datos que se les proporciona.
- El buen rendimiento en términos de precisión y capacidad de generalización.

- La capacidad de trabajar con una gran cantidad de datos: en cada decisión clínica participan cientos de variables. La computadora incorpora nuevos datos más rápidamente que el cerebro humano, lo que le permite adquirir más experiencia y obtener mejor rendimiento. De hecho, una de las limitaciones del uso de estos modelos predictivos en medicina es que la mayoría de estudios incluyen un número de datos pequeño (habitualmente menos de 1000 pacientes).
- Permiten establecer relaciones no lineales y ocultas (multidimensionales) entre variables que se asemejen más a la complejidad de la toma de decisiones clínicas. Las variables de estos modelos son complejas y están interconectadas.

Para que los modelos predictivos de *machine learning* sean útiles a la hora de dar información médica diagnóstica o pronóstica deben tener las siguientes características [88]:

- Buen rendimiento. El modelo debe ser capaz de extraer la suficiente cantidad de información de los datos existentes, y conseguir una buena exactitud diagnóstica o pronóstica.
- Adecuada reproducibilidad en otros grupos de pacientes en circunstancias similares.
- Transparencia para que los médicos sean capaces de analizar y entender el conocimiento que se genera.
- Capacidad de reducir el número de pruebas o datos necesarios para un diagnóstico o estimación.
- Capacidad de tratar con los datos perdidos de los pacientes.

1.8 ESTADO ACTUAL DEL TEMA

Hoy en día en la mayoría de centros hospitalarios la indicación quirúrgica en pacientes con metástasis de cáncer colorrectal se sienta en los comités multidisciplinares. En estos se valoran los múltiples factores pronósticos de la enfermedad neoplásica, muchos de los cuales constituyen también factores de riesgo de recidiva precoz tras la cirugía, para decidir la mejor estrategia terapéutica. Como se describió en la tabla 1, los factores de riesgo más usados en la toma de decisiones son el estadio TNM del tumor primario, la presencia de mutaciones en el gen RAS, la localización del tumor primario y el subtipo molecular; el número, tamaño y localización de las metástasis, y la presencia de enfermedad neoplásica extrahepática concomitante.

El uso de modelos predictivos en estos comités no está muy extendido; por una parte existen múltiples *scores* publicados en los que solo se utiliza un número limitado de variables sin tener en cuenta otras que sí podrían considerarse importantes en el pronóstico del paciente. De esos modelos, la mayoría se utilizan para calcular supervivencia global, siendo menos los que permiten calcular el riesgo de recaída precoz. Por otra parte, muchos de los *scores* se crearon hace décadas y en base a estudios con criterios de exclusión como la administración de quimioterapia preoperatoria o el uso de técnicas de ablación junto con la resección, por lo que no podrían aplicarse en una gran parte de los casos ya que son tratamientos que actualmente se utilizan con frecuencia. La mayoría de modelos se desarrollaron en centros extranjeros, sin estudios de validez externa que apoyen su uso en los pacientes de nuestro entorno.

La recurrencia precoz tras la cirugía de metástasis de origen colorrectal tiene un impacto negativo en la supervivencia: la tasa de supervivencia a 5 años es del 11,8-26,9 % en recidivas precoces comparada con 49,4-54,3 % en las tardías [21,22,37,52,54,55]. Además, esta cirugía hepática se asocia con un porcentaje nada despreciable de complicaciones (entre 20-40 %) y de mortalidad (1-2 %) [10,20,63]. Por ello, es importante valorar el riesgo (de recaída precoz y de complicaciones) frente al beneficio (en supervivencia libre de enfermedad y global) de la cirugía en cada paciente, puesto que una intervención con recaída precoz se convierte en un tratamiento fútil en el que se han invertido recursos

materiales, humanos y tiempo, sin que se obtenga ningún beneficio oncológico para el paciente.

Consideramos útil el desarrollo de un modelo predictivo de recidiva precoz con variables actualizadas, que nos permita conocer antes de la intervención quirúrgica el riesgo de recurrencia de cada paciente y nos ayude en la toma de decisiones terapéuticas en base a unos criterios sólidos para conseguir el máximo beneficio para el paciente y que permita también optimizar los recursos médicos en nuestro entorno.

Los puntos fuertes de este estudio son el uso de variables actualizadas, la exploración de variables no evaluadas hasta ahora (como el intervalo de tiempo entre cirugías del tumor primario y las metástasis hepáticas, o entre el fin de la quimioterapia neoadyuvante y la resección hepática) y la creación de un modelo a partir de una metodología diferente a la que se usa habitualmente en el ámbito médico, pero que es cada vez más frecuente y abre nuevos horizontes en el análisis de datos: la inteligencia artificial.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La combinación de variables preoperatorias del paciente, el tumor primario, las metástasis hepáticas y el tratamiento sistémico, permite predecir la recidiva precoz de la enfermedad neoplásica (hepática y/o extrahepática) tras la resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

El **objetivo principal** del estudio es:

Determinar los factores de riesgo de recidiva precoz (hepática y/o extrahepática) tras la resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y desarrollar un modelo predictivo con *machine learning* que permita conocer la probabilidad de recidiva precoz de las metástasis tras la cirugía, usando variables que conocemos preoperatoriamente, relacionadas con el paciente, el tumor primario, las metástasis hepáticas y los tratamientos recibidos.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Realizar un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de origen colorrectal en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Universitario La Fe durante el periodo del estudio.
2. Validar internamente el modelo predictivo.
3. Comparar la capacidad predictiva del modelo de *machine learning* con el de regresión logística.

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional retrospectivo y descriptivo, realizado en una muestra de pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, que han llevado un seguimiento posterior en consultas externas durante al menos un año tras la resección quirúrgica de las metástasis hepáticas, con el objetivo de establecer los factores de riesgo de recidiva precoz de la enfermedad neoplásica (antes del año tras la cirugía) y desarrollar un modelo predictivo de recidiva precoz, utilizando únicamente variables preoperatorias.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital La Fe de Valencia (Código: EMM-QUI-2019-01).

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, intervenidos quirúrgicamente con intención curativa y que, en caso de tener enfermedad extrahepática, esta haya sido tratada (antes o después de la cirugía de las metástasis hepáticas) y los pacientes hayan quedado libres de enfermedad.

El estudio se desarrolló en el Hospital Universitario La Fe entre enero de 2005 y mayo de 2018.

Criterios de exclusión

1. Pacientes en los que las metástasis hepáticas se han tratado exclusivamente con radiofrecuencia quirúrgica (sin resección).
2. Pacientes con persistencia de enfermedad hepática por resección incompleta de las metástasis (resección R2).
3. Pacientes en los que tras la cirugía hepática hay persistencia de enfermedad metastásica extrahepática (porque no ha sido tratada de manera curativa o no ha respondido al tratamiento).
4. Pacientes en los que tras la resección hepática la anatomía patológica de la pieza quirúrgica informa de otro tumor distinto a metástasis de cáncer colorrectal.
5. Pacientes perdidos, en los que se desconoce su estado (vivo con enfermedad, vivo sin enfermedad, o muerto) al año de la cirugía.
6. Pacientes con mortalidad posoperatoria (se define como la mortalidad acontecida en los primeros 90 días tras la cirugía y no relacionada con la recaída precoz de la enfermedad).
7. Pacientes fallecidos por una causa no relacionada con el cáncer colorrectal y que no hayan completado el año de seguimiento.

4.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población del estudio incluye 615 registros de pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con intención curativa en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre enero de 2005 y mayo de 2018, que cumplieron los criterios de inclusión del estudio (figura 3).

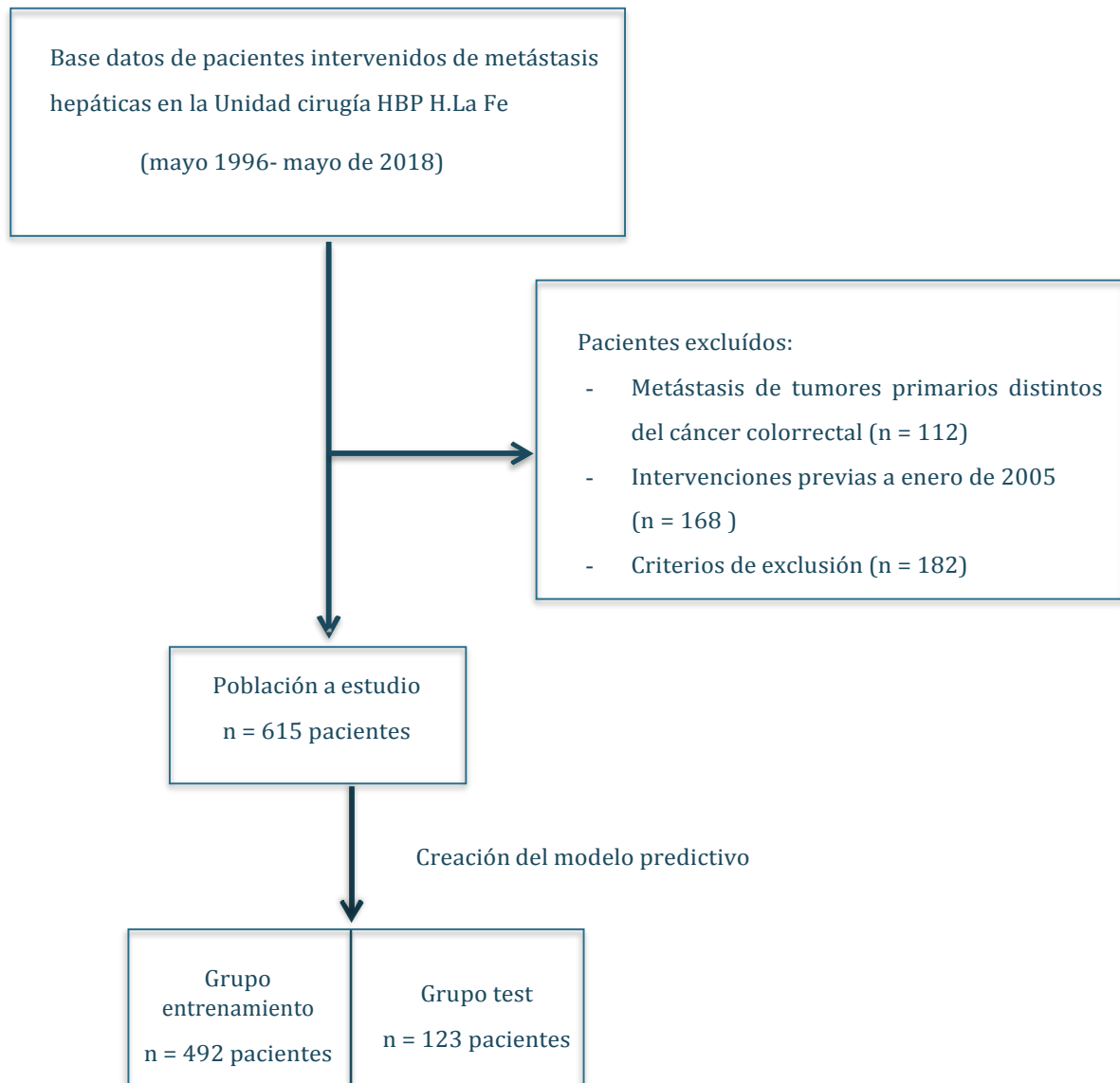


Figura 3. Diagrama de flujo del estudio.

Consideramos como “cirugía con intención curativa”, aquella realizada en uno o dos tiempos quirúrgicos, en la que se hayan tratado todas las metástasis hepáticas, ya sea con resección de todas ellas (con margen quirúrgico R0/R1), o con resección combinada con ablación completa con radiofrecuencia o microondas.

Los pacientes con enfermedad metastásica extrahepática sincrónica que se incluyeron en el estudio fueron aquellos cuya afectación extrahepática (incluyendo el tumor primario) se trató con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia, antes o después de la resección de las metástasis hepáticas, de manera que quedaron libres de enfermedad (por resección completa o por respuesta completa a la quimioterapia o radioterapia).

No incluimos en el estudio a los pacientes intervenidos antes de 2005 porque establecimos en esa fecha un punto de corte en que hubo un cambio en el manejo quirúrgico y oncológico de los pacientes respecto a los años previos por el uso de nuevos fármacos quimioterápicos (agentes biológicos), la ampliación de indicaciones de cirugía, el mejor conocimiento de la enfermedad en cuanto a factores pronósticos y la ampliación en los criterios de resecabilidad de las metástasis.

La variable resultada es la recidiva precoz, definida como la recurrencia de la enfermedad neoplásica (hepática y/o extrahepática) ocurrida en cualquier momento durante el primer año tras la cirugía hepática. Se excluyeron por tanto del análisis: aquellos pacientes en los que se desconocía su estado al año de la cirugía, los pacientes fallecidos en el posoperatorio (considerando 90 días tras la cirugía), y los pacientes fallecidos por una causa no relacionada con el cáncer colorrectal que no hubiesen completado el año de seguimiento. También excluimos los pacientes que no quedaron libres de enfermedad tras la cirugía (por persistencia de la enfermedad hepática por resección R2 y/o persistencia de la enfermedad extrahepática pese a su tratamiento).

Para la obtención de los datos, se dispuso de una base de datos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe, de 1.077 pacientes operados de metástasis hepáticas de diferentes tumores primarios

en dicha unidad desde el año 1996. La base se creó con el programa Microsoft Access para Windows y se mantiene prospectivamente.

Cada entrada de la base corresponde a un paciente y una intervención quirúrgica de metástasis hepáticas, y se identifica con un NIP (número de identificación del paciente). De esta manera existen pacientes que se han intervenido en más de una ocasión de metástasis, y cada uno de estos procesos diagnóstico-terapéuticos corresponde a una entrada independiente en la base con un NIP propio, y en la variable “número de intervención de metástasis hepáticas para el paciente” se identifica el número de cirugía para ese paciente (la primera, segunda, tercera o cuarta intervención). Decidimos incluir esta variable en el estudio, a pesar de que en los *scores* de recidiva publicados hasta ahora se excluyen a los pacientes con más de una cirugía hepática por metástasis.

Partiendo de la base de datos inicial se importaron los datos a una hoja Excel de Windows, en primer lugar, se excluyeron del estudio 112 pacientes operados de metástasis hepáticas de tumor primario desconocido, o de otros cánceres diferentes al colorrectal (cáncer de mama, ovario, endometrio, vejiga, testículo, próstata, tiroides, riñón, suprarrenal, gástrico, pulmón, melanoma, tumores neuroendocrinos, tumores del estroma gastrointestinal y sarcomas).

Acotamos la población de estudio a los pacientes operados entre enero de 2005 (por el motivo explicado previamente) y mayo de 2018, por lo que excluimos 168 pacientes intervenidos antes de esa fecha. También eliminamos de la base los 182 pacientes que no cumplían los criterios de inclusión o que cumplían alguno de los otros criterios de exclusión (apartado 4.2):

- Pacientes tratados con radiofrecuencia intraoperatoria, sin resección: n = 3.
- Pacientes con persistencia de la enfermedad hepática (metástasis irresecables) o resección hepática R2 (no se completa la cirugía en dos tiempos por progresión de la enfermedad neoplásica): n = 86.
- Pacientes en los que tras la cirugía hepática hay persistencia de enfermedad metastásica extrahepática (porque no ha sido tratada de manera curativa o no ha respondido al tratamiento, o por tumor primario no resecado por progresión de la enfermedad neoplásica): n = 43.

- Pacientes con mortalidad posoperatoria (mortalidad acontecida en los primeros 90 días tras la cirugía y no relacionada con la recaída precoz de la enfermedad); n = 13.
- Pacientes fallecidos por una causa no relacionada con el cáncer colorrectal y que no han completado el año de seguimiento: n = 10.
- Pacientes perdidos, en los que se desconoce su estatus al año de la cirugía: n = 27.

Tras excluir estos casos, finalmente la población a estudio consta de 615 pacientes. Para la creación del modelo predictivo con *machine learning* se realizó una división aleatoria en grupo de entrenamiento correspondiente al 80 % (492 pacientes) y grupo test correspondiente al 20 % (123 pacientes).

La base se cerró en mayo de 2019, cuando el último paciente incluido cumplió un año de seguimiento. El seguimiento que se recoge en la base de datos es el tiempo transcurrido desde la cirugía hepática hasta que tiene lugar la recidiva, o en los pacientes sin recidiva, hasta la última revisión en consultas externas. Los pacientes con varias resecciones hepáticas por metástasis tienen varios episodios clínicos diferentes, y cada uno de estos, su seguimiento (no se ha recogido el seguimiento global de cada paciente).

Los datos del seguimiento de los episodios clínicos fueron:

- Media: 44 meses.
- Mediana: 33 meses.
- Rango intercuartílico (RIC): 18-63 meses.
- Valor mínimo: 2 meses.
- Valor máximo: 154 meses.

El número de pacientes intervenidos de metástasis de cáncer colorrectal varió en las últimas dos décadas entre 36-68 pacientes/año (figura 4).

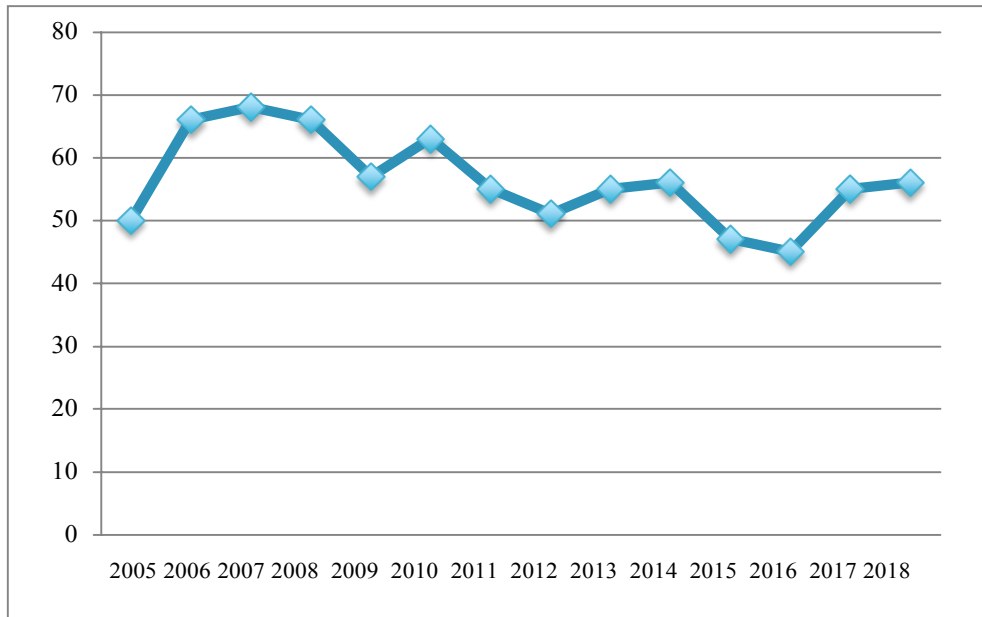


Figura 4. Número de intervenciones por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal realizadas en la Unidad de cirugía hepatobiliopancreática y trasplante del Hospital Universitario La Fe desde 2005 hasta 2018.

4.4 VARIABLES DEL ESTUDIO

En la base de datos se han recogido un total de 145 variables relacionadas con el paciente, el tumor primario, las metástasis hepáticas, el tratamiento con quimioterapia y la intervención quirúrgica, las más relevantes para este estudio se detallan en la tabla 4.

Tabla 4. Variables más relevantes de la base de datos.

Categoría	Variable
Paciente y recidiva	- Edad - Sexo - Patología previa - Neoplasias previas - Número de intervención de metástasis hepáticas para el paciente - Fecha última revisión - Estatus del paciente en última revisión - Tiempo seguimiento - Tipo de recidiva (hepática/extrahepática/hepática + extrahepática) - Fecha de recidiva - Supervivencia libre de enfermedad - Recidiva precoz - Lugar de recidiva extrahepática - Tratamiento de la recidiva hepática - Tratamiento de la recidiva extrahepática
Tumor primario	- Localización - Mutación KRAS - Tratamiento con quimioterapia/radioterapia neoadyuvante - Técnica quirúrgica - Abordaje inverso - Resección laparoscópica - Tipo resección - Fecha intervención - Grado de diferenciación - Estadío T - Estadío N - Número de ganglios aislados. - Número de ganglios con afectación neoplásica - Estadío M - Estadío TNM - Intervalo entre diagnóstico del tumor primario y metástasis - Tratamiento con quimioterapia/radioterapia adyuvante - Tipo de quimioterapia adyuvante

Categoría	Variable
Metástasis hepáticas	- Fecha diagnóstico - CEA prequimioterapia - CEA preoperatorio - CA 19.9 al diagnóstico de las metástasis - Localización de las metástasis en la ecografía - Número de metástasis en la ecografía - Tamaño de la metástasis mayor en la ecografía - Localización de las metástasis en la TC - Número de metástasis en la TC - Tamaño de la metástasis mayor en la TC - Localización de las metástasis en la RM - Número de metástasis en la RM - Tamaño de la metástasis mayor en la RM - Número nódulos máximo en pruebas de imagen - Tamaño del nódulo mayor en las pruebas de imagen - Realización de PET - Número de nódulos en la PET - Realización de biopsia hepática - Enfermedad neoplásica extrahepática concomitante - Tratamiento de enfermedad extrahepática concomitante - Realización de volumetría hepática - Embolización portal percutánea - Valores de laboratorio antes de la cirugía: - Hematocrito - Proteínas totales - Albúmina - Bilirrubina total - GOT (transaminasa glutámico oxalacética) - GPT (transaminasa glutámico pirúvica) - GGT (gamma-glutamil transferasa) - FA (fosfatasa alcalina) - Glucemia - Creatinina - Urea
Quimioterapia de las metástasis hepáticas	- Ciclos de quimioterapia neoadyuvante - Tipo de quimioterapia neoadyuvante - Tiempo transcurrido desde el fin de la quimioterapia hasta la cirugía - Uso de agentes biológicos en la quimioterapia neoadyuvante - Respuesta a la quimioterapia en pruebas de imagen (criterios RECIST)

Categoría	Variable
Cirugía	- Cirugía simultánea con el tumor primario - Cirugía en dos tiempos - Embolización portal quirúrgica - Cirugía laparoscópica - Número de metástasis - Tamaño de la metástasis mayor - Número de segmentos hepáticos afectados por metástasis - Infiltración de órganos vecinos - Técnica quirúrgica (hepatectomía mayor/menor) - Técnica ALPPS - Tipo de resección (anatómica/limitada) - Ablación con radiofrecuencia/microondas - Número de nódulos tratados con radiofrecuencia/microondas - Oclusión vascular - Tiempo de isquemia - Transfusión perioperatoria y número de concentrado de hematíes/plaquetas/ unidades de plasma - Éxito posoperatorio

4.4.1 Valores faltantes

Pese a la revisión exhaustiva de las historias de los pacientes, algunos de los valores de las variables no pudieron ser rellenados. Estos datos faltantes disminuyen el tamaño de la muestra y pueden alterar el análisis estadístico, por lo que se decidió catalogarlos en tres tipos para poder tratarlos en el análisis de manera diferente y minimizar su impacto en la pérdida de información:

- 1)** Datos no disponibles (codificados como NA): en pacientes remitidos de otros hospitales en los que no se pudo acceder a dicha información. Aparecen en 48 variables.
- 2)** Datos no procedentes (codificados como NP): cuando no procede completar el dato, por ejemplo en pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante, no procede rellenar el número de ciclos o el tipo de quimioterapia neoadyuvante. Aparecen en 19 variables.
- 3)** Datos imputables (codificados como IMP): datos no disponibles en la historia pero que podrían imputarse (estimarse) en base a datos válidos de otros pacientes de la muestra. Aparecen en 16 variables relacionadas con datos de la analítica sanguínea (cifra de creatinina, hematocrito, bilirrubina, glucosa, etc.).

En la figura 5 aparecen el tipo y cantidad de valor faltante en cada variable. Hay variables con diferentes tipos de valores faltantes. En el apartado 4.8.2 se detalla el tratamiento estadístico que se hace de estos datos.

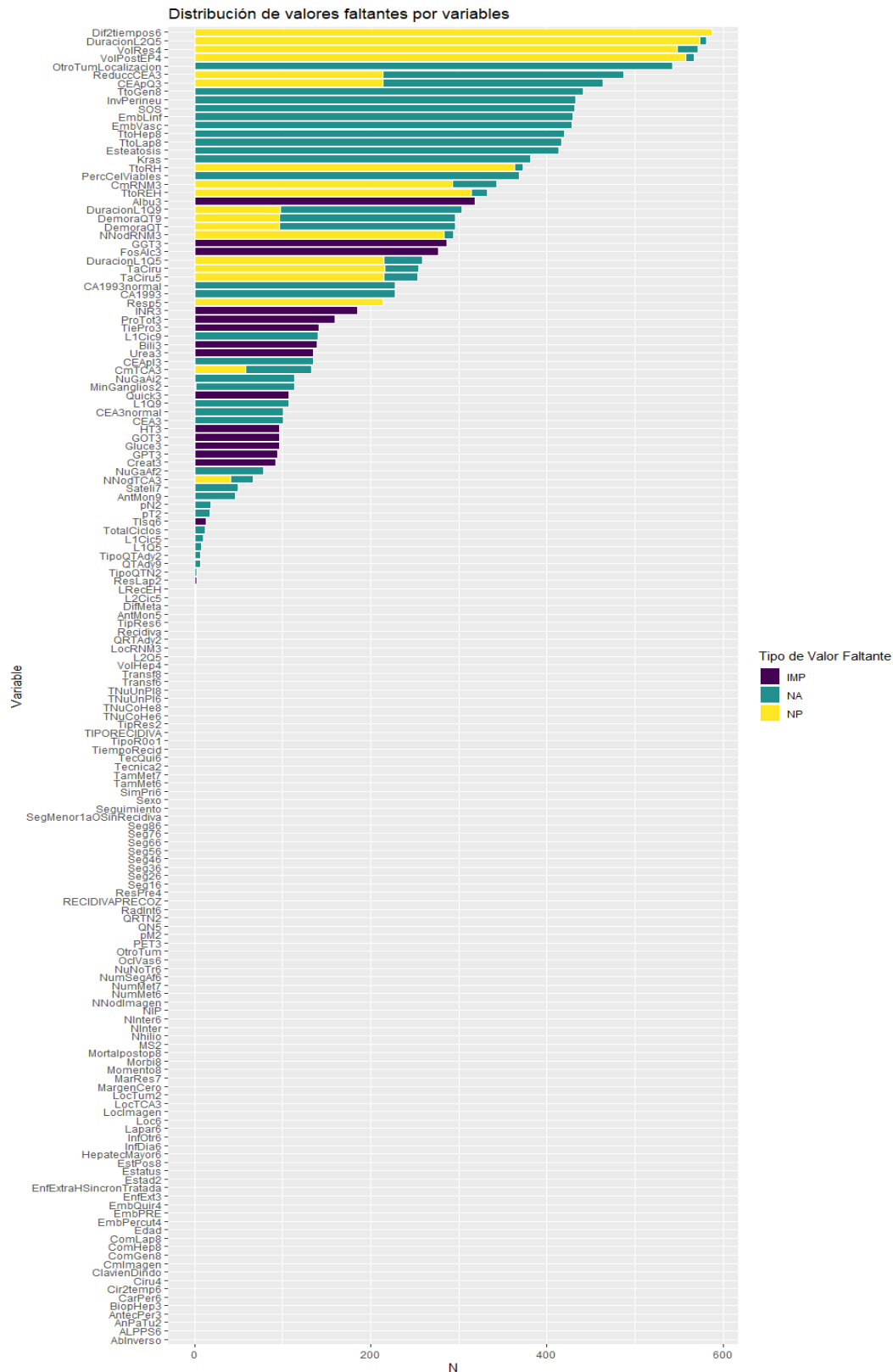


Figura 5. Valores faltantes en cada variable. En el eje de ordenadas aparecen las variables y en el de abscisas el número de valores faltantes de cada variable. Los tipos de valores faltantes son datos imputados (IMP), datos desconocidos (NA) y datos no procedentes (NP).

4.4.2 Variables resultado

La variable resultada del estudio, que representa el objetivo principal del mismo e identifica a los sujetos con recidiva precoz, es:

- **Recidiva precoz:** variable cualitativa dicotómica con las categorías: Sí/No.

Se define como la reaparición de la enfermedad tumoral, durante el primer año tras la cirugía después de un periodo de ausencia de enfermedad. Puede ocurrir en el hígado o en otra localización extrahepática (en la región del tumor primario o a distancia). La localización de la recidiva se recoge en una variable diferente.

En aquellos pacientes con enfermedad metastásica extrahepática sincrónica tratada con intención curativa después de la cirugía hepática, o en los que se realizó abordaje inverso resecando el tumor primario tras las metástasis hepáticas, se tuvo en cuenta la fecha del último tratamiento curativo para calcular la supervivencia libre de enfermedad y el tiempo hasta la recidiva.

El intervalo de tiempo para definir la recidiva precoz varía según los distintos estudios desde los 6 a los 18 meses tras la intervención [21,22,37,54,55]. En el presente estudio utilizamos 12 meses tras la intervención porque en algunos pacientes las pruebas de imagen de control no se realizaban estrictamente a los 6 meses, por retraso en las revisiones o en el fin del tratamiento adyuvante, sino a los 7 o 8 meses diagnosticándose entonces de una recidiva, que probablemente ya existía a los 6 meses pero que no podíamos conocer. Ampliamos por ello el intervalo al año tras la intervención.

Otras variables resultado son:

- **Recidiva:** variable cualitativa con categorías que definen la localización de la recurrencia:
 - Ninguna: en casos sin recidiva.
 - Recidiva hepática + extrahepática.
 - Recidiva hepática exclusivamente.
 - Recidiva extrahepática exclusivamente.

- **Tipo de recidiva:** variable cualitativa con categorías que definen el tipo de recaída según el momento en que se produce:
 - No recidiva.
 - Recidiva precoz (cuando se produce antes de año de la cirugía).
 - Recidiva tardía (cuando se produce después del año de la cirugía).

- **Lugar de recidiva extrahepática:** variable cualitativa con categorías que definen la localización en los casos de recaída extrahepática:
 - Pulmón.
 - Ganglionar (abdominal, retroperitoneal o mediastínica).
 - Carcinomatosis peritoneal.
 - Otros órganos (hueso, cerebro, glándula suprarrenal).
 - Local (en la localización del tumor primario, recidiva pélvica en tumores rectales y/o anastomótica).

- **Tratamiento de la recidiva hepática:** variable cualitativa con categorías que definen el tipo de tratamiento utilizado en la recaída hepática, en los pacientes que recidivan exclusivamente en el hígado, y en los que lo hacen en el hígado y en otra localización extrahepática:
 - Tratamiento con quimioterapia sistémica exclusivamente.
 - Tratamiento quirúrgico (asociado o no a quimioterapia sistémica).
 - Tratamientos locales: ablación con radiofrecuencia, ablación con microondas, quimioembolización transarterial (asociados o no a quimioterapia sistémica).
 - Tratamiento paliativo (sintomático).

- **Tratamiento de la recidiva extrahepática:** variable cualitativa con categorías que definen el tipo de tratamiento utilizado en la recaída extrahepática, en los pacientes que recidivan exclusivamente fuera del hígado y en los que lo hacen en el hígado y en otra localización extrahepática:

- Tratamiento con quimioterapia sistémica exclusivamente.
 - Tratamiento quirúrgico (asociado o no a quimioterapia sistémica).
 - Tratamiento con radioterapia (asociado o no a quimioterapia sistémica).
 - Tratamiento paliativo.
- **Supervivencia libre de enfermedad:** variable cuantitativa continua medida en meses, se define como el tiempo desde la intervención quirúrgica en la que el paciente queda libre de enfermedad, hasta la fecha del diagnóstico de la recaída.
- La intervención quirúrgica en la que el paciente queda libre de enfermedad puede ser: 1) la cirugía de las metástasis hepáticas en pacientes con metástasis metacrónicas, o sincrónicas con abordaje clásico, 2) la cirugía del tumor primario en pacientes con metástasis sincrónicas con abordaje inverso, o 3) la cirugía de la enfermedad metastásica extrahepática en caso de que exista y se realice tras la cirugía de las metástasis (por ejemplo: resección de metástasis pulmonares).
- En caso de no haber recidiva, la supervivencia libre de enfermedad es el intervalo de tiempo desde la intervención quirúrgica en la que el paciente queda libre de enfermedad hasta la fecha del fallecimiento o de la última revisión en consultas externas.

4.4.3 Variables del modelo predictivo

A continuación, describimos las variables consideradas como factores de riesgo de recidiva y utilizadas en el modelo predictivo final.

La intención inicial era utilizar exclusivamente variables preoperatorias, pero con el uso de variables intraoperatorias que pueden estimarse preoperatoriamente, el modelo obtenía mejor capacidad predictiva, por lo que decidimos incluirlas. Todas estas variables corresponden a datos que se conocen

antes de la intervención y que se encuentran de manera habitual en la historia clínica, analíticas o en pruebas de imagen que se solicitan previamente a la cirugía en la práctica clínica habitual. Las variables relacionadas con las pruebas de imagen hacen referencia a las pruebas realizadas al diagnóstico de las metástasis (no a las pruebas de reevaluación tras el tratamiento sistémico).

A) Variables relacionadas con el paciente:

- **Edad** del paciente en el momento de la cirugía de las metástasis. Variable cuantitativa continua expresada en años.
- **Número de intervención** de metástasis hepáticas para el paciente. Variable cuantitativa discreta.
- **Hematocrito:** cifra de hematocrito preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en %. Valor normal: 42-54 %.
- **Creatinina:** cifra de creatinina preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl. Valor normal: 0-1,1 mg/dl.
- **Glucemia:** cifra de glucemia preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl. Valor normal: 76-110 mg/dl.
- **Bilirrubina total:** cifra de bilirrubina preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en mg/dl. Valor normal: 0,1-1,1 mg/dl.
- **GOT:** cifra de transaminasa glutámico oxalacética preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en UI/l. Valor normal: 0-40 UI/l.
- **GPT:** cifra de transaminasa glutámico pirúvica preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en UI/l. Valor normal: 0-40 UI/l.
- **Proteínas totales:** cifra de proteínas totales preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en g/dl. Valor normal: 6,6-8,7 g/dl.
- **Tiempo de protrombina:** cifra de tiempo de protrombina preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en segundos. Valor normal: 14,2-17,9 segundos.
- **Índice de Quick:** cifra del índice de quick preoperatoria. Variable cuantitativa continua expresada en %. Valor normal: 70-100 %.

B) Variables relacionadas con el tumor primario:

- **Estadio T:** de la anatomía patológica del tumor primario. Variable categórica, siendo utilizadas las categorías según la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer*:
 - pT0
 - pT1
 - pT2
 - pT3
 - pT4
- **Número de ganglios aislados** en la pieza quirúrgica del tumor primario. Variable cuantitativa discreta.
- **Número de ganglios afectados** en la pieza quirúrgica del tumor primario. Variable cuantitativa discreta.
- **Estadio M:** en el momento del diagnóstico del tumor primario. Variable cualitativa, siendo las categorías según la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer*:
 - M0: sin metástasis a distancia.
 - M1: con metástasis a distancia.
- **Estadio TNM:** en el momento del diagnóstico del tumor primario. Variable cualitativa, siendo las categorías según la clasificación TNM de la *American Joint Committee on Cancer*:
 - Estadio I
 - Estadio II
 - Estadio III
 - Estadio IV
- **Técnica quirúrgica del tumor primario**, en referencia a su localización. Variable cualitativa con las categorías:
 - Hemicolectomía derecha/transverso.
 - Hemicolectomía izquierda/sigmoidectomía.
 - Resección de recto.
 - Colectomía subtotal.

- **Tratamiento con quimioterapia/radioterapia neoadyuvante del tumor primario.** Variable cualitativa dicotómica: sí/no.
- **Tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario.** Variable cualitativa con las categorías:
 - Ninguna.
 - Basada en 5-fluoruracilo.
 - Basada en oxaliplatino.
 - Basada en irinotecán.
 - Basada en oxaliplatino+irinotecán.
 - Capecitabina.
- **Tipo de quimioterapia adyuvante del tumor primario.** Variable cualitativa con las categorías:
 - Ninguna.
 - Basada en 5-fluoruracilo.
 - Basada en oxaliplatino.
 - Basada en irinotecán.
 - Basada en oxaliplatino+irinotecán.
 - Capecitabina.

C) Variables relacionadas con las metástasis hepáticas.

- **CA 19.9:** valor del marcador CA 19.9 en el momento del diagnóstico de las metástasis. Variable cualitativa dicotómica con las categorías:
 - Valor normal: cifra 0-27 U/ml.
 - Valor elevado: cifra mayor a 27 U/ml.
- **CEA:** valor del marcador CEA antes de la intervención quirúrgica. Variable cuantitativa continua expresada en ng/ml.
 - Valor normal: 0-5 ng/ml.
 - Valor elevado: cifra mayor a 5 ng/ml.
- **Número de nódulos en las pruebas de imagen:** variable cuantitativa discreta. Hace referencia, en pacientes con varias pruebas de imagen (TC, RM y/o PET), al número de nódulos mayor diagnosticado en alguna de esas pruebas.

- **AlgoEnImagen:** definida como el hallazgo de más de una metástasis (≥ 2) en al menos una prueba de imagen. Variable categórica dicotómica (sí/no). Variable creada durante el análisis de datos, ver apartado 4.8.3.
- **Localización de las metástasis en las pruebas de imagen** (TC, RM o PET): variable cualitativa con las categorías:
 - Unilateral.
 - Bilateral.
- **Localización de las metástasis en la TC:** variable cualitativa con las categorías:
 - No hecho.
 - Unilateral.
 - Bilateral.
 - Normal.
- **Tamaño de la metástasis mayor en las pruebas de imagen:** variable cuantitativa continua expresada en centímetros. Se tiene en cuenta la medida mayor en TC y/o RM.
- **Enfermedad extrahepática** presente en el momento del tratamiento de las metástasis. Incluye el tumor primario, recaídas de este y enfermedad metastásica extrahepática. Variable cualitativa dicotómica: sí/no.
- **Enfermedad metastásica extrahepática tratada.** Hace referencia a la presencia de metástasis extrahepáticas que se han tratado con intención curativa, antes o después de la cirugía de las metástasis hepáticas. A diferencia de la variable previa, ésta no incluye el tumor primario ni su recaída local. Variable categórica dicotómica: sí/no.
- **Intervalo de tiempo entre la fecha de la cirugía del tumor primario y las metástasis.** Variable cuantitativa discreta expresada en días. Los valores negativos hacen referencia al abordaje inverso en caso de metástasis sincrónicas, el valor 0 hace referencia a cirugía simultánea del tumor primario y las metástasis hepáticas; y los

valores positivos hacen referencia al abordaje clásico en caso de metástasis sincrónicas o a las metástasis metacrónicas.

- **Clinical Risk Score de Fong.** Variable cuantitativa con las categorías:
 - CRS 0
 - CRS 1
 - CRS 2
 - CRS 3
 - CRS 4
 - CRS 5

En pacientes con metástasis sincrónicas se calcula el CRS retrospectivamente con la anatomía patológica del tumor primario.

En pacientes con metástasis metacrónicas se calcula el CRS en función de si la metástasis aparece antes o después del año del diagnóstico del tumor primario.

Se decidió no eliminar los 109 pacientes con rescates quirúrgicos de recaídas hepáticas (segundas, terceras y cuartas cirugías hepáticas por metástasis) incluidos en la base, ya que supondría una pérdida importante de información. En estos casos se calcula el CRS teniendo en cuenta la afectación ganglionar del primario, la sincronidad respecto a la primera metástasis (ya que indica la agresividad del primario) y la información sobre el número, tamaño y CEA de las metástasis de la recaída que se resecó en ese episodio.

D) Variables relacionadas con el tratamiento de las metástasis.

- **Número de ciclos de quimioterapia preoperatoria.** Variable cuantitativa discreta. En caso de varias líneas de quimioterapia, se tiene en cuenta el sumatorio de los ciclos de todas ellas.
- **Número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente.** Variable cuantitativa discreta. Incluye la transfusión pre e intraoperatoria.

E) Variables estimadas con posibilidad de modificación intraoperatoria.

- **Número de nódulos tratados con ablación intraoperatoriamente.** Variable cuantitativa discreta.
- **Tamaño de la metástasis mayor** medida con ecografía intraoperatoriamente: variable cuantitativa continua expresada en centímetros.
- **Localización de las metástasis intraoperatoriamente:** variable cualitativa con las categorías:
 - Unilateral.
 - Bilateral.
- **Número de nódulos** diagnosticados intraoperatoriamente con ecografía y palpación/inspección: variable cuantitativa discreta.
- **Número de segmentos hepáticos afectados:** variable cuantitativa discreta.

4.5 ESTUDIO PREQUIRÚRGICO

La estadificación del tumor primario se lleva a cabo según el TNM *staging system* para cáncer colorrectal. Los datos sobre el tratamiento neoadyuvante o adyuvante y el tipo de quimioterapia se encuentran en la historia clínica.

Antes de la cirugía hepática se realiza una analítica con pruebas de función hepática, bioquímica, hemograma, hemostasia y marcadores tumorales (antígeno carcinoembrionario y, en algunos casos, CA 19.9).

Las pruebas de imagen preoperatorias son la TC toracoabdominopélvica, para estudio de las metástasis y de enfermedad extrahepática en caso de su existencia; y la RM hepática con contraste hepatoespecífico que ha ido desplazando en los últimos años a la ecografía en el estudio de las características de las metástasis hepáticas (número, tamaño, distribución). La PET se realiza en aquellos pacientes con duda o sospecha de enfermedad metastásica extrahepática en otras pruebas de imagen y en aquellos casos de intervención por recidiva hepática.

Los pacientes remitidos de otros centros para tratamiento quirúrgico en nuestro hospital, aportan datos clínicos, analíticos y pruebas de imagen. En caso de faltar alguna de las pruebas preoperatorias, esta se realiza en nuestro centro.

La estrategia de tratamiento (valoración de resecabilidad, indicación de tratamiento sistémico, embolización portal preoperatoria, etc.) se decide de manera individual en un comité multidisciplinar integrado por cirujanos del área hepatobiliopancreática, cirujanos de la unidad de coloproctología, oncólogos médicos, radiólogos, radiólogos intervencionistas, médicos nucleares y oncólogos radioterapeutas. Los pacientes remitidos de otros hospitales en algunos casos ya han recibido tratamiento sistémico en sus centros de referencia, y se recogen los datos sobre el tipo de quimioterapia y el número de ciclos recibidos.

En los pacientes que presentan metástasis sincrónicamente al tumor primario se decide en el comité el tratamiento simultáneo o en dos tiempos en función de la sintomatología de este, la localización rectal o colónica, y la carga tumoral hepática.

En los pacientes que presentan enfermedad metastásica extrahepática simultánea se decide el tipo y momento de tratamiento de esta.

La indicación de tratamiento sistémico preoperatorio se hace en pacientes con metástasis potencialmente resecables, o en pacientes con metástasis resecables sincrónicas o metacrónicas y otros factores de riesgo de recurrencia. La quimioterapia utilizada es una combinación de 5-fluoruracilo o capecitabina, y oxaliplatino o irinotecán; y en algunos casos se añade un agente biológico (bevacizumab, panitumumab, cetuximab) en función del estatus del gen KRAS, determinado sistemáticamente en los últimos años.

A los pacientes que han recibido tratamiento sistémico se les realiza una TC y RM hepática de control tras este para valorar la respuesta de las metástasis al tratamiento y descartar progresión sistémica. Los criterios de respuesta utilizados son los RECIST y, en los últimos años, los morfológicos en caso de uso de agentes biológicos. En pacientes con enfermedad estable o respuesta al tratamiento sistémico, una adecuada función hepática en la analítica y un adecuado volumen remanente, se indica la cirugía y se remiten para una valoración preanestésica previa a la intervención.

En pacientes en los que se realiza una volumetría hepática y se indica embolización portal preoperatoria, se repite la volumetría a las 4 semanas de la embolización para comprobar el grado de hipertrofia hepática y el porcentaje del volumen del futuro remanente.

4.6 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La cirugía hepática se lleva a cabo por miembros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia. El equipo de anestesiología que participa en las intervenciones está limitado a un número de profesionales especializados en este tipo de cirugía.

Se utiliza un abordaje abierto o laparoscópico según la localización de las metástasis hepáticas y los antecedentes de cirugía previa. En algunos casos se realiza cirugía simultánea del tumor primario, llevada a cabo por el equipo quirúrgico de la Unidad de Coloproctología. Al inicio de la cirugía se realiza una exploración minuciosa de la cavidad abdominal para descartar metástasis extrahepáticas no diagnosticadas previamente. En caso de hallazgo de nódulos peritoneales sospechosos de carcinomatosis, estos se biopsian para confirmación anatomopatológica intraoperatoria, y se decide la estrategia en función del índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) y el número de metástasis hepáticas. Se desestima la resección en caso de $ICP > 12$ y/o presencia de más de 3 metástasis hepáticas.

Se explora por palpación la superficie hepática y se realiza una ecografía hepática intraoperatoria en todos los pacientes para confirmar el número y localización de las metástasis y descartar otras lesiones no diagnosticadas preoperatoriamente. En los casos de progresión importante de la enfermedad, o hallazgo intraoperatorio de diseminación hepática múltiple, no diagnosticada en las pruebas de imagen, se desestima la resección quirúrgica.

La resección hepática se realiza en la mayoría de casos con el *cavitational ultrasonic surgical aspirator* (CUSA), y dispositivos de energía monopolar/bipolar. Se recoge en el protocolo quirúrgico el uso de la maniobra de Pringle y su duración, y la necesidad de transfusión sanguínea.

En el posoperatorio inmediato el circuito habitual establece que los pacientes vayan a la sala de reanimación postanestésica (URPA), donde permanecen unas horas hasta que se trasladan a la sala de hospitalización.

Las piezas quirúrgicas se remiten para estudio anatomopatológico, realizado por una anatomatóloga especializada en patología HBP.

4.7 SEGUIMIENTO POSOPERATORIO

Se utiliza la clasificación de Clavien-Dindo para las complicaciones posoperatorias. En pacientes que presentan varias complicaciones de distinto grado, se tiene en cuenta la de mayor gravedad para la clasificación. Al excluir los pacientes con mortalidad posoperatoria, las complicaciones de estos no se han tenido en cuenta en el presente estudio.

Tras el alta se realiza una o dos visitas en consultas externas de cirugía dentro del primer mes posoperatorio para revisión.

Tras presentar el caso en el comité multidisciplinar, en algunos pacientes se completa el tratamiento sistémico que se había iniciado en el preoperatorio, y en aquellos sin tratamiento neoadyuvante se administra quimioterapia adyuvante excepto en casos contraindicados (por edad, estado general del paciente, comorbilidades, complicación posoperatoria, etc.).

El seguimiento posterior se lleva a cabo conjuntamente con el servicio de oncología médica. Se realizan controles clínicos, con determinación de marcadores tumorales y TC toracoabdominopélvica cada 3-6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente controles semestrales. En caso de lesiones sospechosas de metástasis en la TC se realiza una RM hepática con contraste hepatoespecífico. En caso de elevación progresiva del marcador tumoral CEA sin hallazgos en la TC, se solicita una PET o RM.

Los pacientes derivados de otros hospitales para tratamiento quirúrgico se remiten a su hospital de referencia para completar la quimioterapia adyuvante o el seguimiento, y se revisan en las consultas externas de la unidad de cirugía hepatobiliopancreática del Hospital Universitario La Fe cada 6-12 meses.

En los casos de recurrencia susceptible de tratamiento quirúrgico, este se lleva a cabo por la especialidad correspondiente (cirugía hepática, cirugía torácica). En aquellas recurrencias hepáticas múltiples y/o no susceptibles de tratamiento curativo, se administra tratamiento sistémico o se realizan técnicas locorregionales con intención paliativa (infusión de irinotecán por quimioembolización transarterial (DEBIRI), radioembolización, radiofrecuencia, etc.).

4.8 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

En el estudio estadístico y creación del modelo ha participado el departamento de Ingeniería Electrónica de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Universidad de Valencia.

Se importaron los datos de un archivo *Excel* a R (entorno y lenguaje de programación orientado al análisis de datos) y se trabajó con el conjunto de datos de la base para adecuarlos previo al análisis estadístico: se realizó el tratamiento de los valores faltantes y niveles poco representados, se crearon nuevas variables o transformaron algunas ya existentes, y posteriormente se hizo el análisis descriptivo y se creó el modelo predictivo utilizando la metodología de *machine learning*. Para el desarrollo del modelo predictivo el programa informático empleó diferentes métodos estadísticos: la regresión logística (por ser la metodología estadística frecuentemente utilizada en estudios médicos para estimar la probabilidad de ocurrencia de un suceso en función de ciertas variables) y distintos algoritmos de aprendizaje supervisado con que compararla: *Random Forest*, SVM, Naïve Bayes, redes neuronales artificiales y XGBoost. Para el desarrollo del modelo final se escogieron los algoritmos de *machine learning* que obtuvieron mejores resultados en cuanto a sensibilidad, especificidad, exactitud y AUC, y se realizó su validación interna.

En la figura 6 se muestran los pasos del análisis estadístico, que se desarrolla en los siguientes apartados.

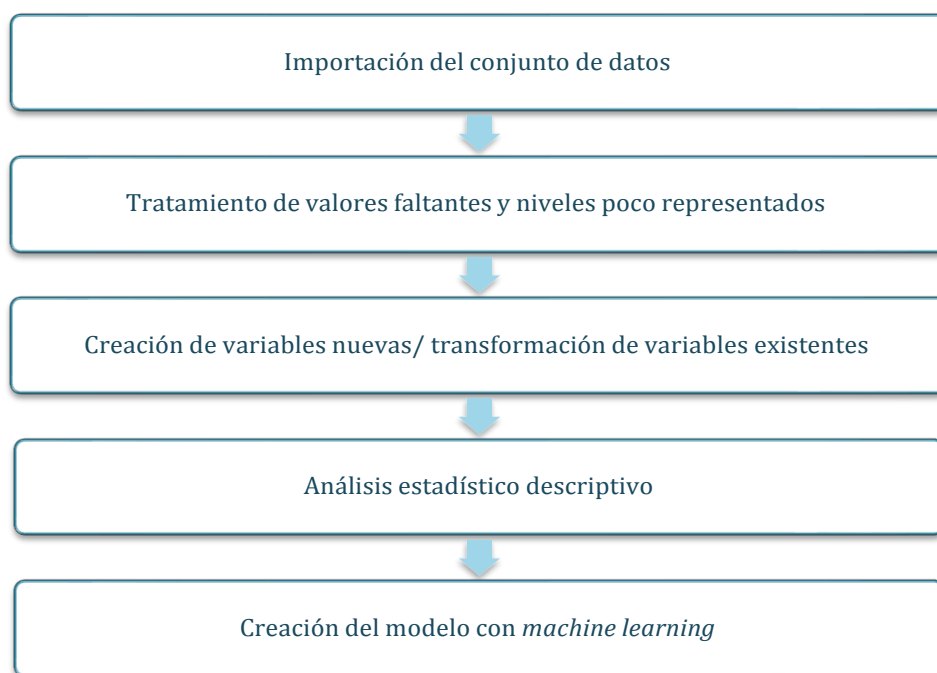


Figura 6. Metodología estadística.

4.8.1. Tratamiento de los valores faltantes

Gracias al tratamiento de valores perdidos se consigue que el conjunto de datos de la base de datos no tenga ningún valor faltante (tabla 5).

Tabla 5. Resumen del tratamiento de datos faltantes.

Tipo de valor	Tratamiento
NA (No disponible)	Cuantitativas: Categorización y discretización. Cualitativas: Creación de una nueva categoría.
NP (No procede)	Creación de variables <i>dummy</i>. Cuantitativas: Categorización y discretización. Cualitativas: Creación de una nueva categoría.
IMP (Imputable)	<i>Predictive mean matching.</i>

Valores no disponibles (NA)

Se consideran valores completamente perdidos al azar, es decir la probabilidad de pérdida de la observación es la misma para todos los individuos y no depende de otras variables.

En las variables cualitativas se trata como una categoría más.

En las variables cuantitativas (por ejemplo cifra de CA19.9) se convierte la variable a categórica, se asigna a cada valor numérico una categoría diferente, y para evitar tratar con un elevado número de categorías, se discretizan los valores de esas variables numéricas, es decir, se incluyen en un número limitado de categorías, tipo: alto, bajo y NA, reduciéndose el número máximo de categorías, lo que simplifica el entendimiento del análisis posterior. Como limitación supone una pérdida de información al tener que agrupar los valores en categorías.

Valores que no proceden (NP)

Por cada variable en la que aparece este tipo de valor, se añade una ficticia (variable *dummy*) que toma el valor “procede” o “no procede” tener el dato.

En las variables cualitativas se considera como una categoría más.

En caso de variables cuantitativas (por ejemplo, número de ciclos de quimioterapia) se discretiza tal y como se ha explicado, con los valores no disponibles (NA).

Valores imputables (IMP)

Aparecen en las variables numéricas: hematocrito, tiempo protrombina, albúmina, proteínas totales, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA, glucemia, urea, creatinina, índice de Quick, INR, y tiempo de isquemia en la cirugía. Se utiliza el método *predictive mean matching*, que busca un subconjunto de observaciones en el que la variable a predecir coincide con la de la observación a completar y escoge uno de los valores al azar. Con este método la distribución de los datos imputados y los originales son muy similares (figura 7) a excepción del tiempo de isquemia durante la hepatectomía (aunque para el modelo predictivo preoperatorio no es una variable que esté previsto utilizar).

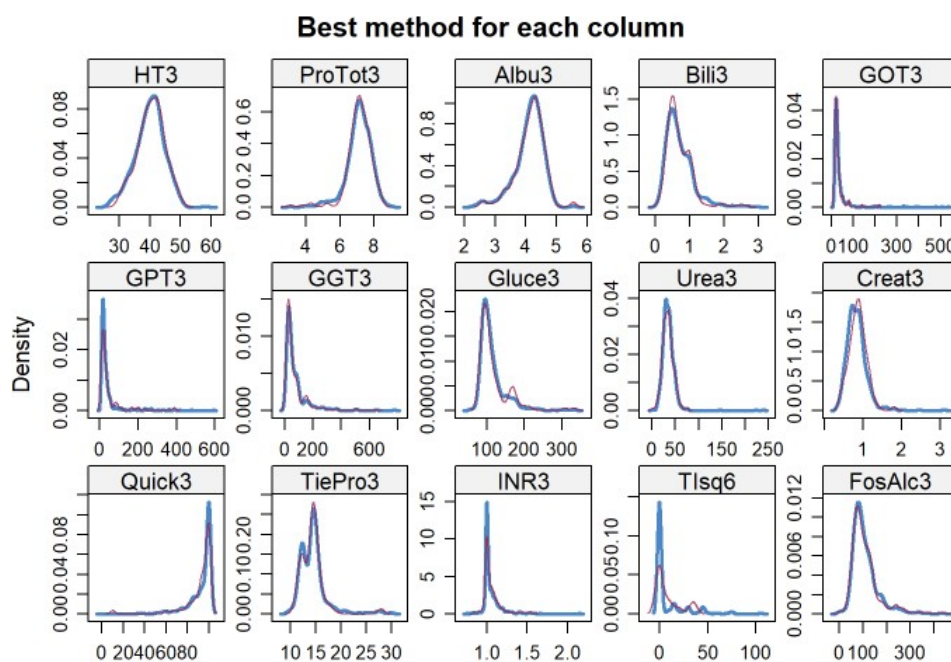


Figura 7. Distribución de datos originales (azul) y los imputados (magenta).

4.8.2 Tratamiento de niveles poco representados

Los datos NA y NP se consideran como categorías extra de las variables cualitativas, por ello, en algunas variables estas categorías tienen muy pocos datos y se consideran niveles poco representados (definido como inferior al 5 % del tamaño del conjunto). Estos niveles pueden no aparecer en el grupo de entrenamiento, pero sí en el de validación y/o test, lo cual supone una limitación en la creación del modelo.

Para este problema, se han hallado diferentes soluciones, según el tipo de variable:

- Cualitativas ordinales (p. ej.: estadio del T, N, M del tumor primario al diagnóstico): se transforman en variables numéricas ordenando sus niveles.
- Variables con valores NA y NP: se unifican en aquellas variables en que aparezcan los dos para conseguir un nivel con mayor representación.

- Resto de variables cualitativas: se crean variables *dummy*, transformándolas en variables con diferentes niveles en las que el sujeto tiene o no ese nivel.

4.8.3 Creación de variables nuevas

Se crean tres tipos de nuevas variables:

- Variables cualitativas creadas en base a la discretización de variables numéricas o a la recategorización de algunas variables cualitativas, fundamentalmente para calcular el CRS de Fong:
 - Bibliografía_pN2: afectación ganglionar del tumor primario (sí o no). Creada a partir de la variable “pN2” afectación ganglionar del tumor primario con las categorías “N0”, “N1”, “N2”.
 - Bibliografía_MS2: intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y la metástasis menor de un año (sí o no). Creada a partir de la variable “MS2” intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y las metástasis hepáticas con las categorías “no intervalo”, “metacrónicas < 12 meses”, “metacrónicas > 12 meses”.
 - Bibliografía_TamMet: la metástasis de mayor tamaño es superior a 5 centímetros (sí o no). Creada a partir de la variable “TamMet6” tamaño de la metástasis, cuantitativa continua expresada en centímetros.
 - Bibliografía_AlgoEnImagen: el número de metástasis es mayor de uno en al menos una técnica de imagen (sí o no).
 - Bibliografía_CRS: puntuación del *score* de Fong (ver apartado 1.6.1) que se ha calculado en función de las cuatro variables previas más el valor de CEA al diagnóstico superior a 200 ng/ml. Variable cuantitativa discreta.

- Variables logaritmo y exponencial: son variables cuantitativas transformadas para conseguir mayor diferencia en la distribución de los valores. Se aplica por ejemplo en las variables del modelo final bilirrubina, GOT, GPT, glucemia, creatinina, tiempo de protrombina, tamaño de la metástasis mayor en centímetros, número de nódulos en la TC, número de concentrados de hematíes que se transfunden perioperatoriamente e índice de Quick).
- Variables *dummy*: se crean nuevas variables a partir de aquellas en las que puede aparecer un valor NP (no procede, por ejemplo: número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante “no procede” por no haber recibido ese tratamiento; o número de nódulos en la RM “no procede” por no haberse realizado RM en ese paciente). Estas nuevas variables son cualitativas dicotómicas con las categorías “procede” o “no procede”. Comentado en el apartado 4.8.1

4.8.4 Creación de protocolos de actuación médica

Al analizar las variables *dummy* creadas a partir de datos no procedentes, que hacen referencia a si se ha realizado al paciente una determinada prueba de imagen diagnóstica (TC/RM/PET) o tratamiento con quimioterapia (neoadyuvante o adyuvante del tumor primario, y/o neoadyuvante de las metástasis hepáticas), se establecieron hasta 43 protocolos diferentes de actuación médica combinando esas acciones. Se ha clasificado a los pacientes en 4 grandes grupos de protocolos:

- TC+RM+QUIMIOTERAPIA: pacientes a los que se les realiza una TC y una RM en el estudio preoperatorio de las metástasis hepáticas, y se administra quimioterapia nea/adyuvante del tumor primario y neoadyuvante de las metástasis. Son más frecuentemente pacientes con tumores primarios estadio IV al diagnóstico, con metástasis hepáticas sincrónicas.
- TC+QUIMIOTERAPIA: pacientes a los que se les realiza una TC en el estudio preoperatorio y se administra quimioterapia nea/adyuvante del tumor primario y neoadyuvante de las metástasis. No se realiza

RM hepática preoperatoria. Son más frecuentemente pacientes con tumores primarios estadio IV al diagnóstico, con metástasis hepáticas sincrónicas.

- SOLOIMAGEN: pacientes a los que en el estudio preoperatorio se les realiza una o varias pruebas de imagen, pero que no reciben quimioterapia neoadyuvante de las metástasis. En su mayoría son pacientes con metástasis metacrónicas sobre todo tardías.
- OTROS: pacientes que no cumplen ninguna de las características de los otros grupos. Engloban el resto de protocolos con representaciones inferiores a 20 pacientes por protocolo.

Para obtener estos subgrupos se ha realizado un análisis de componentes principales, que es un método de aprendizaje no supervisado (explicado en el apartado 1.7) que permite encontrar patrones, simplificar y extraer información de datos complejos con muchas variables sin tener en cuenta la recidiva precoz. Cada variable se considera una dimensión del espacio muestral y estas se agrupan formando nuevas variables, cada una de las cuales se denomina componente principal. Una vez creada una variable con los protocolos, aparecen diferencias significativas ($p = 0,025$) en la distribución de estos pacientes según haya recidiva precoz o no.

En la figura 8 se observa la agrupación de pacientes en cada protocolo, los casos del grupo “Otros” están más dispersos ya que los protocolos de actuación médica en esos casos son más heterogéneos. En el apartado 5.3 se explican las diferencias clínicas entre cada grupo.

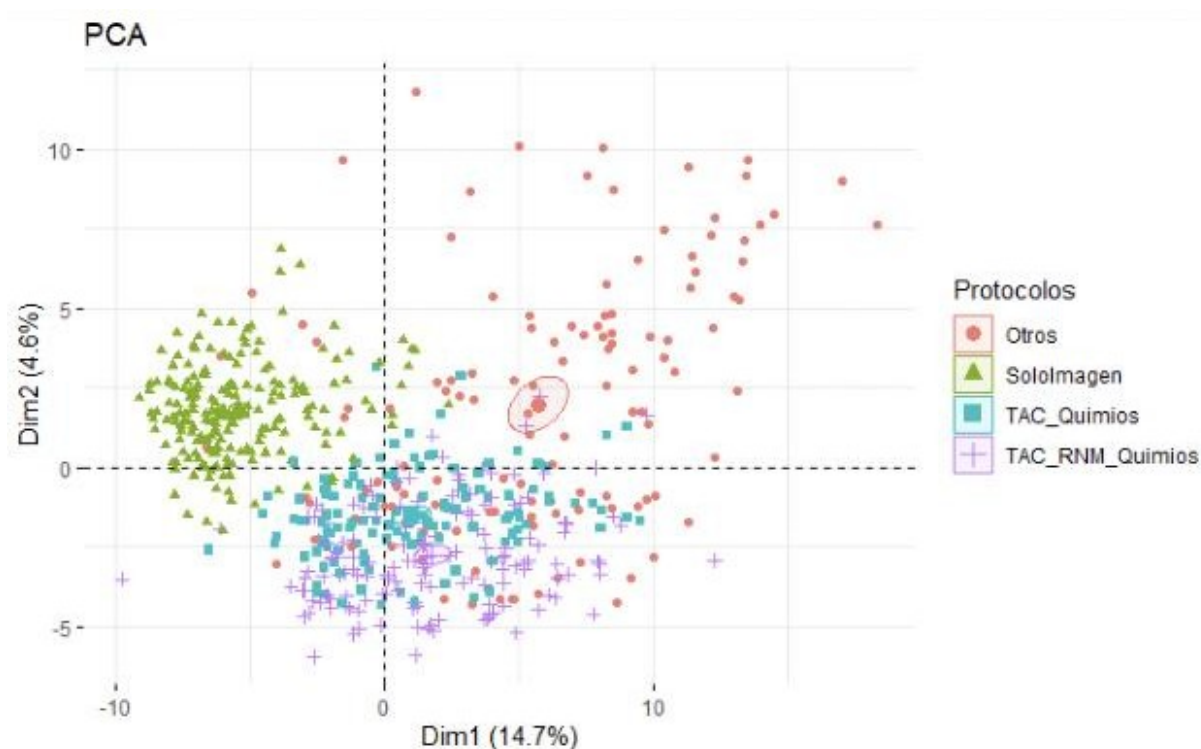


Figura 8. Análisis de componentes principales de los datos y distribución de cada uno de los subgrupos (protocolos).

La creación de estos grupos se empleará para obtener modelos de predicción individuales para cada uno de ellos, que posteriormente se combinarán en un modelo final, con mayor capacidad predictiva que el modelo general inicialmente (apartado 5.3).

4.8.5. Análisis descriptivo de la serie

1. Análisis univariante:
 - Estudio de variables cualitativas: se emplea la frecuencia y porcentaje de pacientes en cada una de las categorías.
 - Estudio de variables cuantitativas: se calcula la media, mediana, valor mínimo, valor máximo, desviación estándar, rango intercuartílico. Se estudia la distribución de normalidad con el test de Shapiro-Wilk.

2. Análisis bivalente:

- Variables cuantitativas: se estudia la relación lineal entre variables cuantitativas con el coeficiente de correlación de Pearson. El valor del coeficiente va de -1 a 1, siendo 0 la ausencia de relación lineal, valores por encima de 0 correlación positiva (directa), y valores por debajo de 0 correlación negativa (indirecta). Se considera correlación moderada por encima de 0,4 y alta por encima de 0,7.

La relación de cada variable con la recidiva precoz se realiza con el test de Mann-Whitney-Wilcoxon dada la no normalidad en la distribución: permite encontrar diferencias significativas en los valores de las variables numéricas de los pacientes que recidivan precozmente y los que no.

- Variables cualitativas: se realiza un test de independencia χ^2 para determinar el grado de asociación entre variables categóricas. Se compara cada variable categórica con la variable a predecir (recidiva precoz) buscando aquellas con un valor p bajo significativo ($< 0,05$).

3. Análisis de supervivencia: estudia cómo afectan las categorías de una variable en la evolución temporal de la recidiva precoz, y si esa diferencia es significativa (por ejemplo, si existe diferencia en la recidiva precoz según el estadio N del tumor primario sea N0, N1 o N2). Para ello se utiliza la variable a analizar con sus categorías, el seguimiento libre de enfermedad (tiempo desde la cirugía hasta la recidiva) y la variable recidiva precoz.

4.8.6 Diseño del modelo predictivo

En la figura 9 se resumen los distintos pasos realizados para la creación del modelo predictivo con *machine learning* o aprendizaje automático. Se explican más detalladamente en los siguientes apartados.

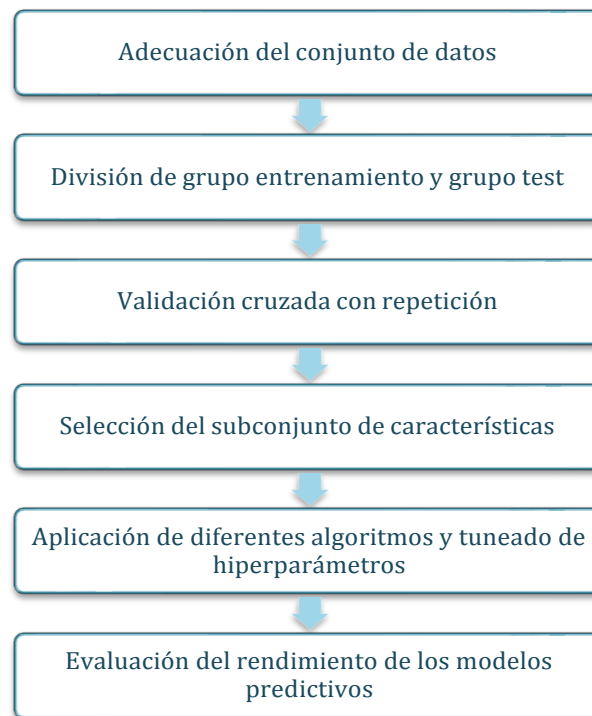


Figura 9. Pasos del diseño de modelo predictivo.

1) Adecuación del conjunto de los datos

Para crear el modelo predictivo preoperatorio, se trabaja con todas las variables de la base de datos (no solo aquellas que resultaron significativas en el análisis bivalente). Primero se eliminan aquellas variables que no se pueden conocer ni estimar de manera prequirúrgica y que están en las categorías de “intervención quirúrgica”, “anatomía patológica”, “quimioterapia adyuvante” y “evolución posoperatoria”. Se decide mantener de la categoría “intervención quirúrgica” las variables: laparoscopia, hepatectomía mayor, cirugía en dos tiempos, embolización portal quirúrgica y ALPPS, ya que forman parte de la planificación quirúrgica preoperatoria y por tanto podrían estimarse antes de la cirugía. También se mantiene la variable transfusión perioperatoria ya que ha demostrado en varios estudios ser un factor que aumenta el riesgo de recaída precoz, y es una variable poco utilizada en los modelos predictivos publicados.

Se eliminan variables con correlación superior a 0,9 a otras del conjunto de datos que se consideran que miden el mismo aspecto subyacente, con el fin de que no se enfatice demasiado su contribución en el algoritmo. Esta correlación entre variables independientes, o colinealidad, les impide predecir de manera independiente el valor de la variable resultado. En este caso se establece un punto de corte de 0,9 para que el proceso de selección de características sea más exigente.

Se transforman en numéricas las variables categóricas con niveles poco representados (explicado en el apartado 4.8.2), y se normalizan para poder multiplicar a pares estas variables y las numéricas, y así crear otras nuevas (variables producto) que permiten aprovechar la información de la interacción entre variables cualitativas y cuantitativas para crear el modelo (por ejemplo para conocer el efecto de que un paciente tenga un determinado estadio TNM del tumor primario y una determinada cifra de CA 19.9). Se seleccionan las variables producto con mayor AUC en cuanto a predicción de recidiva precoz.

2) División del grupo entrenamiento y grupo test

Se realiza una división aleatoria del 80 % (492 pacientes) para el grupo entrenamiento (datos con los que se genera el modelo estadístico) y 20 % (123 pacientes) del total para el grupo test (datos que no se han empleado en la creación del modelo, y que se utilizan para la evaluación del test), manteniendo en cada partición la proporción real de sujetos con recidiva precoz y sin ella. Se utiliza este porcentaje del 80 % / 20 % para que, de acuerdo al tamaño de nuestra muestra, el grupo de entrenamiento pueda tener una cantidad de datos suficiente para generar el modelo.

3) Proceso de validación

Se realiza una validación cruzada en 5 partes (*k-fold cross validation*, en este caso $k = 5$), con repetición, dividiendo el conjunto de datos aleatoriamente en 5 grupos de datos de igual tamaño. Se realizan 2

aprendizajes con sus correspondientes evaluaciones. En cada aprendizaje se usa como test una de las partes y como entrenamiento los 4 restantes (figura 10). Se generan 5 estimaciones y su promedio se usa como estimación final. En cada partición se mantiene la misma proporción de pacientes con recidiva precoz y no precoz que hay en la población total.

Las ventajas de la validación con repetición son: 1) garantiza una menor desviación típica de los resultados comparado con la validación cruzada normal, 2) permite realizar el proceso de validación cuando no hay muchos datos disponibles, 3) todos los datos aparecen una vez en el conjunto test, y varias veces en el de entrenamiento, por lo que todos los datos son sometidos a evaluación y 4) permite estudiar la variación en el rendimiento de los modelos.

	Conjunto de datos			
Fold 1	T	E		
Fold 2	E	T	E	
Fold 3	E		T	E
Fold 4	E			T
Fold 5	E			

Figura 10. Representación de la validación cruzada en $k (= 5)$ partes de un aprendizaje. E: grupo entrenamiento; T: grupo test.

4) Selección de características

Consiste en la selección del subconjunto de variables más relevantes para su uso en la construcción del modelo, y así mejorar el rendimiento de los predictores. Las variables seleccionadas pueden ser originales, transformadas (variables producto de otras variables, logaritmos y raíz

cuadrada de variables numéricas) y/o creadas (variables *dummy*, Bibliografía_CRS). Se utilizan dos métodos:

- Métodos *Filter* o de filtro: la selección de las características es independiente del algoritmo de *machine learning* y depende de la correlación que tenga la variable con la variable resultado (recidiva precoz):
 - AUC: se seleccionan las variables cuya área bajo la curva esté por encima del percentil 80.
 - Test estadísticos: se seleccionan las variables cuantitativas significativas con el test de Mann-Whitney-Wilcoxon y las cualitativas significativas en el test de independencia χ^2 y el análisis de supervivencia ($p < 0,05$).
- Métodos *Wrapper* o envolventes: la selección de las características depende del algoritmo de *machine learning*, y se eligen las que tienen mejores resultados en el modelo predictivo. Requieren entrenar y validar el modelo en cada selección de variables, y detectan interacciones entre las variables, por lo que son más precisos. Se ha empleado la “selección de variables hacia atrás”, de manera que en el modelo se introducen todas las variables y se van eliminando una tras otra las que menos contribuyen a mejorar el AUC.

5) Algoritmos utilizados

Se han probado diferentes algoritmos de aprendizaje supervisado para encontrar el que da lugar al mejor modelo predictivo. Cada algoritmo tiene unos parámetros o configuraciones llamados hiperparámetros, que regulan su entrenamiento y que no dependen de los datos, sino que el *data scientist* los ajusta (o *tunea*) al inicio del proceso. En la tabla 6 se describen los algoritmos empleados y los hiperparámetros que se *tunean*.

Tabla 6. Algoritmos de *machine learning* usados e hiperparámetros ajustados.

Algoritmo	Hiperparámetros
<i>Random Forest</i>	Número de árboles Número de variables en cada nodo del árbol
<i>Naïve Bayes</i>	Parámetro de Laplace
<i>Multi-Layer Perceptron (red neuronal artificial)</i>	Número de capas y neuronas por capa
<i>Support Vector Machine</i>	Tipo de kernel y parámetro C
<i>XGBoost</i>	Número de rondas de <i>boosting</i> Profundidad de los árboles Tasa de aprendizaje del modelo Porcentaje de variables para construir cada árbol
<i>Regresión logística</i>	Modelo multivariante

6) Evaluación del rendimiento de los modelos

De la aplicación del modelo predictivo pueden derivarse cuatro situaciones diferentes, que se representan en la siguiente matriz de confusión (tabla 7), según los resultados reales y los resultados previstos por el modelo de recidiva.

Tabla 7. Matriz de confusión del modelo predictivo y medidas de evaluación.

		Situación estimada por el modelo		
		Negativo (No recidiva)	Positivo (Recidiva)	
Situación real	Negativo (No recidiva)	a (VN)	b (FP)	Especificidad: $a/(a+b)$
	Positivo (Recidiva)	c (FN)	d (VP)	Sensibilidad: $d/(d+c)$
		Accuracy (exactitud): $(a+d)/(a+b+c+d)$		VPP: $d/(b+d)$

VN: Verdadero negativo; FP: falso positivo; FN: falso negativo; VP: verdadero positivo; VPP: valor predictivo positivo.

Las medidas o métricas de evaluación de la calidad y rendimiento de los modelos predictivos (tanto de entrenamiento como de test) utilizadas son:

- *Accuracy* o exactitud: se define como la proporción de casos identificados correctamente (ya sea con o sin recidiva precoz), es decir, las predicciones correctas/total de predicciones. Adquiere valores de 0 a 1.
- Sensibilidad: proporción de casos con recidiva precoz identificados correctamente por el modelo, del total de casos que han recidivado precozmente. Adquiere valores de 0 a 1. Se considera aceptable cuando el valor es superior a 0,8.
- Especificidad: proporción de casos sin recidiva precoz identificados correctamente por el modelo, del total de casos en los que no ha habido recidiva precoz. Adquiere valores de 0 a 1. Se considera aceptable cuando el valor es superior a 0,8.

- Se obtienen curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) del grupo entrenamiento, test y validación, representando los pares sensibilidad-especificidad correspondientes a un nivel de decisión determinados.

Se calcula el AUC como medida de la capacidad de discriminación del modelo predictivo (probabilidad de clasificar correctamente a un individuo seleccionado al azar como “con recidiva precoz” o “sin recidiva precoz”) con intervalo de confianza del 95 % utilizando la técnica Bootstrap, siendo una AUC = 1 la exactitud máxima, y una AUC = 0,5 la exactitud mínima (clasificación aleatoria). Se considera una buena capacidad predictiva de un modelo cuando el AUC es superior a 0,8 y una alta capacidad predictiva cuando el AUC es superior a 0,9.

- Kappa de Cohen: es una medida de la concordancia observada entre dos observadores (la clasificación real y la del modelo predictivo). Se considera máxima concordancia cuando $\kappa = 1$, y $\kappa = 0$ cuando la concordancia observada es causada por el azar. Se considera $\kappa = 0,4$ como el mínimo del modelo para realizar una aportación considerable (grado de concordancia moderado), $\kappa = 0,6-0,8$ un buen grado de concordancia y $\kappa = 0,8-1$ un grado muy bueno.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.1.1 Estudio descriptivo univariante de las características clínicas de los pacientes, tumor primario, metástasis hepáticas y tratamientos relacionados

Debido al alto número de variables, se realiza un estudio descriptivo de las más relevantes y las incluidas en el modelo predictivo.

En la tabla 8 se detallan las variables cualitativas relacionadas con el paciente. La mediana de edad de la población a estudio es de 63 años (RIC = 56-70 años).

Tabla 8. Estudio descriptivo de variables cualitativas relacionadas con el paciente (n = 615).

Variable	Frecuencia (%)
Sexo	
Masculino	389 (63,3)
Femenino	226 (36,7)
Estatus KRAS	
No conocido	381 (61,5)
Conocido	234 (38,5)
- Mutado	101 (43,2)
- No mutado	133 (56,8)
Neoplasias previas ¹	
Sí	73 (11,9)
No	542 (88,1)
Patología previa	
Ninguna	266 (43,3)
Patología cardiovascular	154 (25,0)
Patología endocrino-metabólica	127 (20,6)
Patología respiratoria	30 (4,9)
Hepatopatía	24 (3,9)
Otras ²	14 (2,3)
Nº de intervención de metástasis hepáticas del paciente	
	507 (82,4)
1 ^a	95 (15,5)
2 ^a	10 (1,6)
3 ^a	3 (0,5)
4 ^a	

¹Las neoplasias que más frecuentemente se asociaron como antecedente previo de los pacientes fueron otras neoplasias digestivas en 14 casos (19,2 %), neoplasias de origen urológico en 13 casos (17,8 %), neoplasias de mama en 11 casos (15,1 %), y neoplasias hematológicas como linfomas o leucemias en 10 casos (13,7 %). El resto fue una miscelánea de neoplasias cutáneas, sarcomas, de pulmón, de cerebro, otorrinolaringológicas y ginecológicas. ²Otras patologías previas incluye: patología neurológica, urológica, osteomuscular, y digestiva.

En la tabla 9 y 10 aparecen reflejadas las variables relacionadas con el tumor primario.

Tabla 9. Estudio descriptivo de variables cualitativas relacionadas con el tumor primario (n = 615).

Variable	Frecuencia (%)
Localización del tumor primario	
Colon	410 (66,7)
Recto	205 (33,3)
Técnica quirúrgica del tumor primario	
Hemicolectomía derecha/transverso	137 (22,3)
Hemicolectomía izquierda/sigmoidectomía	238 (38,7)
Resección de recto	233 (37,9)
Colectomía subtotal	7 (1,1)
Estadio T¹	
pT0	8 (1,3)
pT1	10 (1,6)
pT2	59 (9,6)
pT3	380 (61,8)
pT4	141 (22,9)
Estadio N²	
pN0	218 (35,4)
pN1	228 (37,1)
pN2	150 (24,4)
Estadio M	
M0	229 (37,2)
M1	386 (62,8)
Estadio TNM	
I	23 (3,7)
II	90 (14,6)
III	116 (18,9)
IV	386 (62,8)

Variable	Frecuencia (%)
Intervalo de tiempo entre diagnóstico del tumor primario y las metástasis hepáticas³	
No intervalo (sincrónicas)	308 (60,7)
Intervalo menor a 12 meses (metacrónicas tempranas)	76 (15,0)
Intervalo mayor a 12 meses (metacrónicas tardías)	123 (24,3)
Tratamiento QT/RT neoadyuvante	
Sí	129 (20,9)
No	486 (79,1)
Tipo QT neoadyuvante⁴	
Basada en 5FU/capecitabina	25 (19,4)
Basada en oxaliplatino	84 (65,1)
Basada en irinotecán	7 (5,4)
Basada en oxaliplatino+irinotecán	9 (7,0)
Tratamiento QT/RT adyuvante⁵	
Sí	212 (34,5)
No	402 (65,4)
Tipo QT adyuvante⁶	
Basada en 5FU/capecitabina	71 (33,5)
Basada en oxaliplatino	118 (55,7)
Basada en irinotecán	11 (5,2)
Basada en oxaliplatino+irinotecán	4 (1,9)

¹En 17 pacientes (2,8 %) se desconoce el estadio T del tumor primario. ²En 19 pacientes (3,1 %) se desconoce el estadio N del tumor primario. ³ Datos de los 506 pacientes intervenidos por primera vez de metástasis hepáticas sin tener en cuenta segundas, terceras o cuartas cirugías. ⁴En 4 pacientes (3,1 %) se desconoce el tipo de quimioterapia neoadyuvante o han llevado radioterapia sin quimioterapia. ⁵En 1 paciente (0,2 %) se desconoce si ha sido tratado con QT/RT adyuvante. ⁶En 8 pacientes (3,7 %) se desconoce el tipo de quimioterapia adyuvante.

Tabla 10. Estudio descriptivo de variables cuantitativas relacionadas con el tumor primario (n = 615).

Variable	Mediana (RIC)	Media (DE)
Número de ganglios aislados	14 (9-20)	15,1 (DE 8,1)
Número de ganglios con afectación neoplásica	1 (0-3)	2,3 (DE 3,6)

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

Las tablas 11 y 12 muestran el estudio descriptivo de las variables relacionadas con las metástasis hepáticas y hacen referencia a las pruebas de imagen realizadas en el momento del diagnóstico de las metástasis (no a las pruebas de reevaluación tras el tratamiento sistémico). Las variables número de nódulos o tamaño de metástasis mayor “en las pruebas de imagen” hacen referencia, en pacientes con más de una prueba de imagen diagnóstica (TC, RM y/o PET), al número de nódulos o tamaño mayor de entre todos los resultados de las pruebas.

Tabla 11. Estudio descriptivo de variables cualitativas relacionadas con las metástasis hepáticas.

Variable	Frecuencia (%)
Localización de las metástasis en pruebas de imagen (n = 615)	
Unilateral	410 (66,7)
Bilateral	205 (33,3)
Localización de las metástasis en la TC (n = 574)¹	
Unilateral	375 (65,3)
Bilateral	182 (31,7)
Sin hallazgos patológicos	17 (3,0)

Variable	Frecuencia (%)
Localización de las metástasis en la RM (n = 330)²	
Unilateral	217 (65,7)
Bilateral	103 (31,2)
Sin hallazgos patológicos	10 (3,0)
Realización de PET (n = 615)	
Sí	296 (48,1)
No	319 (51,9)
Diagnóstico de más de una metástasis en pruebas de imagen (n = 615)	
Sí	326 (53,0)
No	289 (47,0)
Volumetría hepática preoperatoria (n = 615)	
Sí	70 (11,4)
No	545 (88,6)
Presencia de enfermedad extrahepática (metastásica o tumor primario) en el momento de la cirugía de las metástasis (n = 615)	
Sí	68 (11,1)
No	547 (88,9)
Presencia de enfermedad metastásica extrahepática tratada (n = 615)	
Sí	51 (8,3)
No	564 (91,7)
Clinical Risk Score de Fong (n = 615)	
0	48 (7,8)
1	136 (22,1)
2	188 (30,6)
3	206 (33,5)
4	32 (5,2)
5	5 (0,8)

¹En 41 casos (6,7 % del total de pacientes) no se realizó una TC como prueba de imagen diagnóstica. ²En 285 casos (46 % del total de pacientes) no se realizó una RM como prueba de imagen diagnóstica. La mayoría de estos pacientes (más del 80 %) se intervinieron en los primeros años del estudio, entre 2005 y 2013.

Tabla 12. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas relacionadas con las metástasis hepáticas (n = 615).

Variable	Mediana (RIC)	Media (DE)
Número de nódulos en pruebas de imagen	2 (1-3)	2,5 (DE 2,2)
Tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen (cm)	2,6 (2-4)	3,3 (DE 2,6)
Número de nódulos en la TC	1 (1-3)	2,4 (DE 2,1)
Tamaño de la metástasis mayor en la TC (cm)	2,5 (1,8-4)	3,3 (DE 2,7)
Número de nódulos en la RM	2 (1-3)	2,6 (DE 2,3)
Tamaño de la metástasis mayor en la RM (cm)	2,5 (1,8-3,5)	2,9 (DE 1,9)

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

En las tablas 13 y 14 se describen variables relacionadas con los 382 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico del tumor primario. Se consideró interesante estudiar aparte este tipo de metástasis ya que la sincronidad se considera un factor de mal pronóstico.

Tabla 13. Estudio descriptivo de las variables cualitativas en los 382 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas al tumor primario.

Variable	Frecuencia (%)
Tipo de recidiva	
Precoz	165 (43,2)
No precoz (tardía + no recidiva)	217 (56,8)
Localización del tumor primario	
Colon	260 (68,0)
Recto	122 (32,0)
Localización de las metástasis hepáticas	
Unilateral	212 (55,5)
Bilateral	170 (44,5)
Enfermedad extrahepática concomitante (diferente del tumor primario)	49 (12,8)
Embolización portal	49 (12,8)
Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante	
Sí	315 (82,5)
Tratamiento con agentes biológicos ¹	188 (59,6)
No	67 (17,5)

¹ Porcentaje calculado sobre el total de pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante.

Tabla 14. Estudio descriptivo de las variables cuantitativas en los 382 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas al tumor primario.

Variable	Mediana (RIC)	Media (DE)
Número de nódulos en pruebas de imagen	2 (1-4)	3 (DE 2,4)
Tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen (cm)	2,6 (2-4)	3,3 (DE 2,7)

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar.

En las tablas 15 y 16 se detallan las variables relacionadas con la analítica preoperatoria. Se especifican en la segunda columna el número de datos desconocidos y que se imputan en cada variable, y el porcentaje que representan respecto al total de pacientes.

Tabla 15. Estudio descriptivo de variables cualitativas de la analítica preoperatoria, obtenidas mediante categorización y discretización de la variable numérica original (n = 615).

Variable	nº IMP (%) ¹	Frecuencia (%) ²
CA 19.9 elevado (> 27 U/ml)	228 (37,0)	138 (35,6)
CEA elevado (> 5 ng/ml)	101 (16,4)	266 (51,7)

¹ Número de datos imputados (IMP) de cada variable y porcentaje respecto al total de pacientes.

² Cálculos sin tener en cuenta los valores imputados.

Tabla 16. Estudio descriptivo de variables cuantitativas de la analítica preoperatoria.

Variable	nº IMP (%) ¹	Media (DE) ²
Hematocrito	97 (15,8)	40 (DE 4,7)
Glucemia	96 (15,6)	113,9 (DE 36,6)
Creatinina	92 (14,9)	0,8 (DE 0,3)
Bilirrubina	139 (22,6)	0,7 (DE 0,4)
GOT	97 (15,8)	40 (DE 57,3)
GPT	94 (15,3)	42,5 (DE 66,1)
Proteínas totales	160 (26,0)	7,1 (DE 0,7)
Tiempo de protrombina	141 (22,9)	14,5 (DE 2,9)
Quick	107 (17,4)	92,9 (DE 11,7)

IMP: valores imputados; DE: desviación estándar. ¹Número de datos imputados de cada variable y porcentaje respecto al total de pacientes (n = 615). ²Cálculos sin tener en cuenta los valores imputados.

En la tabla 17 aparecen reflejadas las variables relacionadas con el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia de las metástasis hepáticas. Los porcentajes están calculados sobre el total de pacientes tratados con quimioterapia.

Tabla 17. Estudio descriptivo de variables cualitativas relacionadas con la quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas.

Variable	Frecuencia (%)
Quimioterapia neoadyuvante	
(n = 615)	
No	215 (35,0)
Sí ¹	400 (65,0)
1 línea	363 (90,7)
2 líneas	35 (8,7)
3 o más líneas	2 (0,6)
Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante (n = 400)¹	
≤ 6 ciclos	281 (70,3)
> 6 ciclos	107 (26,7)
Tipo de quimioterapia neoadyuvante (n = 400)²	
Basada en 5FU/capecitabina	22 (5,5)
Basada en oxaliplatino	281 (70,3)
Basada en irinotecán	75 (18,7)
Basada en oxaliplatino+irinotecán	14 (3,5)
Tratamiento con agentes biológicos en pacientes con quimioterapia (n = 400)³	
Ninguno	169 (42,8)
Bevacizumab	163 (40,8)
Cetuximab/Panitumumab	62 (15,5)
Combinación de dos o más	5 (0,7)
Aflibercept	1 (0,2)

¹ Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que han recibido quimioterapia. El número de ciclos de quimioterapia medio es 6,2 (DE 4,4) y la mediana 5 (RIC = 4-7). En 12 casos (3 %) se desconoce el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. ² Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que han recibido quimioterapia. En 8 casos (2 %) se desconoce el tipo de quimioterapia neoadyuvante. ³ Porcentajes calculados sobre el total de pacientes que han recibido quimioterapia. En 2 casos (0,5 %) se desconoce el tipo de fármaco utilizado.

La tabla 18 hace referencia a otras variables clínicas de los 400 pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante.

Tabla 18. Estudio descriptivo de las variables cualitativas en los 400 pacientes que han recibido tratamiento sistémico neoadyuvante.

Variable	Frecuencia (%)
Tipo de metástasis	
Sincrónicas	315 (78,7)
Metacrónicas tempranas (< 12 meses)	37 (9,3)
Metacrónicas tardías (> 12 meses)	48 (12,0)
Localización de las metástasis¹	
Unilateral	216 (54,0)
Bilateral	184 (46,0)
PET preoperatoria	182 (45,5)
Embolización portal	52 (13,0)
Respuesta de las metástasis a la quimioterapia	
Respuesta parcial	299 (74,8)
Respuesta completa	18 (4,5)
Enfermedad estable	70 (17,5)
Progresión	13 (3,2)

¹El número de nódulos medio en pruebas de imagen fue 3,1 (DE 2,4).

En las tablas 19 y 20 se detallan las variables relacionadas con la cirugía de las metástasis.

Tabla 19. Estudio descriptivo de las variables cualitativas relacionadas con el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas (n = 615).

Variable	Frecuencia (%)
Embolización portal (percutánea o quirúrgica)	
Sí	57 (9,3)
No	558 (90,7)
Abordaje en metástasis sincrónicas ¹	
Clásico	335 (87,7)
Inverso	26 (6,8)
Cirugía simultánea	21 (5,5)
Cirugía laparoscópica	
Sí	38 (6,2)
Desglose por años:	
Años 2005-2013 (n = 434)	15 (3,5)
Años 2014-2018 (n = 181)	23 (12,7)
Tipo de resección	
Anatómica	231 (37,6)
Limitada	243 (39,5)
Anatómica + limitada	141 (22,9)
Hepatectomía mayor	
Sí	273 (44,4)
No	342 (55,6)
ALPPS	
Sí	13 (2,1)
No	602 (97,9)
Cirugía en dos tiempos²	
Sí	31 (5,0)
No	584 (95,0)
Localización intraoperatoria de las metástasis	
Unilateral	354 (57,6)
Bilateral	261 (42,4)

Variable	Frecuencia (%)
Transfusión perioperatoria	
Sí	114 (18,5)
No	501 (81,5)
Maniobra de oclusión vascular	
Sí	180 (29,3)
No	435 (70,7)
Tratamiento de nódulos por radiofrecuencia o microondas	
Sí	22 (3,6)
No	593 (96,4)

¹ Porcentajes calculados sobre el total de casos con metástasis sincrónicas. ² Esta categoría incluye los casos de ALPPS.

Tabla 20. Estudio descriptivo de variables cuantitativas relacionadas con el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas (n = 615).

Variable	Mediana (RIC)	Media (DE)
Tiempo entre cirugía del primario y cirugía de las metástasis hepáticas (meses)	11 (5,6-23)	18,6 (DE 20,8)
Número de metástasis intraoperatorio	2 (1-3)	2,6 (DE 2,3)
Tamaño de la metástasis mayor intraoperatorio (cm)	2,7 (2-4)	3,2 (DE 2,2)
Número de segmentos con afectación metastásica	2 (1-3)	2,5 (DE 1,5)
Número de concentrados de hematíes (transfusión perioperatoria)¹	2 (2-2)	2 (DE 1,3)
Número de nódulos tratados con radiofrecuencia o microondas²	1 (1-1)	1,4 (DE 0,8)

RIC: rango intercuartílico; DE: desviación estándar. ¹Calculado sobre el total de pacientes transfundidos (n = 114). ²Calculado sobre el total de pacientes tratados con radiofrecuencia (n = 22).

La tabla 21 muestra variables relacionadas con la anatomía patológica y la evolución posoperatoria. La mediana de estancia posoperatoria es 5 días (RIC 4-7 días). Si bien estas variables no se utilizan en la creación del modelo predictivo, consideramos que tienen importancia clínica.

Tabla 21. Estudio descriptivo de variables cualitativas relacionadas con la evolución posoperatoria (n = 615).

Variable	Frecuencia (%)
Margen anatomopatológico (mm)	
0 mm	79 (12,8)
> 0 mm	536 (87,2)
Morbilidad posoperatoria	
No	349 (56,7)
Sí	266 (43,3)
Clasificación Clavien-Dindo¹	
I	53 (8,7)
II	146 (23,7)
III	63 (10,2)
IV	4 (0,7)
V ²	0 (0,0)
Quimioterapia adyuvante de las metástasis	
Sí	511 (83,1)
No/Desconocido ³	104 (16,9)

¹Porcentajes calculados sobre el 100 % de pacientes del estudio. ²La mortalidad posoperatoria en esta serie es del 0 % al considerarse un criterio de exclusión del estudio. En la población de pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Hospital La Fe entre enero de 2000 y mayo de 2018 la mortalidad posoperatoria es del 1,7 % (13 pacientes fallecidos de un total de 764 intervenidos. ³En 8 casos (1,3 %) se desconoce si el paciente fue tratado con quimioterapia adyuvante por pertenecer a otro centro hospitalario.

5.1.2 Estudio descriptivo de la recidiva y su tratamiento

Doscientos treinta y cinco pacientes (38,2 %) tuvieron una recidiva precoz de la enfermedad neoplásica (hepática y/o extrahepática) durante el primer año tras la cirugía hepática, ciento ochenta y siete pacientes (30,4 %) tuvieron una

recidiva posterior al año tras la cirugía. Ciento noventa y tres pacientes (31,4 %) no tuvieron recidiva durante el seguimiento (tabla 22). La mediana de seguimiento de los episodios clínicos fue 33 meses (RIC 18-63 meses).

Tabla 22. Tipos de recidiva (n = 615).

Tipo de recidiva	Frecuencia (%)
No recidiva	193 (31,4)
Recidiva precoz	235 (38,2)
Recidiva tardía	187 (30,4)

En las tablas 23 y 24 se describe la localización de la recidiva precoz y se expresan los porcentajes respecto al total de recidivas precoces (segunda columna) y al total de pacientes estudiados (tercera columna).

Tabla 23. Localización de la recidiva precoz (n = 235).

Localización de la recidiva precoz	Frecuencia (%)	% del total
Hepática + extrahepática	68 (28,9)	11,0
Hepática	75 (31,9)	12,2
Extrahepática	91 (38,7)	14,8
Desconocido	1 (0,4)	0,2

Tabla 24. Localización de la recidiva precoz extrahepática (n = 159). Incluye los pacientes con recidiva extrahepática, asociada o no a recidiva hepática.

Localización de la recidiva precoz extrahepática	Frecuencia (%)	% del total
Pulmón	95 (59,7)	15,4
Ganglionar	14 (8,8)	2,3
Carcinomatosis peritoneal	26 (16,3)	4,2
Otros órganos	13 (8,2)	2,1
Local: pelvis, anastomótica	9 (5,7)	1,5
Desconocido	2 (1,3)	0,3

Las tablas 25 y 26 muestran los diferentes tratamientos de la recidiva precoz.

Tabla 25. Tratamiento de la recidiva precoz hepática (n = 143). Incluye los pacientes con recidiva hepática + extrahepática y con recidiva hepática exclusiva

Tratamiento de la recidiva precoz hepática	Frecuencia (%)
Quimioterapia exclusivamente	60 (41,9)
Cirugía (± quimioterapia)	46 (32,2)
Tratamientos locales ¹ (± quimioterapia)	21 (14,7)
Tratamiento paliativo	11 (7,7)
Desconocido	5 (3,5)

¹Los tratamientos locales incluyen técnicas de ablación percutánea (radiofrecuencia, microondas), quimioembolización y radioembolización.

Tabla 26. Tratamiento de la recidiva precoz extrahepática (n = 159). Incluye los pacientes con recidiva hepática + extrahepática y con recidiva extrahepática exclusiva.

Tratamiento de la recidiva precoz extrahepática	Frecuencia (%)
Quimioterapia exclusivamente	92 (57,9)
Cirugía (± quimioterapia)	28 (17,6)
Radioterapia (± quimioterapia)	14 (8,8)
Tratamiento paliativo	17 (10,7)
Desconocido	8 (5,0)

5.1.3. Supervivencia libre de enfermedad

En la tabla 27 se describe la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con recaída precoz, tardía y sin recaída. La curva de supervivencia libre de enfermedad acumulada de Kaplan-Meier se muestra en la figura 11. La probabilidad de supervivencia libre de enfermedad al año, 2 años y 5 años es del 61,3 %, 42 % y 33,2 % respectivamente.

Tabla 27. Supervivencia libre de enfermedad según el tipo de recaída.

	Media (DE) (meses)	Mediana (meses)	RIC (meses)
Recidiva precoz	7,2 (DE 3)	7,6	5-10
Recidiva tardía	26,9 (DE 18,1)	21	16-29
No recidiva	62,5 (DE 39,6)	58	26-90

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

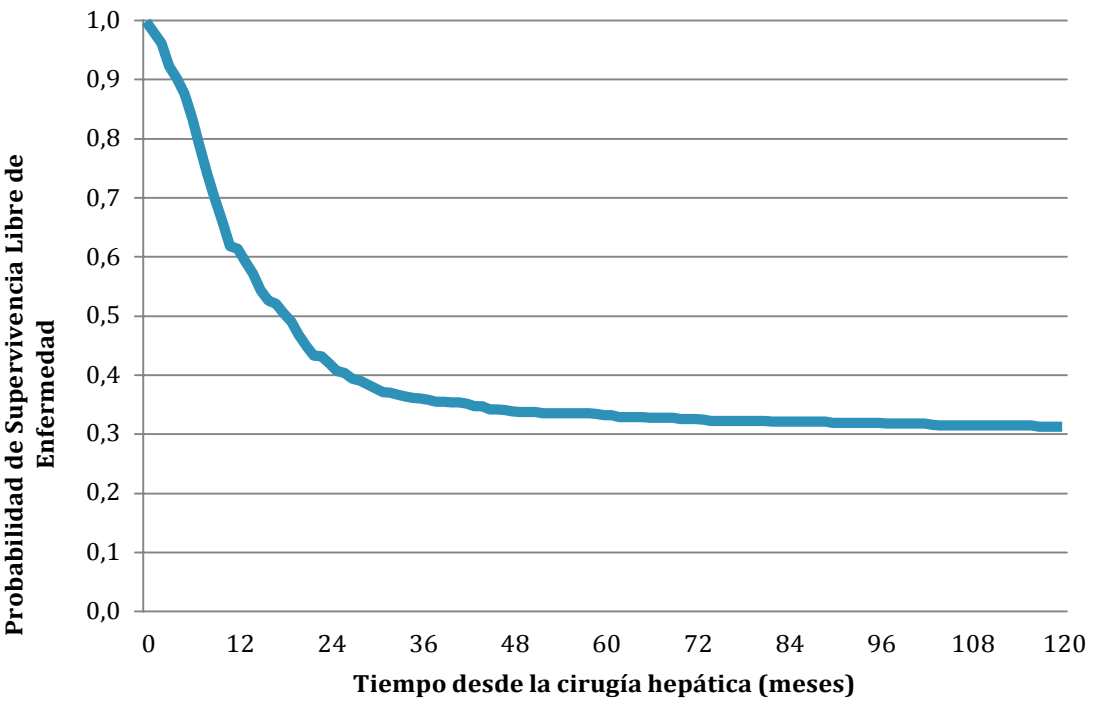


Figura 11. Curva de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes.

Meses desde la cirugía	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Probabilidad de supervivencia libre de enfermedad	0,61	0,42	0,36	0,34	0,33	0,33	0,32	0,32	0,31	0,31

5.2 ESTUDIO ANALÍTICO BIVARIANTE

En este apartado se muestra el estudio de la relación de cada una de las variables por separado con la recidiva precoz.

5.2.1 Variables cuantitativas

Se ha calculado la correlación entre variables cuantitativas con el coeficiente de Pearson. De todos los resultados obtenidos, destacamos las variables incluidas en el modelo predictivo con correlación moderada ($> 0,4$) y alta ($> 0,7$):

- GOT y GPT: correlación de 0,79.
- Urea y creatinina: correlación de 0,55.
- INR y tiempo de protrombina: correlación de 0,4.
- INR y Quick: correlación de - 0,58 (negativa).
- Número de metástasis en pruebas de imagen y número de metástasis en la cirugía: correlación de 0,73.
- Número de metástasis en pruebas de imagen y número de segmentos afectados en la cirugía: correlación de 0,65.
- Tamaño del nódulo mayor en pruebas de imagen y tamaño del nódulo mayor en la cirugía: correlación de 0,58.
- Número de segmentos afectados en la cirugía y número de metástasis en la cirugía: correlación de 0,8.

La relación de las variables cuantitativas con la recidiva precoz se estudia con el test de Mann-Whitney-Wilcoxon. En la tabla 28 aparecen las variables más importantes que han mostrado relación significativa con la recidiva precoz de la enfermedad neoplásica.

Tabla 28. Resultados del estudio bivalente de variables cuantitativas.

Variable cuantitativa	p
Edad	< 0,01
GOT	< 0,05
Creatinina	< 0,001
Número metástasis en pruebas de imagen	< 0,0001
Tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen	< 0,01
Número de metástasis en la cirugía	< 0,0001
Tamaño de la metástasis mayor en la cirugía	< 0,05
Número de segmentos afectados en la cirugía	< 0,0001
Número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente	< 0,05

Según estos resultados se interpreta que los pacientes con recidiva precoz tienen de manera significativa menor edad, cifras de GOT más altas, cifras de creatinina más bajas, mayor número de metástasis y nódulos más grandes en pruebas de imagen, y mayor número de segmentos hepáticos afectados. En la intervención quirúrgica también se detecta mayor número de metástasis y de mayor tamaño; y a estos pacientes se les transfunde mayor cantidad de concentrados de hematíes de manera perioperatoria (probablemente traduciendo intervenciones quirúrgicas más agresivas y con mayor volumen hepático resecado).

5.2.2 Variables cualitativas

Se estudia la asociación de las variables cualitativas con la recidiva precoz utilizando el test de independencia χ^2 . Se incluyen las variables cuantitativas que han sido categorizadas por presentar valores faltantes. En la tabla 29 se muestran las variables con un valor p significativo (< 0,05) y que consideramos más importantes.

Tabla 29. Resultados del estudio bivalente de variables categóricas.

Variable categórica	p
Localización del tumor primario	0,04
Mutación KRAS	< 0,0001
Quimioterapia/radioterapia neoadyuvante del tumor primario	0,0005
Tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario	0,0017
Estadio N del tumor primario	< 0,0001
Número de ganglios afectados del tumor primario	0,03
Estadio M del tumor primario	0,0008
Estadio TNM del tumor primario	0,00015
Intervalo entre diagnóstico de tumor primario y metástasis hepáticas	0,0015
Intervalo entre cirugía de tumor primario y metástasis	0,0017
Abordaje inverso	0,037
CEA preoperatorio elevado	< 0,0001
CA 19.9 elevado	0,0008
Localización de las metástasis en pruebas de imagen	0,001
Localización de las metástasis en la TC	0,0001
Número de nódulos en pruebas de imagen	0,0001
Número de nódulos en la TC	0,0001
Presencia de enfermedad extrahepática	0,0036
Realización de volumetría hepática	0,0074
Tratamiento con quimioterapia neoadyuvante	< 0,0001
Total de ciclos de quimioterapia neoadyuvante de las metástasis	0,0001
Tipo de quimioterapia neoadyuvante de las metástasis	< 0,0001
Uso de agentes biológicos	0,005
Respuesta de las metástasis a la quimioterapia	< 0,0001
Intervalo de tiempo entre el fin de la quimioterapia y la cirugía de las metástasis hepáticas	0,001

Variable categórica	p
Localización de las metástasis en la cirugía	< 0,0001
Resección anatómica	0,0095
Cirugía hepática en dos tiempos	0,03
Transfusión perioperatoria	0,04
<i>Clinical Risk Score</i> de Fong	0,0001

Según estos resultados se interpreta que la recidiva precoz está asociada más frecuentemente con tumores de localización rectal, KRAS mutados, tumores primarios que han recibido tratamiento neoadyuvante (sobre todo los tratados con irinotecán combinado o no con oxaliplatino), afectación ganglionar del tumor primario (sobre todo en los casos con más de 5 ganglios afectados, y tumores estadio IV al diagnóstico).

En cuanto a las metástasis hepáticas, la sincronidad, la localización bilateral en pruebas de imagen, la presencia de más de 4 nódulos en pruebas de imagen, las cifras elevadas de CA 19.9 y CEA preoperatorios por encima del punto de corte considerado, y la presencia de enfermedad neoplásica extrahepática asociada se relacionan de manera significativa con la recaída precoz.

La recidiva precoz es mayor en los pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante de las metástasis, sobre todo en aquellos con más de 6 ciclos de quimioterapia, en los tratados con irinotecán y con agentes biológicos. Respecto al intervalo de tiempo entre el fin de la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía hepática, aquellos casos con intervalo superior a 90 días tienen menos riesgo de recurrencia precoz que cuando el intervalo es inferior a 45 días. Cuando la respuesta radiológica a la quimioterapia es completa, el riesgo de recaída precoz es menor comparado con cualquiera de las otras respuestas (parcial, enfermedad estable o progresión). En cuanto a la resecabilidad de las metástasis, en los pacientes con recaída precoz se realiza en mayor proporción de casos, volumetría hepática, cirugía en dos tiempos clásica y abordaje inverso.

La probabilidad de recidiva precoz también aumenta según aumenta la puntuación del *Clinical Risk Score* de Fong. La localización bilateral de las metástasis en la cirugía y la transfusión perioperatoria también se asocian con mayor probabilidad de recaída precoz.

5.2.3 Análisis de supervivencia

Hay varias variables cualitativas con diferencias en la probabilidad de recidiva precoz según sus categorías, muchas de las cuales coinciden con el análisis bivalente del apartado previo. Las más importantes se muestran en la figura 12. En las curvas de supervivencia se representa en el eje de ordenadas la probabilidad de no recidiva precoz, y en el eje de abscisas el tiempo (años desde la cirugía). En cada curva se indica el valor de p según las diferencias entre categorías o niveles de cada variable. La probabilidad de no recidiva precoz se mantiene constante a partir del año de la cirugía ya que ese es el tiempo que hemos considerado como recidiva precoz.

Figura 12. Análisis de supervivencia de variables categóricas. En el eje de ordenadas se representa la probabilidad de no-recidiva precoz, y en el eje de abscisas los años desde la cirugía. En cada figura aparece el valor de p .

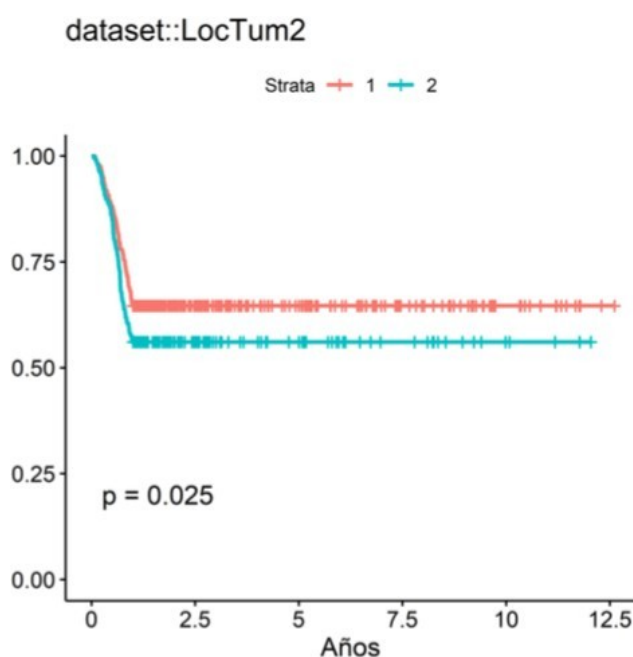


Figura 12.1. Variable LocTum2: localización del tumor primario; 1: Colon; 2: Recto.

Los tumores de recto tienen mayor probabilidad de recidiva precoz que los de localización colónica.

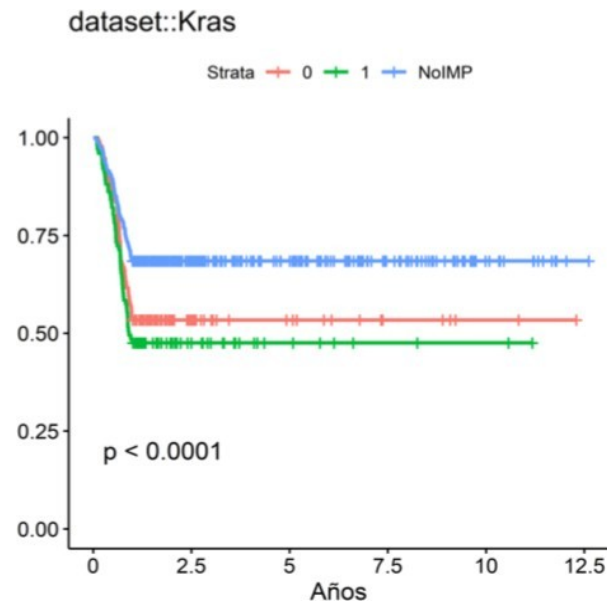


Figura 12.2. Variable Kras: mutación en gen KRAS; 0: No mutación; 1: Mutación; NoIMP: Dato no conocido.

Los pacientes con tumores KRAS mutados tienen mayor probabilidad de recidiva precoz (52 %). Los pacientes en los que no se conoce el dato tienen menor probabilidad (30,5 %) de recaída precoz.

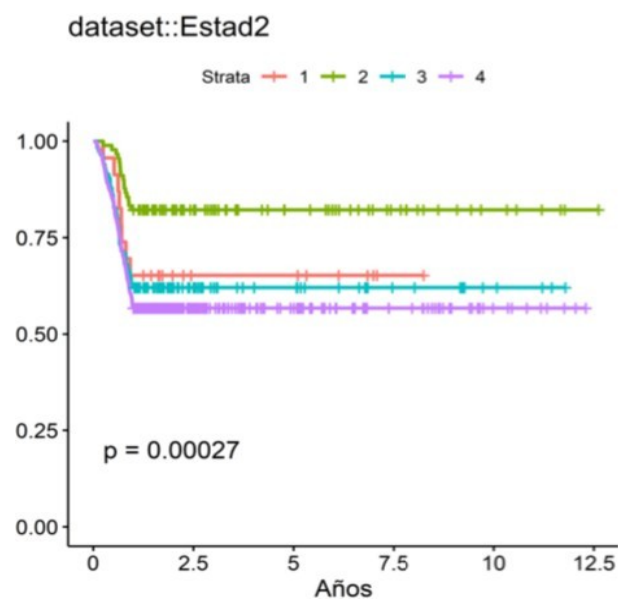


Figura 12.3. Variable Estad2: estadio del tumor primario al diagnóstico; 1: Estadio I, 2: Estadio II, 3: Estadio III, 4: Estadio IV.

Los pacientes con tumores estadio II tienen menor probabilidad de recidiva precoz y los tumores estadio IV mayor probabilidad (16,5 % vs. 44 %, $p = 0,00027$).

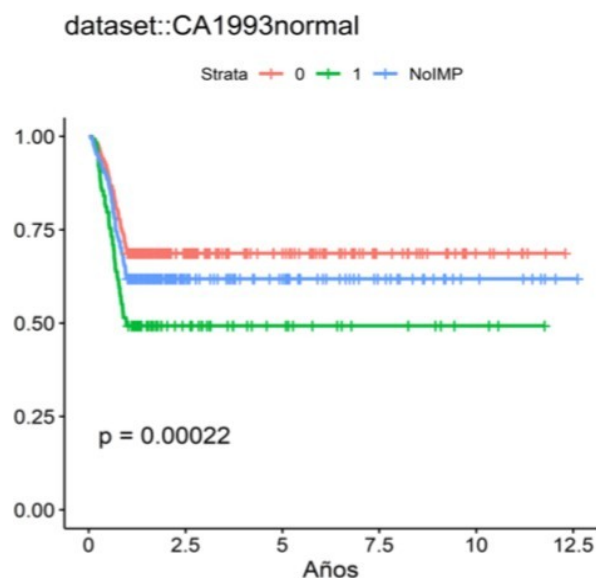


Figura 12.4. Variable CA 1993normal: valor del CA19.9 normal; 0: Valor normal, 1: Valor elevado, NoIMP: Valor no conocido.

Los pacientes con valores de marcador tumoral CA 19.9 por encima de 27 U/ml tienen mayor probabilidad de recaída precoz.

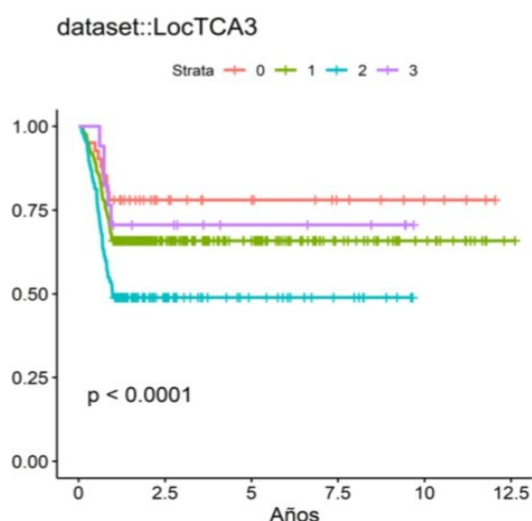


Figura 12.5. Variable LocTCA3: localización de los nódulos en la TC; 0: No hecho, 1: Unilateral, 2: Bilateral, 3: Sin hallazgos patológicos.

Los pacientes con afectación metastásica hepática bilateral en la TC tienen más probabilidad de recidiva precoz que los pacientes con afectación unilateral.

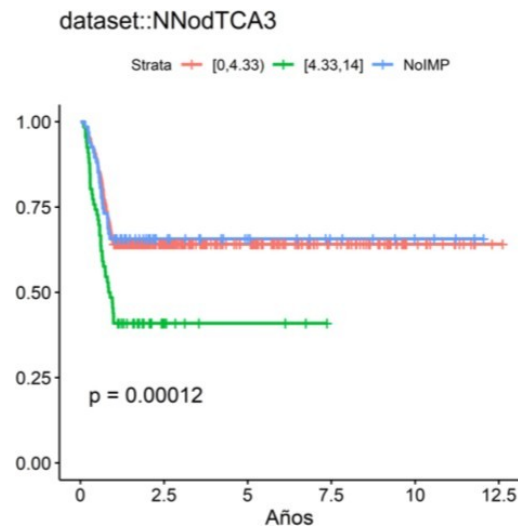


Figura 12.6. Variable NNodTCA3: número de nódulos en la TC.

Los pacientes con más de 4 metástasis hepáticas en la TC tienen más probabilidad de recaída precoz que aquellos con menos de 4 metástasis.

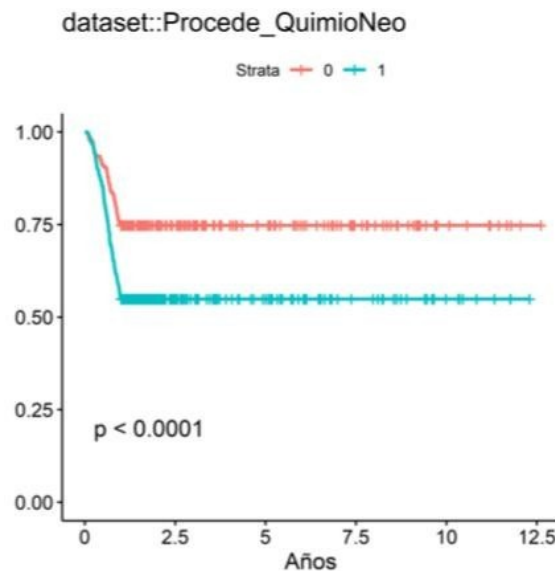


Figura 12.7. Variable Procede_QuimioNeo: pacientes con quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas; 0: No, 1: Sí.

Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas tienen más probabilidad de recidiva precoz que los no tratados.

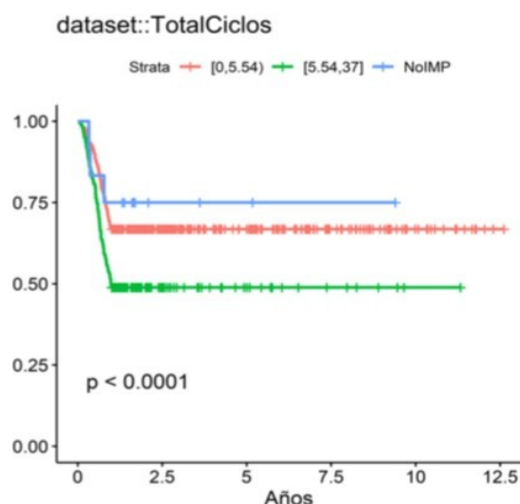


Figura 12.8. Variable TotalCiclos: número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante.

Los pacientes tratados con 6 o más ciclos de quimioterapia neoadyuvante tienen mayor probabilidad de recaída precoz (47 % vs. 36 %, $p < 0,0001$) que los tratados con menos de 6 ciclos.

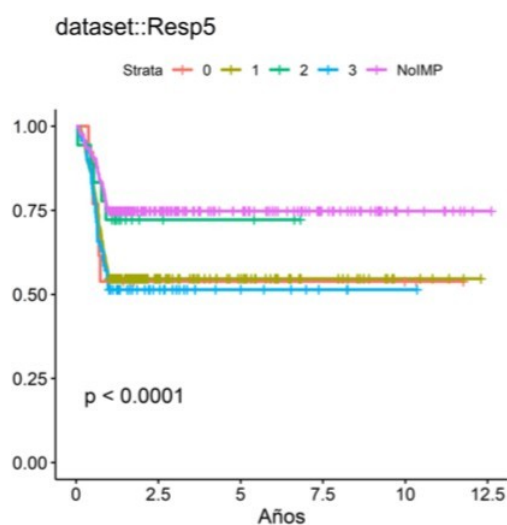


Figura 12.9. Variable Resp5: respuesta a la quimioterapia neoadyuvante; 0: Progresión, 1: Respuesta parcial, 2: Respuesta completa, 3: Enfermedad estable, NoIMP: Dato no conocido.

Los pacientes con respuesta radiológica completa tienen menor probabilidad de recidiva precoz (28 % vs. 47-49 % del resto de categorías, $p < 0,0001$).

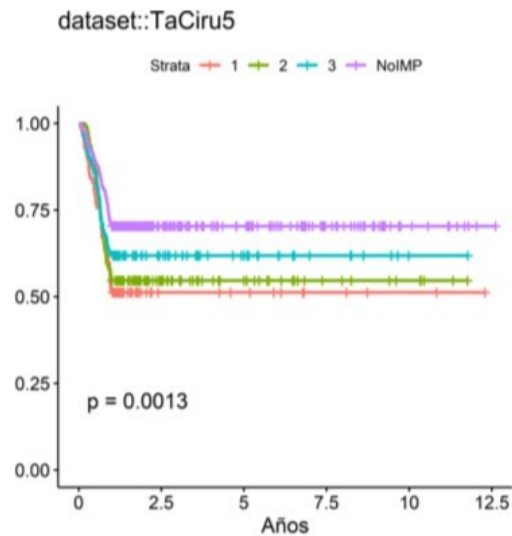


Figura 12.10. Variable TaCiru5: intervalo de tiempo entre el fin de la quimioterapia y la resección hepática; 1: Intervalo inferior a 45 días, 2: Intervalo entre 45 y 90 días, 3: Intervalo superior a 90 días; NoIMP: Desconocido.

Los pacientes con menor intervalo de tiempo entre el último ciclo de quimioterapia neoadyuvante y la cirugía hepática tienen más probabilidad de recaída precoz que los pacientes con intervalo superior a 90 días (48,5 % vs. 34 %, $p = 0,0013$).

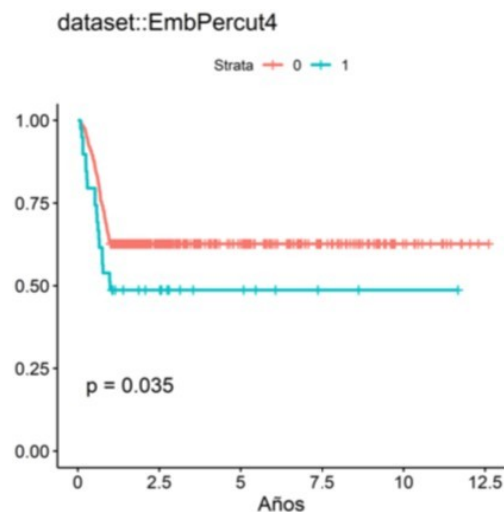


Figura 12.11. Variable EmbPercut4: embolización preoperatoria percutánea; 0: No, 1: Sí.

Los pacientes con embolización portal preoperatoria tienen más probabilidad de recidiva precoz (48,5 % vs. 36,5 %, $p = 0,035$) que aquellos sin embolización.

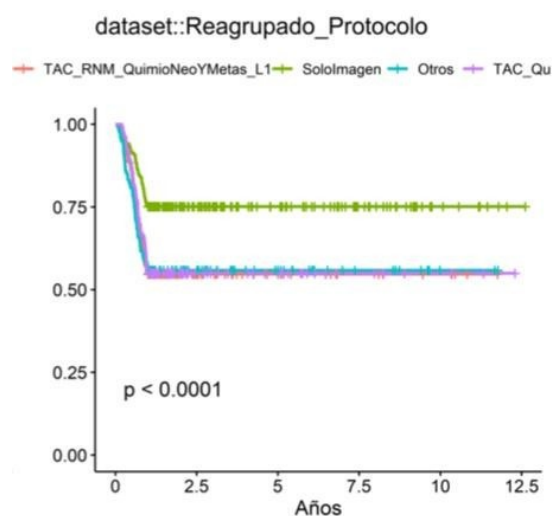


Figura 12.12. Variable Reagrupado_Protocolo: protocolos de actuación médica; TC+RM+QUIMIOTERAPIA (rojo), SOLOIMAGEN (verde), OTROS (azul), TC+QUIMIOTERAPIA (magenta).

Los pacientes del protocolo SOLOIMAGEN tienen menor probabilidad de recaída precoz (24,9 % vs. 44,4-45 %, $p < 0,0001$) que los del resto de protocolos.

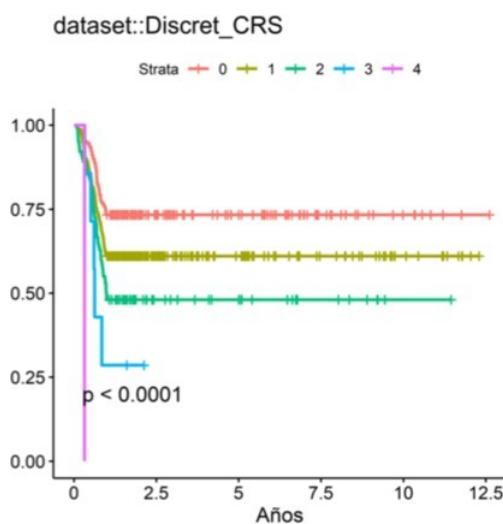


Figura 12.13. Variable Discret_CRS: *Clinical Risk Score* de Fong. Puntuación 0 (rojo), 1 (amarillo), 2 (verde), 3 (azul) y 4-5 (magenta).

Conforme aumenta la puntuación del CRS, aumenta la probabilidad de recidiva precoz.

5.3 ESTUDIO MULTIVARIANTE Y MODELO PREDICTIVO

5.3.1 Modelo de predicción general

Tras el tratamiento de datos y variables descrito en el apartado 4.8, se seleccionan las características o variables para cada modelo utilizando los métodos *Wrapper* y *Filter* (AUC, test Mann-Whitney-Wilcoxon y χ^2). Se aplican los diferentes algoritmos y se obtienen las medidas de rendimiento en el grupo test y en el de validación, obteniendo los resultados de las tablas 30 y 31.

Tabla 30. Resultados de los modelos en el conjunto de validación y test a partir de la selección de variables significativas con el método *Wrapper*.

Algoritmo	Nº variables	Exactitud		Kappa		AUC		S		E	
Grupo		V	T	V	T	V	T	V	T	V	T
RNA	114	0,64	0,59	0,29	0,20	0,68	0,58	0,72	0,68	0,59	0,54
Naïve Bayes	18	0,69	0,61	0,39	0,22	0,77	0,59	0,78	0,64	0,63	0,59
Random Forest	69	0,66	0,62	0,31	0,23	0,71	0,62	0,69	0,62	0,64	0,62
RL	24	0,72	0,64	0,42	0,25	0,79	0,60	0,74	0,55	0,70	0,70
SVM	24	0,72	0,61	0,45	0,24	0,79	0,59	0,83	0,72	0,66	0,54
XGBoost	25	0,65	0,67	0,32	0,25	0,72	0,64	0,73	0,36	0,61	0,87

AUC: Área bajo la curva. S: Sensibilidad. E: Especificidad. V: Grupo validación. T: Grupo test. RL: Regresión logística. RNA: red neuronal artificial (*Multi-layer perceptron*). SVM: *Support Vector Machine*. XGBoost: *Extreme Gradient Boosting*.

Se descartan los modelos con un número de variables elevado, como el de redes neuronales o *Random Forest* utilizando la selección de variables con el método *Wrapper*.

De todos los modelos, se escoge el modelo *Random Forest* con selección de variables con mayor AUC (método *Filter*), que tiene resultados más similares en el grupo de validación y test, y un número de variables más adecuado.

Tabla 31. Resultados de los modelos en el conjunto de validación y test a partir de la selección de variables con mayor AUC con el método *Filter*.

	Nº variables	Exactitud		Kappa		AUC		S		E	
		V	T	V	T	V	T	V	T	V	T
RNA	23	0,62	0,68	0,28	0,31	0,70	0,62	0,80	0,51	0,51	0,79
Naïve Bayes	6	0,68	0,65	0,34	0,24	0,72	0,61	0,66	0,49	0,69	0,75
Random Forest	14	0,65	0,69	0,30	0,31	0,69	0,64	0,72	0,45	0,60	0,84
RL	4	0,69	0,63	0,33	0,22	0,71	0,60	0,56	0,51	0,77	0,71
SVM	12	0,66	0,63	0,31	0,17	0,68	0,56	0,65	0,40	0,67	0,76
XGBoost	9	0,62	0,64	0,23	0,27	0,66	0,62	0,62	0,51	0,62	0,79

AUC: Área bajo la curva. S: Sensibilidad. E: Especificidad. V: Grupo validación. T: Grupo test. RL: regresión logística. RNA: red neuronal artificial (*Multi-layer perceptron*). SVM: *Support Vector Machine*. XGBoost: *Extreme Gradient Boosting*.

Este modelo cuenta con 14 variables creadas a partir de 13 variables originales:

- Localización de las metástasis en la cirugía
- (Localización de las metástasis en la cirugía) x (CRS)
- (CRS) x (Raíz cuadrada de tratamiento neoadyuvante de las metástasis)
- (Cifra INR) x (Número de segmentos afectados intraoperatorio)
- (Logaritmo de GOT) x (Raíz cuadrada de tratamiento neoadyuvante de las metástasis)
- (Número de segmentos afectados intraoperatorios) x (Intervalo de tiempo entre la cirugía del primario y metástasis)
- (Número de metástasis intraoperatorio) x (CRS)
- (Número segmentos afectados intraoperatorio) x (Cifra fosfatasa alcalina)
- (Número segmentos afectados intraoperatorio) x (Logaritmo de tamaño de la metástasis en pruebas de imagen)
- (Número segmentos afectados intraoperatorio) x (Logaritmo de GGT)
- (Número segmentos afectados intraoperatorio) x (Logaritmo de tiempo de protrombina)

- (Número de metástasis intraoperatorio) x (Logaritmo de tamaño de la metástasis en pruebas de imagen)
- (Tamaño metástasis intraoperatorio) x (Número segmentos afectados intraoperatorio)
- (Tamaño metástasis intraoperatorio) x (Tratamiento neoadyuvante con quimioterapia)

En la tabla 32 se exponen las 13 variables, una se emplea como variable original, otra como *dummy*, otras se utilizan para crear variables producto y algunas se transforman en logaritmo.

Tabla 32. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Random Forest*.

Variable	Tipo variable	Nº de veces utilizada en el algoritmo
Tamaño metástasis en la cirugía	Producto	2
Nº segmentos afectados en la cirugía	Producto	7
Nº metástasis en la cirugía	Producto	2
Log_tiempo protrombina	Producto	1
Log_GOT	Transformada (logaritmo) y producto	1
Log_GGT	Transformada (logaritmo) y producto	1
Log_Tamaño metástasis en imagen	Transformada (logaritmo) y producto	2
Localización metástasis en la cirugía	Original y producto	2
INR	Producto	1
Fosfatasa alcalina	Producto	1
CRS	Producto	3
Sqrt_Tratamiento neoadyuvante metástasis	Transformada (raíz cuadrada) y producto	3
Tiempo entre cirugía de primario y metástasis	<i>Dummy</i> y producto	1

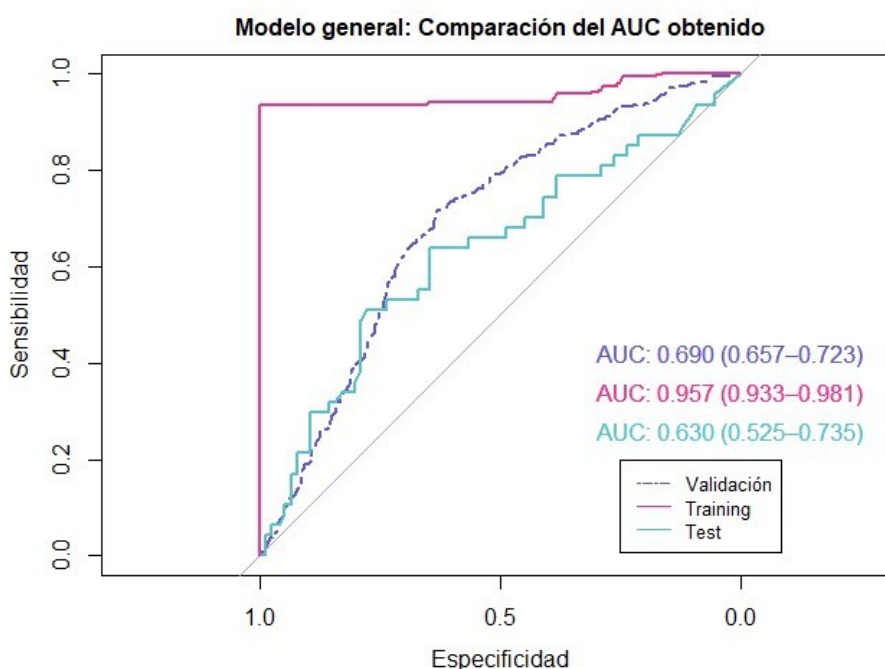
Log: logaritmo. CRS: *Clinical Risk Score* de Fong. Sqrt: raíz cuadrada.

Se realiza el ajuste de hiperparámetros obteniéndose los mejores resultados con 166 árboles, cada uno con hasta 6 características. Las métricas de evaluación de calidad y rendimiento del modelo se muestran en la tabla 33 y figura 13 (curva ROC):

Tabla 33. Métricas del modelo *Random Forest* con 14 variables.

	Exactitud	Kappa	AUC	S	E
Entrenamiento	0,97	0,94	0,96	0,94	1
Test	0,67	0,29	0,63	0,51	0,78
Validación	0,66	0,33	0,69	0,72	0,63

AUC: Área bajo la curva. S: Sensibilidad. E: Especificidad.

**Figura 13.** Curva ROC del modelo *Random Forest*. Aparecen los valores del AUC del grupo entrenamiento, test y validación con los intervalos de confianza.

Con este modelo se consigue una AUC inferior a 0,7 y una proporción de casos identificados correctamente inferior al 70 %. La variable más utilizada (7 veces) es intraoperatoria. La diferencia en la exactitud entre el grupo entrenamiento y test es grande (0,97 y 0,67 respectivamente), lo que indica que la capacidad de generalización no es adecuada. Se decide mejorar el rendimiento del modelo utilizando los protocolos de actuación médica (apartado 5.1.4) dadas las diferencias significativas entre los protocolos en la recidiva precoz.

Estos grupos de protocolos tienen diferencias en la proporción de pacientes que recidivan precozmente y los que no, como se puede observar en la tabla 34. El grupo SOLOIMAGEN es el que tiene menor porcentaje de recidivas precoces (24,9 %) y mayor porcentaje de recidivas tardías (34,1 %) y de pacientes sin recidiva (41 %). De los pacientes que reciben quimioterapia del tumor primario y neoadyuvante de las metástasis, el grupo en el que se realiza RM preoperatoria (protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA) tiene un porcentaje de recaídas precoces igual al grupo en el que no se realiza RM, pero mayor porcentaje de pacientes sin recidiva (31,5 % frente a 21,4 % del protocolo TC+QUIMIOTERAPIA).

Tabla 34. Distribución del número de pacientes con y sin recidiva en cada uno de los cuatro grupos de protocolos.

	TC+RM+QT	TC+QT	OTROS	SOLOIMAGEN
Recidiva precoz n (%)	69 (45,0)	59 (45,0)	56 (44,4)	51 (24,9)
Recidiva tardía n (%)	36 (23,5)	44 (33,6)	37 (29,4)	70 (34,1)
No recidiva n (%)	48 (31,5)	28 (21,4)	33 (26,2)	84 (41,0)
Total	153	131	126	205

QT: Quimioterapia

Se divide el conjunto de datos en los 4 protocolos y se obtienen modelos de recidiva precoz siguiendo la misma metodología para cada uno de ellos. Posteriormente se combinan las predicciones de cada uno de los modelos para crear un modelo único, tal como se explica en la Figura 14

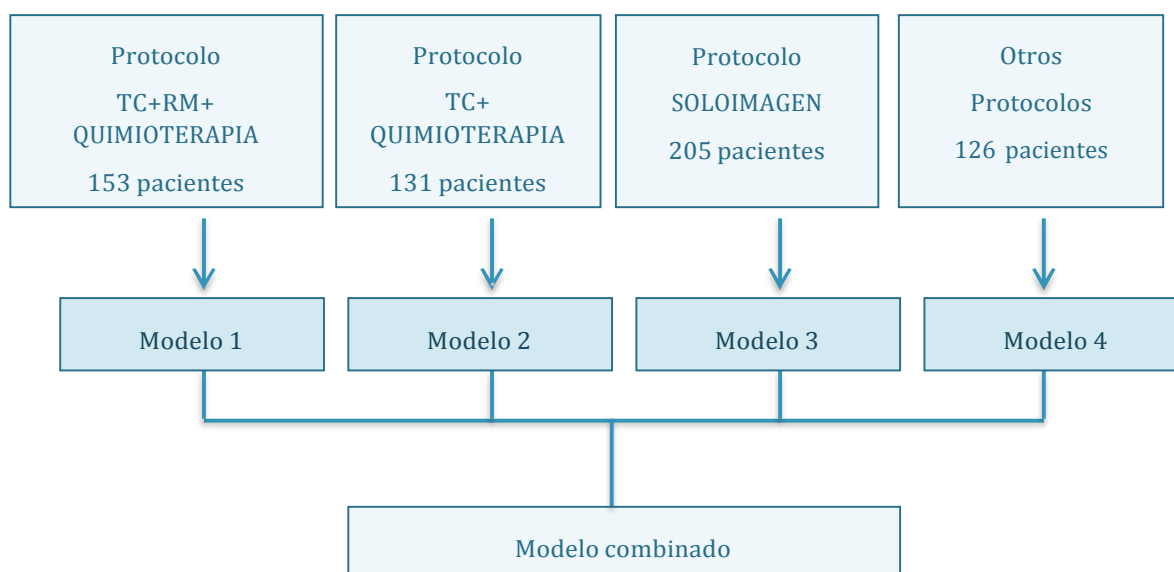


Figura 14. Esquema de desarrollo de los modelos por protocolo y combinación de éstos.

5.3.2 Modelo de predicción por protocolo

5.3.2.1 Modelo del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA

Este modelo se realiza a partir de 153 pacientes, se adecua el conjunto de datos (eliminando, transformando y normalizando variables) y se divide el conjunto en grupo de entrenamiento y test. Se analizan las métricas de los modelos según se seleccionen las variables significativas con método *Wrapper* o las filtradas según el AUC, y se escoge finalmente el modelo *Random Forest* con filtrado por variables significativas con método *Wrapper*, que es el que tiene menos diferencias entre el rendimiento esperado y el obtenido y los mejores resultados.

Este modelo cuenta con 13 variables creadas a partir de 13 variables originales:

- Valor de CA 19.9
- Tipo de quimioterapia adyuvante del primario
- Tipo de quimioterapia adyuvante del primario *dummy*
- Estadio del tumor primario al diagnóstico
- Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante de las metástasis

- Enfermedad extrahepática sincrónica tratada
- (Exponenciado del Quick) x (Tipo de quimioterapia adyuvante del primario)
- (Logaritmo de tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen) x (Logaritmo de número de nódulos tratados con ablación intraoperatoria)
- (Localización de las metástasis en pruebas de imagen) x (Logaritmo de tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen)
- (Número de intervención para el paciente) x (Logaritmo de tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen)
- (Número de segmentos con metástasis intraoperatorio) x (Logaritmo de tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen)
- (Tamaño de la metástasis mayor intraoperatorio) x (Número de segmentos afectados intraoperatorio).
- Presencia de enfermedad extrahepática en el momento del diagnóstico de las metástasis hepáticas (incluyendo tumor primario)

En la tabla 35 se exponen las 13 variables escogidas. Algunas se emplean como variable original, otras se utilizan para crear variables producto y algunas se transforman en logaritmo o exponenciado:

Tabla 35. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA.

Variable	Tipo variable	Nº de veces utilizada en el algoritmo
CA 19.9 normal	Original	1
QT adyuvante del tumor primario	<i>Dummy</i> y producto	3
Estadio tumor primario	Original	1
Nº intervención para el paciente	Producto	1
Nº ciclos quimioterapia neoadyuvante	Original	1
Enfermedad extrahepática tratada	Original	1
Exp_Quick	Transformada y producto	1
Log_tamaño metástasis en imagen	Transformada y producto	4
Log_nº nódulos tratados con ablación	Transformada y producto	1
Localización metástasis en imagen	Producto	1
Tamaño metástasis intraoperatorio	Producto	1
Nº segmentos afectos intraoperatorios	Producto	2
Enfermedad extrahepática sincrónica	Original	1

QT: quimioterapia. Exp: exponenciado. Log: logaritmo.

Se realiza el tuneado de hiperparámetros obteniendo los mejores resultados con 62 árboles, cada uno de ellos con una característica. Los valores de rendimiento obtenidos son:

- Exactitud: 74 %.
- AUC: 0,79.
- Sensibilidad: 59 %.
- Especificidad: 85 %.
- Kappa: 0,45.

El AUC que se obtiene con dicho modelo es de 0,79 (IC 95 %: 0,72-0,84), representándose en la figura 15 la curva ROC.

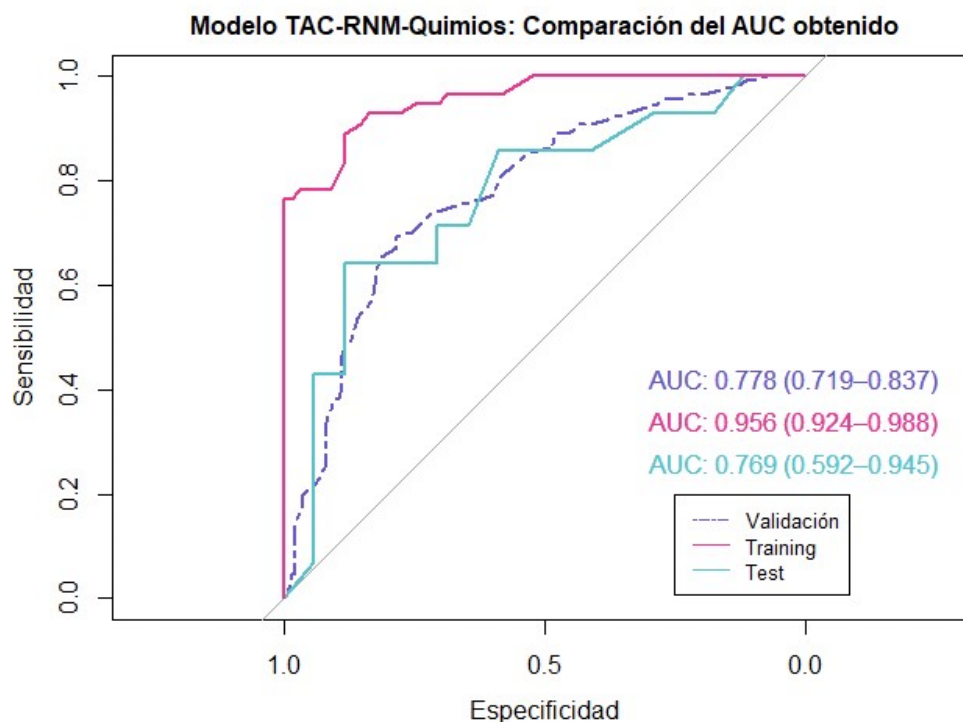


Figura 15. Curva ROC del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA con 62 árboles y 13 variables. Aparecen los valores del AUC del grupo entrenamiento, test y validación con los intervalos de confianza.

Comparado con el modelo general, este modelo tiene mejores resultados en el rendimiento con una proporción de casos identificados correctamente del 74 %, una AUC de 0,79, coeficiente Kappa superior a 0,4 (grado de concordancia moderado) y especificidad del 85 %, aunque la sensibilidad es menor (59 %). Contiene 2 variables intraoperatorias de las 13 seleccionadas. La variable más utilizada en el algoritmo es el tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen.

5.3.2.2 Modelo del protocolo TC+QUIMIOTERAPIA

Este modelo se realiza a partir de 131 pacientes. Se adecua el conjunto de datos (eliminando, transformando y normalizando variables) y se divide en grupo entrenamiento y test. Se analizan las métricas de los modelos según se seleccionen las variables significativas con método *Wrapper* o las filtradas según el AUC, y se escoge el modelo *Random Forest* con filtrado por AUC, porque, aunque tiene un

rendimiento inferior a otros modelos, es el que tiene menos diferencias entre el rendimiento esperado y el obtenido.

Este modelo cuenta con 13 variables creadas a partir de 12 variables originales:

- (Número de ganglios con metástasis del tumor primario) x (Localización de la metástasis intraoperatoria)
- (Localización de la metástasis intraoperatoria) x (*Clinical Risk Score*)
- (Número de ganglios con metástasis del tumor primario) x (*Clinical Risk Score*).
- (Número de ganglios con metástasis del tumor primario) x (Logaritmo de GPT)
- (Tamaño de metástasis mayor intraoperatorio) x (Localización de las metástasis intraoperatorio)
- (Número de ganglios con metástasis del tumor primario) x (Número de segmentos afectados de metástasis intraoperatorio)
- (*Clinical Risk Score*) x (Intervalo de tiempo entre la cirugía del tumor primario y las metástasis)
- (Localización de las metástasis intraoperatorio) x (Logaritmo del número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente)
- (Número de segmentos afectados por metástasis intraoperatorio) x (Logaritmo del número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente)
- (*Clinical Risk Score*) x (Logaritmo de creatinina)
- (Logaritmo_GOT) x (Logaritmo de glucemia)
- (Localización de las metástasis intraoperatorio) x (Intervalo de tiempo entre la cirugía del tumor primario y las metástasis)
- (Número de metástasis) x (*Clinical Risk Score*)

En la tabla 36 se exponen las 12 variables escogidas, todas se emplean para crear variables producto y algunas se transforman:

Tabla 36. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+QUIMIOTERAPIA.

Variable	Tipo variable	Nº de veces utilizada en el algoritmo
Nº ganglios afectados del primario	Producto	4
Localización de las metástasis intraoperatorio	Producto	5
CRS	Producto	5
Log_GPT	Transformada y producto	1
Tamaño metástasis intraoperatorio	Producto	1
Nº segmentos afectados intraoperatorio	Producto	2
Intervalo de tiempo entre cirugía primario-metástasis	Producto	2
Nº concentrados hematíes perioperatorio	Producto	2
Log_creatinina	Transformada y producto	1
Log_glucemia	Transformada y producto	1
Log_GOT	Transformada y producto	1
Nº metástasis intraoperatorio	Producto	1

CRS: *Clinical Risk Score*. Log: logaritmo.

Se realiza el ajuste de hiperparámetros obteniendo los mejores resultados con 62 árboles, cada uno de ellos con una característica. Los valores de rendimiento obtenidos son:

- Exactitud: 71 %.
- AUC: 0,75.
- Sensibilidad: 56 %.
- Especificidad: 83 %.
- Kappa: 0,45.

El AUC que se obtiene con dicho modelo es de 0,75 (IC 95 %: 0,68-0,82), representándose la curva ROC en la figura 16.

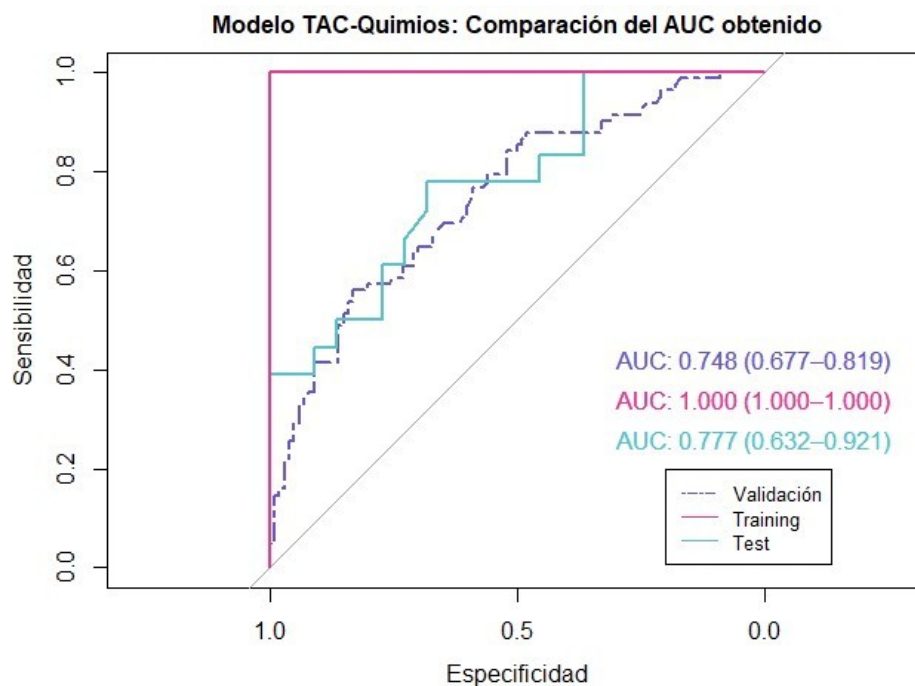


Figura 16. Curva ROC del modelo *Random Forest* para el protocolo TC+QUIMIOTERAPIA con 62 árboles y 13 variables. Aparecen los valores del AUC del grupo entrenamiento, test y validación con los intervalos de confianza.

Este modelo tiene mejores resultados que el modelo general pero ligeramente peores que el modelo TC+RM+QUIMIOTERAPIA, con una exactitud del 71 %, AUC de 0,75, y sensibilidad y especificidad de 56 % y 83 % respectivamente. El grado de concordancia es moderado (Kappa 0,45). Las variables más utilizadas por el algoritmo son el número de ganglios afectados del tumor primario, *Clinical Risk Score* y la localización de metástasis intraoperatoria. En él se utilizan 5 variables intraoperatorias.

5.3.2.3 Modelo del protocolo SOLOIMAGEN

Este modelo se realiza a partir de 205 pacientes, en este caso la división entre grupo entrenamiento y test es de 90 % y 10 % respectivamente, en este caso se incrementa el porcentaje de pacientes del grupo entrenamiento para que el aprendizaje sea mejor. Se adecua el conjunto de datos (eliminando, transformando y normalizando variables). Se analizan las métricas de los modelos según se seleccionen las variables significativas con método Wrapper o las filtradas según el

AUC, y se escoge el modelo SVM (*Support Vector Machine*) con filtrado por AUC, porque tiene un rendimiento superior, con una $AUC > 0,8$, y consigue buenos resultados solo con 7 características.

Este modelo cuenta con 7 variables creadas a partir del producto de 11 variables originales:

- (Logaritmo de creatinina) x (Tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario)
- (Número de metástasis intraoperatorio) x (Tamaño de metástasis intraoperatorio)
- (Tratamiento neoadyuvante QT-RT del tumor primario) x (Logaritmo de tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen)
- (Tratamiento neoadyuvante QT-RT del tumor primario) x (Número de segmentos hepáticos afectados intraoperatorio)
- (Logaritmo de tiempo de protrombina) x (Tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario)
- (Técnica quirúrgica del tumor primario) x (Logaritmo de glucemia)
- (Técnica quirúrgica del tumor primario) x (Logaritmo de número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente)

En la tabla 37 se exponen las 11 variables escogidas, todas se emplean para crear variables producto y algunas se transforman:

Tabla 37. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo SVM para el protocolo SOLOIMAGEN.

Variable	Tipo de variable	Nº veces utilizada en el algoritmo
Log_creatinina	Transformada y producto	1
Tipo QT neoadyuvante del primario	Producto	2
Nº metástasis intraoperatorio	Producto	1
Tamaño metástasis mayor intraoperatorio	Producto	1
QT neoadyuvante del primario	Producto	2
Log_tamaño metástasis en imagen	Transformada y producto	1
Nº segmentos afectos intraoperatorio	Producto	1
Log_tiempo protrombina	Transformada y producto	1
Técnica quirúrgica del primario	Producto	2
Log_glucemia	Transformada y producto	1
Log_nº concentrados hematíes perioperatorio	Transformada y producto	1

Log: logaritmo. QT: quimioterapia.

Se realiza el tuneado de hiperparámetros obteniendo los mejores resultados kernel gaussiano y el parámetro C de 22,62. Los valores de rendimiento obtenidos son:

- Exactitud: 72 %.
- AUC: 0,84.
- Sensibilidad: 86 %.
- Especificidad: 67 %.
- Kappa: 0,41.

El AUC que se obtiene con dicho modelo es de 0,84 (IC 95 %: 0,79-0,88), representándose en la figura 17 la curva ROC.

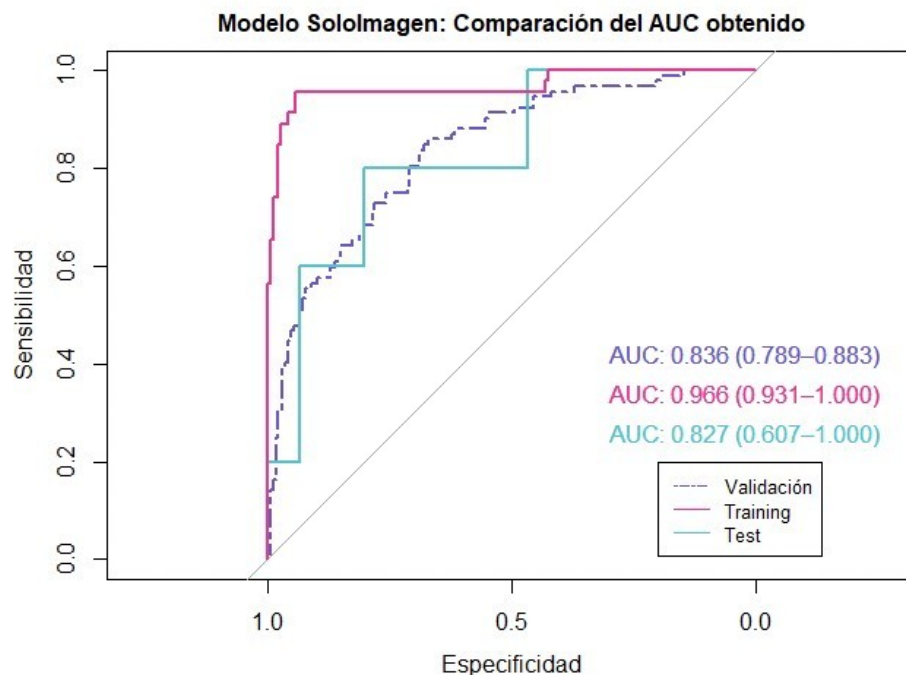


Figura 17. Curva ROC del modelo SVM para el protocolo SOLOIMAGEN con 7 variables. Aparecen los valores del AUC del grupo entrenamiento, test y validación con los intervalos de confianza.

Con este modelo se obtienen mejores resultados que en el modelo general, la exactitud es del 72 %, similar a los anteriores modelos por protocolo, pero con una AUC por encima del objetivo de 0,8. La probabilidad de identificar correctamente los pacientes con recidiva precoz (sensibilidad) es del 86 %, pero la especificidad o probabilidad de identificar correctamente a los pacientes sin recidiva precoz es peor que en los anteriores modelos por protocolo (67 %). El grado de concordancia es moderado ($Kappa = 0,41$). El algoritmo emplea cuatro variables intraoperatorias.

5.3.2.4 Modelo de OTROS PROTOCOLOS

Este modelo se desarrolla a partir de 126 pacientes, se dividen en grupo entrenamiento (90 %) y grupo test (10 %). En este caso se modifica también el porcentaje de pacientes del grupo entrenamiento para que el aprendizaje sea mejor, al ser los pacientes más heterogéneos y el protocolo más complejo. Se adecua el conjunto de datos (eliminando, transformando y normalizando

variables). Se analizan las métricas de los modelos según se seleccionen las variables significativas con método *Wrapper* o las filtradas según el AUC, y se escoge el modelo Naïve Bayes con filtrado por AUC, porque consigue los mejores resultados solo con 13 características.

Este modelo cuenta con 13 variables creadas a partir de 13 variables originales:

- CEA preoperatorio
- *Clinical Risk Score*
- Número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica del tumor primario
- (*Clinical Risk Score*) x (Localización de las metástasis en la TC)
- (Bibliografía_AlgoenImagen) x (*Clinical Risk Score*)
- (Edad) x (Localización de las metástasis en la TC)
- (Hematocrito) x (Número de nódulos en pruebas de imagen)
- (Número de nódulos en pruebas de imagen) x (Logaritmo de bilirrubina)
- (Número de segmentos afectados intraoperatorio) x (*Clinical Risk Score*)
- (Estadio M del tumor primario) x (Número de segmentos afectados intraoperatorio)
- (Estadio M del tumor primario) x (Proteínas totales)
- Proteínas totales
- Estadio T del tumor primario

En la tabla 38 se exponen las 13 variables escogidas, algunas se utilizan como variable original y otras para crear una variable producto.

Tabla 38. Variables seleccionadas por el mejor algoritmo del modelo Naïve Bayes para el protocolo OTROS.

Variable	Tipo de variable	Nº veces utilizada en el algoritmo
Valor de CEA preoperatorio	Dummy y original	1
CRS	Original y producto	4
Nº ganglios en la pieza del primario	Original	1
Localización en la TC	Producto	2
Bibliografía_AlgoenImagen ¹	Producto	1
Edad del paciente	Producto	1
Hematocrito	Producto	1
Nº nódulos en pruebas de imagen	Producto	2
Nº segmentos afectos intraoperatorio	Producto	2
Log_bilirrubina	Transformada y producto	1
Estadio M del primario	Producto	2
Proteínas totales	Original y producto	2
Estadio T del primario	Original	1

CRS: *Clinical Risk Score*. TC: tomografía computarizada. Log: logaritmo. ¹Variable definida como el hallazgo de más de una metástasis en al menos una prueba de imagen.

Se realiza el tuneado de hiperparámetros obteniendo los mejores resultados sin la necesidad de modificar el parámetro de Laplace.

Los valores de rendimiento obtenidos son:

- Exactitud: 75 %.
- AUC: 0,75.
- Sensibilidad: 72 %.
- Especificidad: 76 %.
- Kappa: 0,42.

El AUC que se obtiene con dicho modelo es de 0,75 (IC 95 %: 0,68-0,82), representándose la curva ROC en la figura 18.

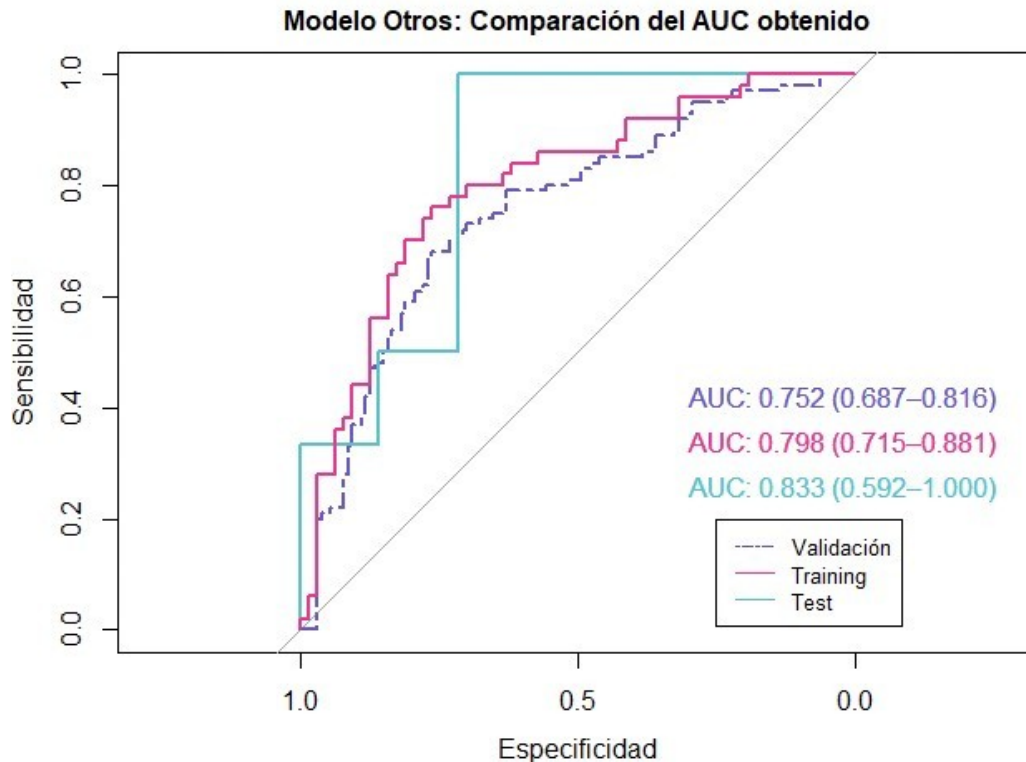


Figura 18. Curva ROC del modelo Naïve Bayes para el protocolo OTROS con 13 variables. Aparecen los valores del AUC del grupo entrenamiento, test y validación con los intervalos de confianza.

Con este modelo se obtienen unos resultados buenos con AUC y exactitud por encima de 0,75 pese a ser un protocolo que engloba un conjunto de pacientes muy heterogéneos. La sensibilidad y especificidad están mejor balanceadas que en los otros modelos por protocolo (72 % y 76 % respectivamente). El grado de concordancia en el grupo test es bueno (Kappa = 0,70), pero en el grupo de validación es moderado (Kappa = 0,42). El algoritmo utiliza solo una variable intraoperatoria.

5.3.3 Modelo de predicción final combinado

Se realiza una combinación de las predicciones de los cuatro modelos por protocolo descritos en el anterior apartado, y se crea un modelo compuesto por los cuatro algoritmos (dos *Random Forest*, SVM y Naïve Bayes) y 38 variables

originales que, con sus combinaciones, forman las 46 variables, suma de las variables de los modelos combinados (figura 19).

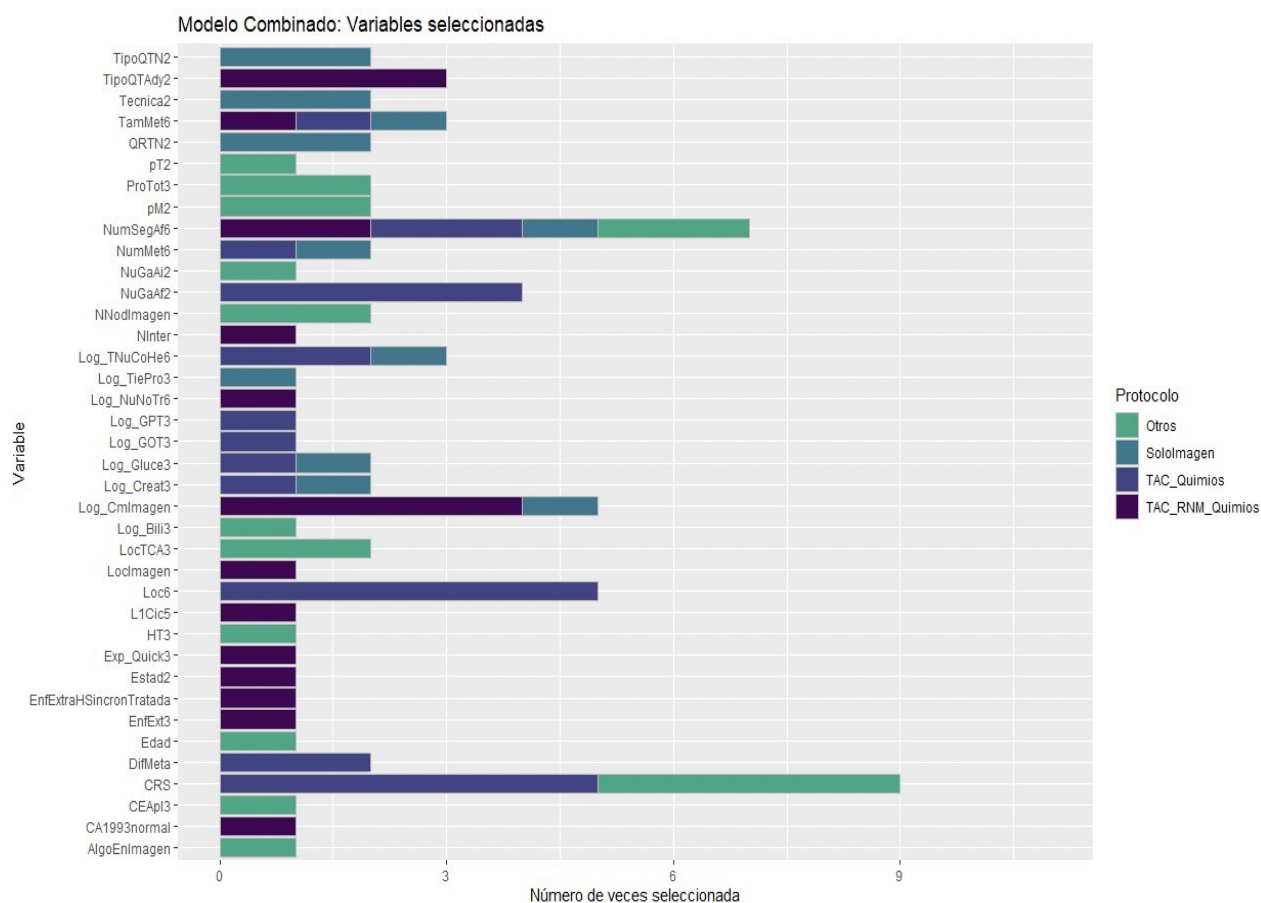


Figura 19. Variables originales del modelo combinado, número de veces que se utilizan y combinan para obtener las 46 variables del modelo combinado.

Los valores de rendimiento obtenidos en este modelo final o combinado son:

- Exactitud: 73 %.
- AUC: 0,78.
- Sensibilidad: 71 %.
- Especificidad: 74 %.
- Kappa: 0,44.

El AUC que se obtiene con dicho modelo es de 0,78 (IC 95 %: 0,75-0,81), representándose la curva ROC en la figura 20.

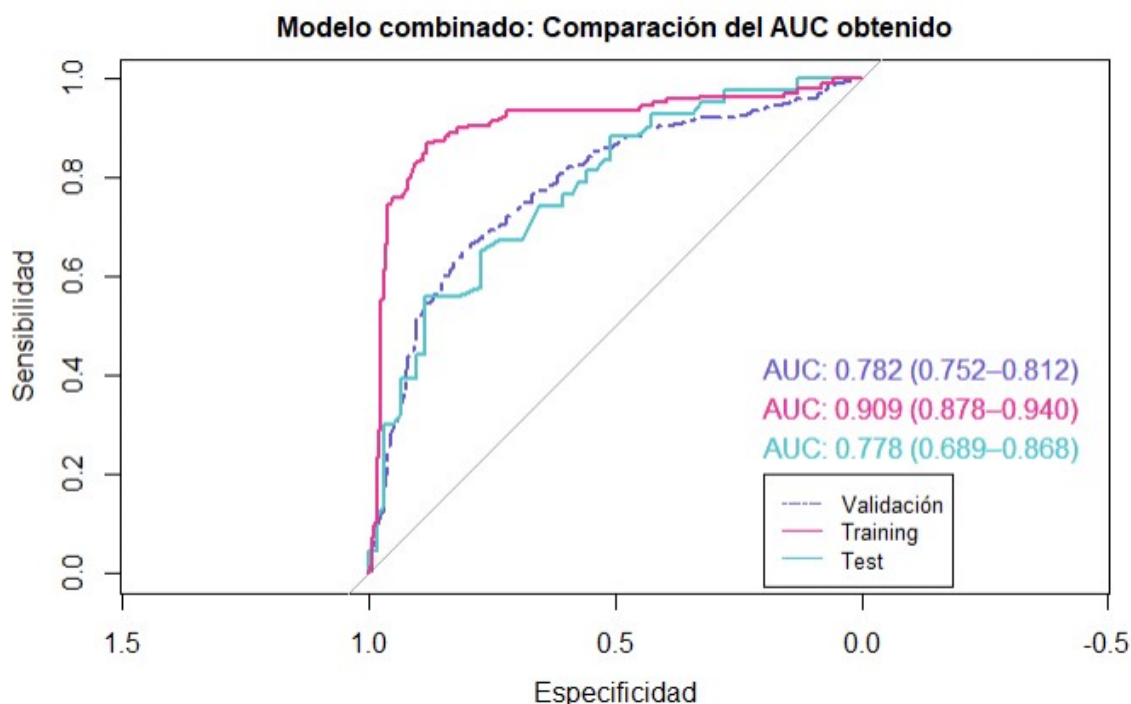


Figura 20. Curva ROC del modelo final combinado con 38 variables originales. Aparecen los valores del AUC del grupo entrenamiento, test y validación con los intervalos de confianza.

Con este modelo final se obtiene una AUC de 0,78, siendo la proporción de casos identificados correctamente del 73 %. La proporción de casos con recidiva precoz identificados correctamente (sensibilidad) es del 71 %, y la de casos sin recidiva precoz identificados de manera correcta (especificidad) es del 74 %, estando bien balanceadas. El grado de concordancia es moderado (Kappa = 0,44). El modelo funciona en el conjunto de test similar a lo esperado tras su validación.

En la tabla 39 se resumen las características de los diferentes modelos obtenidos. En la columna “nº variables” se detalla el número de variables o características utilizadas por cada algoritmo, estas proceden del producto o transformación de un número de variables originales que se especifica entre paréntesis. Según las características clínicas de cada paciente en el que vayamos a

predecir el riesgo de recaída precoz, el modelo aplicará uno u otro algoritmo a partir de 11-13 variables originales.

Tabla 39. Características de los modelos obtenidos.

Modelo	Nº variables (originales)	Algoritmo	Exactitud	AUC	S	E
General	14 (13)	<i>Random Forest</i>	0,66	0,69	0,72	0,63
Protocolo TC+RM+QT	13 (13)	<i>Random Forest</i>	0,74	0,79	0,59	0,85
Protocolo TC+QT	13 (12)	<i>Random Forest</i>	0,71	0,75	0,56	0,83
Protocolo SOLOIMAGEN	7 (11)	SVM	0,72	0,84	0,86	0,67
Protocolo OTROS	13 (13)	Naïve Bayes	0,75	0,75	0,72	0,76
Combinado o Final	46 (38)	Combinación RF+SVM+NB	0,73	0,78	0,71	0,74

AUC: Área bajo la curva. S: Sensibilidad. E: Especificidad. QT: Quimioterapia. SVM: *Support Vector Machine*. RF: *Random Forest*. NB: Naïve Bayes.

Con el modelo final, fruto de la combinación de los cuatro modelos creados por protocolo, se consigue mejor capacidad predictiva que con el modelo general creado inicialmente, siendo la exactitud, AUC y especificidades superiores.

5.3.4 Comparación de los resultados de los modelos desarrollados con la regresión logística

En las tablas 40 y 41 se comparan las métricas de rendimiento de los modelos predictivos creados por protocolo, en el grupo de test y de validación respectivamente, y previamente al tuneado de hiperparámetros, con la regresión logística.

El número de variables es menor con la regresión logística en todos los protocolos, a excepción del protocolo OTROS, en el que la regresión logística tiene más variables.

En el grupo test, todos los modelos de *machine learning* presentan unas métricas muy superiores a la regresión logística, sobre todo en los protocolos TC+RM+QUIMIOTERAPIA, TC+QUIMIOTERAPIA y SOLOIMAGEN.

En el grupo validación el rendimiento de los modelos de *machine learning* es similar al del grupo test. El rendimiento de la regresión logística mejora en el grupo validación, pero existe mayor diferencia en el funcionamiento del modelo entre lo obtenido en el test y tras su validación que con los otros algoritmos, sobre todo en los protocolos TC+QUIMIOTERAPIA y SOLOIMAGEN, lo que indica que su capacidad para generalizar y realizar predicciones no es adecuada.

Atendiendo a cada protocolo individualmente en el grupo de validación, en el modelo del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA el rendimiento con el algoritmo de *Random Forest* es superior a la regresión logística. En el modelo del protocolo TC+QUIMIOTERAPIA las métricas en el grupo de validación son discretamente mejores en el modelo de regresión logística, exceptuando la especificidad. En el protocolo SOLOIMAGEN la exactitud es la misma, pero el resto de métricas mejoran con el algoritmo *Support Vector Machine*. En el modelo del protocolo OTROS, las métricas con el *machine learning* y la regresión logística son muy similares.

Tabla 40. Características de los modelos de *machine learning* y regresión logística para cada protocolo en el grupo de test.

Protocolo	Modelo	Nº variables	Exactitud	Kappa	AUC	S	E
TC+RM+ QUIMIOTERAPIA	RF	13	0,71	0,42	0,74	0,79	0,65
	RL	8	0,65	0,23	0,59	0,21	1
TC+ QUIMIOTERAPIA	RF	13	0,72	0,45	0,78	0,78	0,68
	RL	11	0,57	0,15	0,51	0,56	0,59
SOLOIMAGEN	SVM	7	0,90	0,73	0,84	0,80	0,93
	RL	6	0,30	0,22	0,49	0,40	0,27
OTROS	NB	13	0,85	0,70	0,83	1	0,71
	RL	15	0,77	0,53	0,69	0,67	0,86

AUC: Área bajo la curva. S: Sensibilidad. E: Especificidad. RF: *Random Forest*. RL: Regresión logística. SVM: *Support Vector Machine*. NB: Naïve Bayes.

Tabla 41. Características de los modelos de *machine learning* y regresión logística para cada protocolo en el grupo de validación.

Protocolo	Modelo	Nº variables	Exactitud	Kappa	AUC	S	E
TC+RM+ QUIMIOTERAPIA	RF	13	0,73	0,45	0,78	0,63	0,81
	RL	8	0,71	0,42	0,75	0,65	0,76
TC+ QUIMIOTERAPIA	RF	13	0,71	0,40	0,77	0,56	0,83
	RL	11	0,73	0,47	0,80	0,88	0,61
SOLOIMAGEN	SVM	7	0,80	0,51	0,81	0,74	0,82
	RL	6	0,80	0,44	0,77	0,53	0,89
OTROS	NB	13	0,74	0,47	0,78	0,67	0,79
	RL	15	0,73	0,46	0,79	0,76	0,71

AUC: Área bajo la curva. S: Sensibilidad. E: Especificidad. RF: *Random Forest*. RL: Regresión logística. SVM: *Support Vector Machine*. NB: Naïve Bayes.

5.3.5. Aplicación clínica del modelo predictivo final

El modelo final cuenta con 38 variables originales, que combinándolas entre sí conforman las 46 variables que utiliza para la predicción de la recidiva precoz (figura 19). Según las características clínicas de cada paciente, éste se clasifica en uno de los cuatro protocolos de actuación médica (TC+RM+QUIMIOTERAPIA, TC+QUIMIOTERAPIA, SOLOIMAGEN y OTROS). En cada protocolo se usa un determinado algoritmo de *machine learning* (*Random Forest*, SVM o Naïve Bayes) para calcular la probabilidad de recidiva precoz. Cada algoritmo utiliza entre 11 y 13 variables originales.

Para facilitar su aplicación práctica se ha desarrollado en colaboración con el IDAL (*Intelligent Data Analysis Laboratory*) de la Universitat de València una web con una interfaz en la que aparecen cinco apartados disponibles en cinco pestañas diferentes. La primera pestaña corresponde al apartado de información general, en el que se explica el objetivo del desarrollo del modelo y su rendimiento, y las características clínicas de cada uno de los protocolos de actuación médica, para poder clasificar al paciente (figura 21).

A continuación, aparecen cuatro pestañas, una para cada protocolo, con las variables utilizadas en cada uno de estos (figura 22). Las variables cualitativas tienen una pestaña desplegable con cada una de las categorías para seleccionar la correspondiente al paciente. Las variables cuantitativas tienen una casilla para escribir el dato numérico correspondiente (figura 23). Al final de cada página se dispone de un botón para calcular la probabilidad de recidiva precoz al año de la cirugía, el resultado se expresa en porcentaje (figura 24).

Información general

Este proyecto lo desarrolló el IDAL (Intelligent Data Analysis Laboratory) de la Universitat de València en colaboración con la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Transplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Su principal objetivo fue desarrollar con machine learning un modelo de predicción de recidiva precoz tras la cirugía hepática por metástasis de origen colorrectal. Se definió recidiva precoz como la reaparición de enfermedad neoplásica hepática y/o sistémica en los primeros 12 meses tras la cirugía hepática, tras un periodo de ausencia de enfermedad.

Es conocido que la recurrencia precoz se asocia con peor supervivencia y menor porcentaje de pacientes sometidos a re-resección hepática, comparada con las recurrencias tardías. Consideramos útil el desarrollo de un modelo predictivo de recidiva precoz con variables actualizadas, que nos permita conocer de manera preoperatoria el riesgo de recurrencia de cada paciente y nos ayude en la toma de decisiones terapéuticas dentro del comité multidisciplinar, en base a unos criterios sólidos, para conseguir el máximo beneficio para el paciente.

En el proceso de desarrollo del modelo se identificaron mediante un análisis de componentes principales subgrupos de pacientes en los que el riesgo de recidiva precoz era diferente. Estos subgrupos diferían entre sí en las pruebas de imagen diagnósticas y el tratamiento con quimioterapia del tumor primario y las metástasis hepáticas que se habían realizado en cada paciente. Se agruparon en 4 grandes grupos de protocolos de actuación médica:

- **TC + RM + Quimioterapia:** pacientes a los que se les realiza una TC y una RM en el estudio preoperatorio de las metástasis hepáticas, y se administra quimioterapia neoadyuvante del tumor primario y neoadyuvante de las metástasis. Son más frecuentemente pacientes con tumores primarios estadio IV al diagnóstico, con metástasis hepáticas sincrónicas.
- **TC + Quimioterapia:** pacientes a los que se les realiza una TC en el estudio preoperatorio y se administra quimioterapia neoadyuvante del tumor primario y neoadyuvante de las metástasis. No se realiza RM hepática preoperatoria. Son más frecuentemente pacientes con tumores primarios estadio IV al diagnóstico, con metástasis hepáticas sincrónicas.
- **Sólo imagen:** pacientes a los que en el estudio preoperatorio se les realiza una o varias pruebas de imagen, pero que no reciben quimioterapia neoadyuvante de las metástasis. En su mayoría son pacientes con estadios del tumor primario I y II, y metástasis metacrónicas sobre todo tardías.
- **Otros:** pacientes que no cumplen ninguna de las características de los otros grupos. Engloban el resto de protocolos con representaciones inferiores a 20 pacientes por protocolo.

Figura 21. Pestaña de información general de la aplicación web.

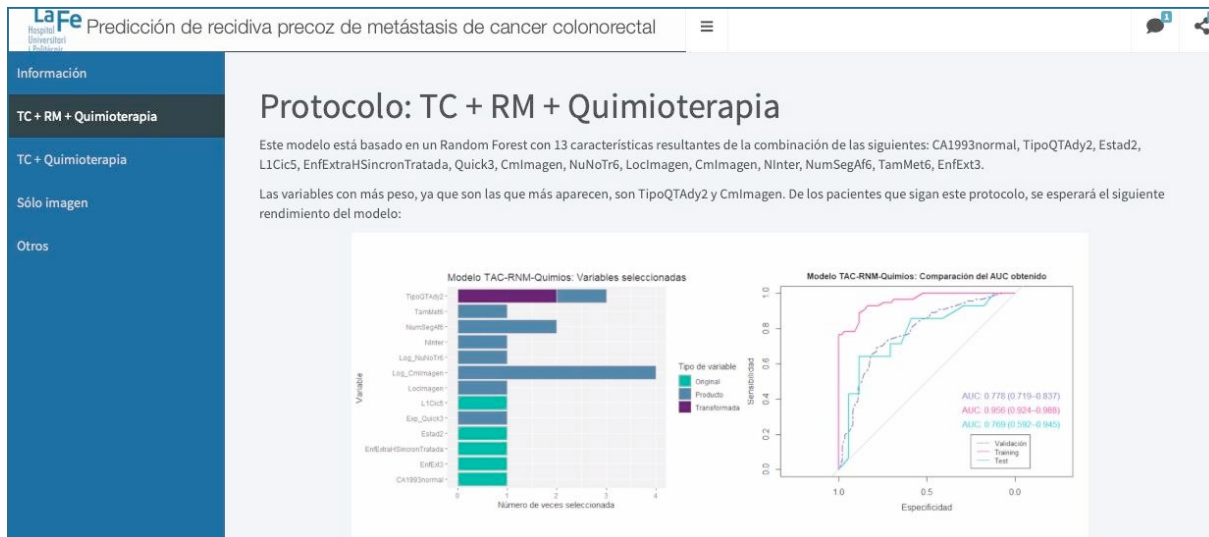


Figura 22. Pestaña del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA de la aplicación web.

Información relacionada con el tumor primario

Estadio del tumor primario en el momento del diagnóstico: Estadio I

Tipo de quimioterapia recibida como adyuvancia del tumor primario: Ninguna

Información preoperatoria de las metástasis

Valor del antígeno CA 19.9 normal o elevado (>27 U/mL) preoperatorio de las metástasis Normal	Índice de Quick preoperatorio (%) de las metástasis 1	Número de ciclos de quimioterapia recibidos (Línea 1) Menos de 7	Número de intervenciones de metástasis hepáticas hasta la fecha 0
Enfermedad extrahepática presente en el momento del diagnóstico y tratamiento de las metástasis hepáticas (incluye el tumor primario) No	Enfermedad metastásica extrahepática sincrónica No	Localización de las metástasis por pruebas de imagen Unilateral	Tamaño de la metástasis más grande en las pruebas de imagen, en centímetros 1

Figura 23. Captura de pantalla de algunas de las variables del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA.

Probabilidad de recidiva precoz

Obtenga la estimación de riesgo

Cálculo

El modelo predice:

La estimación de riesgo de recidiva precoz es **<1%**, por lo que se estima que el paciente tiene un **riesgo bajo** de recidivar precozmente

Figura 24. Botón de la aplicación para cálculo de la probabilidad de recidiva precoz.

El formulario para introducir los datos se encuentra disponible en la siguiente dirección web:

<https://lacarrascoribelles-idal-uv.shinyapps.io/EarlyRecurrenceColonorectalCancerMetastases/>

El modelo puede aplicarse en los casos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión del estudio (apartado 4.3). Para su uso en la consulta los pasos a seguir son:

- 1) Clasificar a cada paciente en un protocolo de actuación médica según las pruebas de imagen preoperatorias y si ha recibido quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas.
- 2) Rellenar las variables de la pestaña correspondiente a dicho protocolo.
- 3) Pulsar sobre el botón de “cálculo” para obtener la estimación.

El resultado obtenido (probabilidad de recaída precoz expresada en %) es un valor que permite clasificar cada caso en tres grupos, según unos puntos de corte considerados en el proceso de creación: riesgo bajo (< 40 %), intermedio (40-60 %) o alto (> 60%).

Aquellas variables correspondientes a información intraoperatoria se completan con datos estimados según las pruebas de imagen y la planificación quirúrgica, para el cálculo del riesgo de recidiva preoperatoria.

En los casos en que los hallazgos durante la cirugía no coinciden con lo planificado en el estudio preoperatorio (localización, número, tamaño de metástasis, transfusión de sangre intraoperatoria y/o ablación con radiofrecuencia o microondas de alguna de las metástasis), se pueden modificar estas variables y recalcular el riesgo de recaída precoz de manera intraoperatoria.

En caso de variables desconocidas (por ejemplo, relacionadas con la anatomía patológica del tumor primario en caso de metástasis sincrónicas con abordaje inverso, o en caso de información no disponible), el modelo se ha diseñado para poder calcular igualmente la probabilidad de recidiva precoz con un adecuado rendimiento (figura 25).

Información relacionada con el tumor primario			
Tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y/o radioterapia del tumor primaria	Tipo de quimioterapia recibida como neoadyuvancia del primaria	Técnica quirúrgica del tumor primario	
Sí	Basada en oxaliplatino	Desconocida	

Información preoperatoria de las metástasis			
Tamaño de las metástasis más grande en las pruebas de imagen (cm)	Tiempo de protrombina (s)	Cifra de glucemia preoperatoria (mg/dL)	Cifra de creatinina preoperatoria (mg/dL)
3	11	100	1

Figura 25. Ejemplo de cálculo de probabilidad de recidiva precoz en el que se desconoce la información acerca de la técnica quirúrgica del tumor primario.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El número de pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal tratados con cirugía ha aumentado progresivamente en los últimos años debido a varios factores: el aumento de la eficacia de los tratamientos con quimioterapia que ha permitido mayores tasas de respuesta de las metástasis y mejor control de la enfermedad metastásica, las mejoras en la técnica quirúrgica y cuidados perioperatorios, que han permitido disminuir la morbilidad asociada al procedimiento, y el mejor conocimiento de la enfermedad neoplásica y los factores de riesgo de recidiva que permiten una selección más adecuada de los pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía.

La resecabilidad de las metástasis se considera de manera individual para cada paciente, en el seno de un comité multidisciplinar, desde dos puntos de vista:

- El oncológico: tiene en cuenta la capacidad de realizar un tratamiento efectivo de la enfermedad neoplásica hepática y/o extrahepática en caso de que exista, con la combinación de cirugía y quimioterapia.
- El quirúrgico: tiene en cuenta la operabilidad del paciente, y la capacidad de resecar todas las metástasis dejando un adecuado volumen del futuro remanente y calidad de éste (adecuada vascularización y drenaje biliar).

Pese a todas estas mejoras y consideraciones, entre un 40-80 % de los pacientes intervenidos presenta una recaída de la enfermedad neoplásica, y en un 10-38 % de todos los pacientes la recaída es precoz. Esto es debido a la ampliación de las indicaciones quirúrgicas en las últimas décadas, que conlleva que actualmente se intervengan pacientes con mayor carga tumoral hepática en los que el riesgo de recidiva es mayor, pero que obtienen con la cirugía un notable beneficio en cuanto a supervivencia comparado con aquellos pacientes que se tratan solo con quimioterapia [8,15,31,52,89].

Se han estudiado en muchas publicaciones los factores de riesgo de recaída de la enfermedad, que dependen de características del tumor primario, de las

metástasis o de los tratamientos (quimioterapia y/o cirugía). Muchos de estos factores también se asocian con una peor supervivencia a largo plazo, estando la recidiva precoz en relación con una disminución de la supervivencia global y menor porcentaje de rescates quirúrgicos respecto a las recidivas tardías. El tipo de recaída según su precocidad y su localización condicionará el tratamiento del paciente y su pronóstico, siendo las recaídas hepáticas y pulmonares las que tienen mejor pronóstico a largo plazo, sobre todo cuando son subsidiarias de un tratamiento quirúrgico de rescate.

El conocimiento de los factores de riesgo de recidiva permite una mejor selección de los pacientes candidatos a cirugía y que más pueden beneficiarse del riesgo-beneficio de someterse a una resección quirúrgica. Existen numerosas publicaciones internacionales que han desarrollado modelos predictivos de supervivencia y recurrencia con el fin de prever el resultado tras la cirugía de metástasis hepáticas. La creación de un modelo predictivo de recurrencia precoz para uso preoperatorio es el objetivo de este estudio, con la intención de ayudar en la selección de los pacientes candidatos a cirugía o en la decisión del tratamiento más adecuado, por ejemplo realizando en pacientes de alto riesgo de recurrencia precoz un estudio preoperatorio más exhaustivo, planteando la administración de quimioterapia antes de la intervención para valoración de la respuesta a esta, o realizando un seguimiento posterior más estrecho. El uso del modelo predictivo en la toma de decisiones clínicas busca evitar un tratamiento quirúrgico fútil y someter al paciente a un riesgo innecesario con dudoso beneficio oncológico que, además, suponga una demora en el tratamiento sistémico. En aquellos pacientes en los que la probabilidad de recidiva precoz calculada fuese baja, podría optarse por una cirugía directa y administración de quimioterapia adyuvante. También resulta de utilidad conocer esta probabilidad en los casos en que la decisión de la indicación quirúrgica resulta dudosa por el estado general del paciente.

Los modelos predictivos creados con inteligencia artificial presentan varias ventajas: por una parte, el tratamiento de los datos faltantes permite evitar la pérdida de información y trabajar con datos estimados sin que empeore el rendimiento. Por otra parte, son capaces de establecer relaciones ocultas y multidimensionales entre variables, que se asemejan a las relaciones y decisiones

tomadas en la práctica clínica. El aprendizaje del modelo mejora de manera autónoma según los nuevos datos que se le proporciona con el entrenamiento, con lo que se obtienen algoritmos con buen rendimiento, buena capacidad de generalización y resultados fácilmente comprensibles para el médico, como en el presente estudio, en el que tras aplicar el modelo se obtiene una cifra que expresa la probabilidad de recidiva precoz, que es un dato objetivo y fiable con el que se puede trabajar en la práctica clínica.

Durante el desarrollo del modelo con *machine learning* se ha observado que cuando algunos datos intraoperatorios se tienen en cuenta en el algoritmo, la capacidad predictiva del modelo mejora considerablemente. Por ello se ha desarrollado un modelo predictivo que utiliza variables que corresponden a datos intraoperatorios. Inicialmente se calcularía el riesgo de recidiva precoz previamente a la cirugía, haciendo una estimación de esos datos intraoperatorios. En aquellos pacientes en los que los hallazgos durante la cirugía (localización, número, tamaño de las metástasis, transfusión de sangre en la cirugía y/o ablación con radiofrecuencia o microondas de alguna de las metástasis) no coinciden con lo planificado en el estudio preoperatorio, se recalcula el riesgo de recaída precoz. Esta nueva cifra obtenida durante la intervención tiene la finalidad de ser un dato objetivo sobre el que se sustente un cambio de decisión del plan quirúrgico (cambiar el tipo de resección, combinarla con una tratamiento ablativo o desestimarla) o tras la cirugía (seguimiento más estrecho o administración de tratamiento adyuvante).

6.1 ESTRUCTURA DEL TRABAJO

Base de datos y tipo de estudio

Partimos de una base de datos de más de mil pacientes de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, intervenidos de metástasis hepáticas de diferentes tumores primarios. La población de nuestro estudio comprende 615 registros de pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con intención curativa entre enero de 2005 y mayo de 2018. El número de cirugías anuales por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe aumentó progresivamente desde los registros iniciales en la década de los 90 hasta el año 2005. Entre 1995 y 2005 se intervinieron 250 casos en total con un índice de resecabilidad del 81 %, y a partir de 2005 la cifra de pacientes operados anualmente se ha mantenido estable en torno a 45-70 cirugías al año [90].

La morbilidad posoperatoria en el presente estudio es del 43,3 %, siendo la mayoría complicaciones leves. Las complicaciones graves (grado III o IV de la clasificación de Clavien-Dindo) se diagnostican en el 10,9 % de casos.

La mortalidad posoperatoria en esta serie es nula, al considerarse un criterio de exclusión del estudio. La mortalidad posoperatoria (definida como la mortalidad acontecida en los primeros 90 días tras la cirugía) calculada en la población de pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en el Hospital La Fe de Valencia entre enero de 2000 y mayo de 2018 es del 1,7 % (13 fallecidos de un total de 764 pacientes intervenidos).

El estudio es observacional y retrospectivo, partiendo de una base de datos en la que se recogen prospectivamente variables relacionadas con las metástasis, su tratamiento y seguimiento. Los pacientes seleccionados para el estudio han llevado un seguimiento posterior en consultas durante al menos un año tras la cirugía, con el objetivo de identificar aquellos con recidiva precoz y establecer los factores de riesgo para desarrollar un modelo predictivo de recidiva precoz con *machine learning*.

Periodo de tiempo de la recogida de datos y avances médicos durante este

Se trata de una serie de casos intervenidos en un amplio periodo de tiempo (13 años) en los que ha habido avances diagnósticos (en pruebas diagnósticas y conocimiento de la biología tumoral), quirúrgicos (en técnicas y material) y farmacológicos (uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento) que, por una parte han propiciado el aumento de pacientes candidatos a cirugía y por otra una mejoría en la morbilidad y los resultados oncológicos. Con los años se han consolidado los comités multidisciplinares para establecer la estrategia de tratamiento óptima para cada paciente. Todos los datos referentes a estos avances diagnósticos y terapéuticos se han recogido en el estudio y los desarrollamos a continuación.

En los últimos años se ha implementado en el estudio preoperatorio la realización de RM hepática con contraste hepatoespecífico para estudiar las metástasis en todos los pacientes candidatos a cirugía y en los casos de dudosa resecabilidad. La guía clínica NCCN (National Comprehensive Cancer Network) de 2022 la recomienda en todos los pacientes por encima de la TC con ese fin. También está cada vez más disponible el uso de PET-TC en muchos centros, que aunque no recomendado de rutina, se utiliza en caso de dudas de enfermedad extrahepática y en pacientes candidatos a resecciones hepáticas por metástasis recidivadas. Estas dos técnicas han permitido mejorar la precisión en el diagnóstico de la enfermedad metastásica intra y extrahepática.

Respecto al mejor conocimiento de biomarcadores moleculares, la determinación de la mutación de KRAS y BRAF (factores pronósticos de peor supervivencia), la mutación de KRAS/NRAS (factor predictivo negativo de respuesta a tratamiento con agentes biológicos anti-EGFR) y la inestabilidad de microsatélites (factor pronóstico y predictivo positivo del tratamiento con inmunoterapia), ya se realizan de rutina en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, siendo recomendadas por diferentes guías clínicas con el fin de establecer el tratamiento más adecuado en cada paciente y tener más información sobre el pronóstico de la enfermedad.

La técnica quirúrgica también ha mejorado en los últimos años debido a la mayor experiencia por parte de los cirujanos, al uso de nuevas tecnologías (hemostáticos, nuevos dispositivos de coagulación, disector ultrasónico, evaluación preoperatoria con modelización en tres dimensiones, volumetría hepática), al empleo de la cirugía mínimamente invasiva y al desarrollo de nuevas técnicas (embolización portal, deprivación venosa, cirugía en dos tiempos, ALPPS y cirugía compleja con resección vascular). Junto con los avances en el manejo intra y posoperatorio, por parte de los anestesiólogos, y en el tratamiento de las complicaciones (radiología intervencionista), que han permitido obtener mejores tasas de resecabilidad y menor morbilidad posoperatoria.

En lo que se refiere al tratamiento con quimioterapia, desde que a partir del año 2004-2005 comenzaron a utilizarse el bevacizumab, cetuximab y panitumumab en el tratamiento sistémico, y en 2010 se definió el beneficio de los agentes biológicos anti-EGFR en pacientes sin mutación en KRAS/NRAS, las tasas de respuesta a la quimioterapia han presentado un incremento espectacular, aumentando las resecciones R0 y los pacientes con enfermedad potencialmente resecable que acaban siendo sometidos a una cirugía, y mejorando la supervivencia global y libre de enfermedad.

Gracias a todos estos avances descritos también han ido cambiando los criterios para indicar la cirugía: han aumentado los pacientes sometidos a resecciones hepáticas mayores, segundas, terceras, incluso cuartas cirugías hepáticas de rescate, y los pacientes intervenidos con enfermedad metastásica extrahepática diagnosticada en el estudio preoperatorio, empleándose cada vez más estrategias terapéuticas agresivas en pacientes muy bien seleccionados, y que pese a un riesgo de recaída más elevado, tienen como objetivo aumentar la supervivencia global. Comparando los datos de pacientes intervenidos en el mismo centro antes de 2005 con los del presente estudio (posterior a 2005), el porcentaje de casos con metástasis sincrónicas y bilaterales fue menor en el primer periodo (53 % y 27 % vs. 62,1 % y 33,3 %), al igual que los pacientes tratados con neoadyuvancia (53 % vs. 65 %), la media de ciclos administrados (4,6 vs. 6,2 ciclos), los pacientes sometidos a dos o más resecciones hepáticas (9,5 % vs. 17,6 %) y los casos de hepatectomías mayores (39 % vs. 44,4 %), lo que apoya la

tendencia a ampliar las indicaciones e intervenir casos con más carga tumoral hepática o enfermedad metastásica más agresiva.

Este tipo de pacientes han sido incluidos en este trabajo ya que pese a hacer la población más heterogénea, permite la aplicación posterior del modelo en un grupo más amplio de pacientes.

También se ha considerado la combinación de resección quirúrgica y ablación intraoperatoria de metástasis como tratamiento con intención curativa. Esto supone una diferencia con otros estudios que han desarrollado modelos predictivos con criterios de inclusión más estrictos, y que excluyen, por ejemplo, pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, tratados con agentes biológicos, pacientes con antecedentes de resección hepática por metástasis, con metástasis extrahepáticas, pacientes con el tumor primario *in situ*, los tratados con cirugía hepática en dos tiempos, el uso concomitante de radiofrecuencia o microondas en la cirugía, o aquellos con resecciones R1 [31,61,70,73,76]. Ninguno de estos es un criterio de exclusión en este estudio, pues se ha considerado que dichas exclusiones hacen más difícil extrapolar los resultados de los modelos a otro conjunto de pacientes más heterogéneos y que se ajustan más a la realidad de la práctica clínica.

Entradas de la base de datos

Cada entrada de la base corresponde a un paciente y una intervención quirúrgica de metástasis hepáticas, y se identifica con un NIP (número de identificación del paciente). De esta manera existen pacientes que se han intervenido en más de una ocasión de metástasis, y cada uno de estos procesos diagnóstico-terapéuticos corresponde a una entrada independiente en la base con un NIP propio, y en la variable “número de intervención de metástasis hepáticas para el paciente” se identifica el número de cirugía para ese paciente (la primera, segunda, tercera o cuarta intervención). En los *scores* de recidiva publicados hasta ahora, se excluyen a los pacientes con más de una cirugía hepática por metástasis. Decidimos incluir a estos pacientes ya que en la práctica clínica cada vez son más frecuentes los casos de resecciones hepáticas repetidas, nos pareció importante estudiar su posible impacto en la recaída, y crear un *score* que se pudiese aplicar

también en ese grupo concreto de pacientes. Además, las complicaciones en cirugías de metástasis recidivadas son mayores, por lo que conviene establecer mejor si cabe el riesgo de recidiva precoz tras esta resección sucesiva.

Recaída de la enfermedad metastásica

El porcentaje de pacientes con recaída de la enfermedad durante el seguimiento del presente estudio (mediana de seguimiento de los episodios clínicos 33 meses y rango intercuartílico = 18-63 meses) es del 69,6 %. En la tabla 42 se recogen los datos de recidiva (intra y extrahepática) en distintas publicaciones de pacientes estudiados en un periodo similar al del presente estudio, ordenados según el porcentaje de recurrencia.

Tabla 42. Datos sobre recidiva tras la resección de metástasis hepáticas de origen colorrectal.

Publicación (año)	Año	% Recidiva	Mediana de seguimiento (meses)
Adam <i>et al.</i> [62] ¹	2004	80,0	48,7
Imai <i>et al.</i> [24] ²	2017	76,5	42,1
Allard <i>et al.</i> [51]	2019	75,3	44,0
Mao <i>et al.</i> [52]	2017	65,1	28,6
Inoue <i>et al.</i> [53]	2019	64,1	29,0
Paredes <i>et al.</i> [78]	2020	59,9	26,9
Lin <i>et al.</i> [54]	2018	57,3	31,7
Tan <i>et al.</i> [55]	2013	55,0	87,0
Adam <i>et al.</i> [23] ³	2016	53,5	20,0-30,0

¹Estudio que incluye exclusivamente a pacientes con metástasis hepáticas inicialmente irresecables que tras quimioterapia de inducción son rescatados para tratamiento quirúrgico. ²El estudio incluye exclusivamente a pacientes intervenidos de hepatectomía en dos tiempos. ³Estudio que incluye exclusivamente a pacientes intervenidos de hepatectomía en dos tiempos y ALPPS. La mediana de seguimiento tras ALPPS es 20 meses, y tras cirugía en dos tiempos de 30 meses.

En todas las series se supera el 50 % de recidivas. Comparando las series con un porcentaje de recidiva menor al del presente estudio, todas ellas excepto el estudio de Tan *et al.* [55], tienen una menor mediana de seguimiento, lo que puede justificar en parte la menor recurrencia.

En el estudio de Adam *et al.* de 2004 [62], la recurrencia es muy alta por el tipo de pacientes incluidos en el estudio: casos con metástasis hepáticas inicialmente irresecables con buena respuesta tras la quimioterapia de inducción que se someten a cirugía de rescate. El pronóstico de estos pacientes es sabido que es peor que aquellos con enfermedad resecable de inicio. En esta publicación la mediana de ciclos de quimioterapia es de 10, el porcentaje de hepatectomías en dos tiempos del 75 %, y el porcentaje de resecciones R1 del 67 %, superior al de otras series.

El estudio de Imai *et al.* [24], también con una recurrencia elevada, solo incluye a pacientes intervenidos con cirugía en dos tiempos, que suele estar relacionada con una mayor carga tumoral hepática, lo que aumentaría el riesgo de recidiva. En esta publicación la sincronicidad es del 90,3 %, el 96,8 % de los pacientes son tratados con quimioterapia neoadyuvante y la mediana de metástasis hepáticas es 9, muy superiores al del presente y otros estudios [54,55].

Si analizamos las publicaciones con menos recurrencia, la de Adam *et al.* [23] incluye a pacientes intervenidos de ALPPS y cirugía en dos tiempos, pero la mediana de seguimiento es inferior a la de los estudios que hemos comentado previamente. Posiblemente con un mayor seguimiento el porcentaje de recidivas aumentaría.

La publicación de Tan *et al.* [55] tiene el mayor seguimiento, 78 meses, y uno de los menores porcentajes de recidiva. En ella, se excluyen segundas cirugías hepáticas, pacientes con margen de resección R1 y con enfermedad extrahepática (ninguno de estos son criterios de exclusión del presente estudio). Solo el 22 % de los pacientes se tratan con quimioterapia neoadyuvante (frente al 65 % del presente estudio), con lo que deducimos que las características de los pacientes son diferentes y por ello difiere el porcentaje de recurrencia.

En la publicación de Lin *et al.* [54], que tiene una mediana de seguimiento similar a la del presente estudio (31,7 meses), incluyen solo pacientes con hasta 5 metástasis hepáticas, sin enfermedad extrahepática y resecciones R0, factores que están relacionados con menor probabilidad de recurrencia (ninguno de los cuales es criterio de exclusión en este estudio). El porcentaje de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante es ligeramente inferior (44,3 %) y la afectación hepática bilobar es menor (25,1 %) si la comparamos con el presente estudio (65 % y 42,4 % respectivamente). No se especifica el número de hepatectomías mayores realizadas.

En el estudio de Paredes *et al.* [78] el criterio de exclusión es la resección paliativa, pero no se describe si esta incluye a pacientes con resecciones R1, enfermedad extrahepática o combinación de ablación local con cirugía. El porcentaje de hepatectomías mayores es menor que el del presente estudio (33,1 vs. 44,4 %) y también el de pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante (55 vs. 65 %). No se especifica tampoco el porcentaje de resecciones R0 o cirugías en dos tiempos.

Así pues, las características de los pacientes de los diferentes estudios, en relación con la carga tumoral y los criterios de exclusión aplicados, justifican la variabilidad en los porcentajes de recidiva, de manera que las muestras con pacientes con mayor porcentaje de factores de peor pronóstico son las que más recurrencia tienen, estando nuestra población a estudio en una situación intermedia.

Recaída precoz de la enfermedad metastásica

Si atendemos al porcentaje de pacientes con recaída precoz (al año de la cirugía) es del 38,2 %, y la supervivencia libre de enfermedad al año, tres años y cinco años es del 61 %, 42 % y 33 % respectivamente. A la hora de comparar el porcentaje de recurrencias precoces con otras series de pacientes estudiados en un periodo de tiempo similar, es importante considerar su definición, que como expusimos previamente varía entre los 3 y 18 meses tras la cirugía. Estos datos, ordenados según su definición, se resumen en la tabla 43.

Tabla 43. Datos sobre recidiva precoz tras la resección hepática de metástasis de cáncer colorrectal.

Publicación (año)	n	Definición (meses)	Recidiva precoz (%)	Mediana de seguimiento (meses)
Bhogal <i>et al.</i> [21]	243	18	38,0	58,0
Imai <i>et al.</i> [19] ¹	37	12	54,1	35,6
Allard <i>et al.</i> [51]	300	12	39,3	44,0
Tan <i>et al.</i> [55]	807	12	35,4	87,0
Lin <i>et al.</i> [54]	307	12	33,9	31,7
Derijckere <i>et al.</i> [56]	53	12 ²	16,4	58,0 ³
Mao <i>et al.</i> [52]	255	6	34,1	28,6
Inoue <i>et al.</i> [53]	297	6	29,8	29,0
Viganò <i>et al.</i> [37]	6025	6	10,6	34,4
Viganò <i>et al.</i> [42]	484	3	11,6	Nc

¹Pacientes tratados exclusivamente con resección hepática + ablación con radiofrecuencia.

²Recaída precoz definida como recurrencia irresecable, intra o extrahepática (no se tienen en cuenta las reseçadas). ³El seguimiento medio hace referencia a los 430 pacientes de la base inicial, no se especifica el seguimiento de los 53 pacientes del estudio. Nc: no consta.

Comparando a grandes rasgos los estudios, conforme disminuye el número de meses tras la cirugía que se utiliza para definir la recidiva precoz, el porcentaje de estas disminuye, aunque existen excepciones que explicamos a continuación.

En el estudio de Bhogal *et al.* [21] el porcentaje de recidiva precoz es similar al del presente estudio pese “extender” la definición de precoz a los 18 meses tras la resección hepática. Si analizamos los datos demográficos, la afectación hepática unilateral es mayor (74 % vs. 57,6 % en el presente estudio) y el porcentaje de pacientes con enfermedad extrahepática 4 % (la mitad que en el presente estudio, 8 %). No aparecen datos sobre el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante o adyuvante o el uso de tratamientos locales de ablación.

La publicación de Imai *et al.* [19] analiza datos de 37 pacientes tratados con resección hepática y ablación con radiofrecuencia, en los que la recidiva precoz es

elevada, del 54,1 %. Comparando estos pacientes con los tratados exclusivamente con resección hepática, el porcentaje de sincronidad, bilateralidad, tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, número de metástasis y de hepatectomías mayores es mayor con diferencias estadísticamente significativas.

El estudio de Allard *et al.* [51] es el que tiene una definición y porcentaje de de recurrencia precoz más parecidos al del presente estudio. Incluye también pacientes con resecciones R1 y tratamiento sistémico neoadyuvante. El porcentaje de afectación sincrónica (58,6 % vs. 60,7 %) y resecciones R1 son similares (12 % vs. 12 %). Se realizaron menos resecciones hepáticas mayores (11 % vs. 44,4 %) y se excluyeron pacientes con enfermedad extrahepática.

La publicación de Derijckere *et al.* [56] tiene una recidiva precoz tan solo del 16,4 % al año de la cirugía. La explicación está en la definición que hacen de esta: “recurrencia irresecable, intra o extrahepática”. No tienen en cuenta todas las recurrencias resecables, por lo que la muestra de pacientes no es comparable.

Los estudios de Tan *et al.* [55] y Lin *et al.* [54], como se ha explicado en el anterior apartado, tienen unos criterios de inclusión más estrictos: excluyen segundas cirugías hepáticas, pacientes con margen de resección R1 y con enfermedad extrahepática (ninguno de estos son criterios de exclusión del presente estudio, lo que podría justificar la menor recurrencia precoz en dichas publicaciones). El porcentaje de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante es 22 % y 44,3 % respectivamente.

El estudio de Mao *et al.* [52] tiene un porcentaje de recidiva precoz a los 6 meses mayor que otras publicaciones que usan la misma definición. La de Viganò *et al.* [37] incluye pacientes con resección R1 pero excluye pacientes con hepatectomías en dos tiempos. Los porcentajes de metástasis sincrónicas (50 % vs. 79,6 %), quimioterapia neoadyuvante (37,7 % vs. 68,2 %) y metástasis irresecables de inicio (9,7 % vs. 56,5 %) son considerablemente menores que los del estudio de Mao *et al.* [52].

En otro estudio de Viganò *et al.* [42] de 2022 que define la recurrencia precoz a los 3 meses de la cirugía, se describe una recidiva del 11,6 % (mayor que en su otra publicación [37]) porque incluye pacientes con elevado número de

métastasis y enfermedad extrahepática. En los pacientes con más de 15 metástasis la recidiva a los tres meses es del 44,4 %, y en los pacientes con enfermedad extrahepática, del 23,2 %.

De la misma manera que hemos concluido en el apartado previo, las características de los pacientes de cada publicación, en relación con factores de mal pronóstico que han demostrado incrementar el riesgo de recidiva, condicionan el mayor o menor porcentaje de recaída precoz, independientemente de la definición que se haga.

Variables en la base de datos

La base de datos con la que se ha trabajado tiene un gran número de variables, que corresponden todas ellas a datos objetivos obtenidos de la historia clínica.

Se ha realizado una revisión de la bibliografía sobre los factores que aumentan el riesgo de recaída tras la cirugía hepática, estando la mayoría recogidos en la base de datos. Otras variables que también pueden influir en la recaída de la enfermedad se han añadido posteriormente revisando las historias clínicas: “mutación KRAS” y “técnica ALPPS”. La variable “mutación KRAS” se emplea en solo cuatro de los modelos predictivos de recidiva revisados [49,78,91,92]. En la mayoría de estudios se recoge la variable hepatectomía en dos tiempos, pero la variable “técnica ALPPS” como tal no es empleada en ningún modelo predictivo.

La variable resultada del estudio es la recidiva precoz, definida como la reaparición de la enfermedad tumoral durante el primer año tras la cirugía después de un periodo de ausencia de enfermedad. En nuestra población a estudio se han excluido, por tanto, aquellos pacientes que tras la cirugía de metástasis hepáticas no quedaron libres de enfermedad bien porque se desestimó la resección hepática, o porque no se trataron todas las lesiones. Este también es un criterio de exclusión en todos los estudios revisados, y que definen como laparotomía exploradora sin resección, resección R2 o cirugía paliativa.

Del mismo modo se han excluido aquellos pacientes con enfermedad metastásica extrahepática sincrónica que no fue tratada (con cirugía,

quimioterapia y/o radioterapia antes o después de la cirugía hepática), o no respondió a ese tratamiento (y, por tanto, tampoco quedaron libres de enfermedad). Sí se incluyó un 8,3 % de pacientes con enfermedad extrahepática tratada, que se recoge en una variable específica. La presencia de enfermedad extrahepática es un criterio de exclusión en muchas de las publicaciones sobre modelos predictivos [10,15,54,55,61,67,70]. En el estudio de Amygdalos *et al.* [91] incluyen un 20 % de pacientes con metástasis extrahepáticas sincrónicas y en el de Moro *et al.* [92] un 7,7 %, pero no especifican si han sido tratadas con intención curativa.

Otras variables resultado son la localización de la recidiva (hepática y/o extrahepática), el tipo de recidiva (precoz o tardía), el lugar de recidiva extrahepática (pulmonar, ganglionar, carcinomatosis peritoneal, recaída local en el área del tumor primario o metástasis en otros órganos) y el tratamiento de la recidiva hepática y/o extrahepática.

Variables utilizadas en el modelo predictivo

Para el desarrollo del modelo se partió de todas las variables de la base de datos, a diferencia de los métodos de regresión clásicos que utilizan exclusivamente variables significativas en el análisis bivalente. El *machine learning* permite identificar relaciones ocultas, múltiples y complejas (no lineales) entre variables que los métodos estadísticos clásicos no detectan, y es por esto que es importante utilizar para su desarrollo todas las variables.

Inicialmente se consideró utilizar variables exclusivamente preoperatorias para crear el modelo predictivo, que se conocen con anterioridad a la intervención quirúrgica de metástasis, y que se recogen en la historia clínica. En la mayoría de casos todos los datos están disponibles en el momento de la visita a consultas externas de cirugía para la valoración preoperatoria. Solo en algunos casos de pacientes remitidos de otros hospitales hubo dificultad para obtener algunos de estos datos al no aparecer en los informes médicos, y hubo que solicitarlos posteriormente, o fueron datos faltantes.

Durante el desarrollo del modelo se ha observado que algunas variables intraoperatorias tienen un gran peso en el cálculo del riesgo de recidiva y por este

motivo se ha decidido su inclusión en el algoritmo, de manera que aumenta su capacidad predictiva consiguiendo mayor AUC. Estas variables son: el tamaño, número de metástasis, localización (uni/bilateral) y número de segmentos con afectación metastásica observados durante la cirugía. Estas características también las incluye el modelo en su versión preoperatoria (con los datos de las pruebas de imagen). Al estudiar la correlación entre variables con el coeficiente de Pearson, el número de metástasis en pruebas de imagen se correlaciona con el número de metástasis en la cirugía y con el número de segmentos con afectación metastásica establecidos durante la intervención quirúrgica (intraoperatorio). El tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen se correlaciona con el tamaño de la metástasis mayor objetivado en la cirugía.

Otras variables intraoperatorias, también incluidas por su importancia en el modelo, son el número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente (considerando antes y durante la cirugía) y el número de metástasis tratadas con radiofrecuencia o microondas. El número de concentrados de hematíes tiene una correlación positiva (usando el coeficiente de Pearson) con el número de nódulos en las pruebas de imagen, el número de unidades de plasma transfundidas y la estancia posoperatoria. El número de nódulos tratados con ablación tiene una correlación positiva con el número de nódulos en pruebas de imagen, el número de metástasis en la cirugía y el número de segmentos hepáticos afectados por metástasis.

Estas variables intraoperatorias utilizadas en el algoritmo pueden estimarse antes de cirugía en el momento de su planificación:

- Para completar los datos sobre el tamaño, número de metástasis, localización (uni/bilateral) y número de segmentos con afectación metastásica, se utilizan los datos de las pruebas de imagen.
- Siempre se realiza una analítica preoperatoria para valorar la necesidad de transfusión antes de la cirugía, aunque la transfusión intraoperatoria depende sobretudo del tipo de resección y el sangrado durante la intervención. Este dato es el que más puede variar entre lo que se estime preoperatoriamente y lo acontecido en la cirugía.

- El número de nódulos tratados con ablación se planifica antes de la cirugía.

El modelo ha sido diseñado para que, pese a estimar estas variables, conserve su capacidad predictiva (gracias a la correlación demostrada en la mayoría de variables con los datos preoperatorios). La variable “transfusión intraoperatoria”, aunque se correlaciona con el número de nódulos en las pruebas de imagen, depende de otras muchas circunstancias: el tipo de resección hepática, factores del paciente que predispongan al sangrado (anticoagulación, plaquetopenia, etc), características histológicas del parénquima hepático (hepatopatía, esteatosis, etc), y el tratamiento quimioterápico previo (dilatación sinusoidal, síndrome de obstrucción sinusoidal). Por ello es la variable más compleja de estimar preoperatoriamente.

Pese a que el objetivo inicial era utilizar exclusivamente variables preoperatorias, este modelo que planteamos permite calcular un riesgo de recidiva precoz preoperatorio y además recalcular intraoperatoriamente ese riesgo en caso de que haya una desviación de lo esperado (más metástasis, de mayor tamaño, necesidad de transfusión intraoperatoria o más nódulos a tratar con microondas o radiofrecuencia), teniendo una herramienta objetiva durante la cirugía en el caso de que hubiera que decidir un cambio de estrategia quirúrgica o si se plantease contraindicar la resección.

Algunas de las variables utilizadas en el modelo final han demostrado también en otras publicaciones estar relacionadas con la recaída de la enfermedad: estadio T del tumor primario, la afectación ganglionar, la sincronidad de las metástasis (reflejada en las variables como “estadio M”, “estadio TNM”, “intervalo de tiempo entre cirugía del primario y de las metástasis”), el número y tamaño de las metástasis, la bilateralidad, el valor del CEA, CA 19.9 y GPT preoperatorios, y la presencia de enfermedad extrahepática sincrónica.

Las categorías de la variable “técnica del tumor primario” son equivalentes a la localización de este: hemicolectomía derecha/transverso; hemicolectomía izquierda/sigmoidectomía y resección anterior de recto/amputación. La categoría “colectomía subtotal” solo tiene 7 pacientes (1 % de la muestra). Esta variable no

estaba relacionada con la recaída precoz de manera significativa en el análisis bivariante, sin embargo, ha sido seleccionada por el algoritmo para el modelo, teniendo los tumores de colon izquierdo menor riesgo de recidiva precoz que los de colon derecho y recto. La localización del tumor primario (lateralidad) y otras características clínicas junto con las alteraciones moleculares están en relación con los distintos subtipos moleculares de cáncer colorrectal de la clasificación publicada por Guinney *et al.* [94] en 2015, y entre los que existen diferencias en la supervivencia, recaída y respuesta al tratamiento, siendo peor el pronóstico tras la recurrencia en tumores de colon derechos.

Respecto a la afectación ganglionar del tumor primario, muchos modelos predictivos utilizan esta variable, pero nuestro algoritmo consideró también la variable “número de ganglios aislados en la cirugía” como significativa a la hora de predecir el riesgo de recaída. Esta variable no aparece en ninguno de los modelos predictivos revisados. En diferentes guías se recomienda analizar al menos 12 ganglios linfáticos en la pieza quirúrgica del tumor primario para determinar que el paciente está libre de enfermedad ganglionar, y en muchos estudios se considera que un número inferior a 6-10 ganglios en la pieza está en relación con un peor pronóstico. Las causas de esta relación son múltiples: la calidad de la técnica y el estudio del patólogo, la interacción huésped-tumor (el número de ganglios dependería del estadio tumoral) o la migración de estadio (se realizaría una estadificación inadecuada del paciente que le otorgase mejor pronóstico esperado que el real) [95].

El valor del CEA que utiliza el modelo predictivo es el preoperatorio. En la base de datos se recogen tres valores de CEA:

- Inicial: en el momento de diagnóstico de las metástasis hepáticas. En los pacientes con tratamiento neoadyuvante es el valor determinado antes de iniciar la quimioterapia. Es el valor utilizado para calcular el CRS de Fong.
- Preoperatorio: en pacientes sin tratamiento neoadyuvante coincide con el inicial. En pacientes con tratamiento neoadyuvante es el determinado tras la quimioterapia.

- Diferencia de valor de CEA antes y después de la quimioterapia, en pacientes con tratamiento neoadyuvante para ver la disminución de éste.

Por tanto, según nuestro modelo, en pacientes con tratamiento sistémico neoadyuvante tiene más peso en la predicción de recidiva precoz el CEA tras el tratamiento sistémico que el CEA inicial, lo que está en relación con la respuesta de las metástasis a la quimioterapia (habitualmente una buena respuesta produce mayor descenso de cifras de CEA). En los modelos que se incluyen pacientes con tratamiento neoadyuvante, unos utilizan el CEA preoperatorio [52,78,91] y otro el CEA al diagnóstico de las metástasis hepáticas [92].

Respecto a las variables relacionadas con las pruebas de imagen cabe destacar que la localización de las metástasis en la TC sea considerada por el algoritmo como una variable con la suficiente importancia como para considerarla independientemente a la variable “localización de las metástasis en pruebas de imagen” que engloba a la TC y RM. La variable “Algo en imagen” (presencia de más de una metástasis en pruebas de imagen) que se creó para calcular el CRS de Fong, también tiene suficiente peso como para incluirla en el algoritmo como variable independiente. El resto de variables (número, tamaño, localización) se utilizan en muchos otros modelos predictivos, aunque en la mayoría no se especifica qué pruebas de imagen se han realizado preoperatoriamente. Solo en los modelos de Amygdalos *et al.* [91] y Kim *et al.* [15] describen que todas las lesiones sospechosas de metástasis en la TC se confirman con RM.

Las variables relacionadas con la quimioterapia, fundamentalmente el tipo de quimioterapia, eran muy heterogéneas con diversos tipos de fármacos, número de ciclos, y datos faltantes de fechas de inicio y fin de tratamiento. Se agruparon los tipos de quimioterapia en cinco grupos para facilitar el análisis (basada en 5-fluoruracilo, en oxaliplatino, en irinotecán, en oxaliplatino+irinotecán y en capecitabina) y se trataron los datos faltantes de fechas.

Cabe destacar el empleo en el modelo de variables relacionadas con el tratamiento sistémico del tumor primario, que no se utilizan en ningún otro modelo predictivo tras resección hepática de metástasis de origen colorrectal

publicado (“tratamiento neoadyuvante del primario con RT y/o QT”, “tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario” y “tipo de quimioterapia adyuvante del tumor primario”). Estas variables hacen referencia exclusivamente al tumor primario en caso de metástasis metacrónicas o a tumores rectales tratados con radioterapia neoadyuvante en caso de metástasis sincrónicas. La necesidad de neoadyuvancia (fundamentalmente en tumores rectales y algunos tumores colónicos T4) y adyuvancia en cáncer colorrectal traduce estadios tumorales con afectación locorregional (estadio III, tumores T4, rectos con afectación ganglionar, amenaza de fascia) y por tanto con peor pronóstico. En caso de metástasis sincrónicas, el tratamiento sistémico neoadyuvante se considera de las metástasis y aparece como tal en el apartado de quimioterapia neoadyuvante de las metástasis.

Respecto a las variables relacionadas con la quimioterapia neoadyuvante de las metástasis, llama la atención que el algoritmo considera el número de ciclos para calcular la recaída precoz, pero no el tipo de quimioterapia (a diferencia del tumor primario). Posiblemente el tipo de fármaco utilizado *per se* no sea tan decisivo en la recurrencia como el haber llevado tratamiento sistémico, o la cantidad de ciclos (que sí se tiene en cuenta en el modelo), que suelen estar en relación con la carga tumoral hepática. Los modelos de Kumar *et al.* [10] y Paredes *et al.* [78] utilizan la variable tratamiento neoadyuvante sí/no. En el primero describen el tipo de fármacos utilizados (basados en oxaliplatino, en irinotecan, o junto con agentes biológicos) pero no especifican el número de ciclos recibidos. En el segundo modelo no hay información sobre el tipo de tratamiento sistémico.

Muchas de las 38 variables del modelo final están relacionadas entre sí o incluidas en otras variables. Es el caso de “tratamiento neoadyuvante del tumor primario (con RT y/o QT)” y “tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario”, de manera que la primera variable condiciona la segunda. También ocurre en caso de “estadio TNM” que incluye las variables “estadio T”, “número de ganglios con afectación metastásica” y “estadio M del tumor primario”. En los datos de la analítica hay variables con una correlación demostrada con el coeficiente de Pearson, como la cifra de GOT y GPT o la cifra de estas con la cifra de bilirrubina.

Otra pareja de variables relacionadas es “enfermedad extrahepática sincrónica” y “enfermedad extrahepática sincrónica tratada”, la primera hace referencia a metástasis, pero también al tumor primario, la segunda hace referencia en exclusiva a metástasis extrahepáticas. Por tanto, la segunda estaría incluida en la primera, aunque en el modelo adquiere tal importancia individual en el resultado final como para usar las dos variables por separado.

Entre las variables se pueden establecer otro tipo de relaciones más complejas como la quimioterapia neoadyuvante o adyuvante del tumor primario y el estadio TNM; el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante con datos de la analítica (hematocrito, bilirrubina, GPT, GOT); el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante con la presencia de enfermedad metastásica extrahepática; o la localización bilateral de las lesiones con el número de nódulos tratados con radiofrecuencia. Una de las ventajas de los algoritmos de *machine learning* respecto a los modelos de regresión lineal tradicionales consiste en que permiten detectar relaciones complejas no lineales entre las variables del estudio y establecer efectos poco evidentes u ocultos.

Cada variable del modelo final puede utilizarse en uno o varios de los algoritmos por protocolo, e incluso puede utilizarse varias veces dentro del mismo algoritmo: sola o como variable producto. Por ejemplo, la variable *Clinical Risk Score* es utilizada en dos de los cuatro algoritmos por protocolo y además es la variable que se utiliza mayor número de veces (9 veces en total). La variable “tamaño de la metástasis mayor en la cirugía” se usa en tres de los algoritmos por protocolo, mientras que el resto son utilizadas en solo uno o dos modelos. Otras de las variables más utilizadas son: número de segmentos con afectación metastásica en la cirugía (7 veces), localización uni/bilateral de las metástasis en la cirugía (5 veces), tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen (5 veces) y número de ganglios del tumor primario con afectación metastásica (4 veces). Cuanto más es utilizada una variable, mayor es su importancia o peso en el modelo.

Para el cálculo del *Clinical Risk Score* de Fong se han creado variables nuevas a partir de otras existentes en la base (“CEA superior a 200”, “tamaño de metástasis superior a 5 centímetros” y “más de una metástasis en pruebas de imagen”) o se han utilizado variables ya presentes en la base (“número de ganglios

afectados en el tumor primario” e “intervalo de tiempo entre el diagnóstico del tumor primario y las metástasis hepáticas”). La cifra de CEA, el tamaño y número de metástasis son datos que también tienen su importancia como variable individual y aparecen como tal en el modelo.

Hay variables del modelo como “tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario”, “tipo de quimioterapia adyuvante del tumor primario”, “número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante de las metástasis”, “número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente” y “número de nódulos tratados con radiofrecuencia/microondas”, que además de dar información sobre el tipo de fármaco o la cantidad de ciclos/concentrados de hematíes/nódulos, intrínsecamente proporcionan la información sobre si el paciente ha recibido ese tratamiento o no (cuando esa variable tiene la categoría ninguno o cero).

En los algoritmos se ha tenido en cuenta la posibilidad de que algunos de los datos no estén disponibles en el momento de utilizar el modelo, para que pese a ello, se mantenga el rendimiento de éste: por ejemplo la cifra de CA 19.9 que no se solicita rutinariamente en todos los hospitales, o en caso de metástasis sincrónicas con abordaje inverso todos los datos relativos a la anatomía patológica del tumor primario (de los que no se dispone hasta después de la cirugía hepática) y por consiguiente el valor del CRS que necesita también de esos datos para ser calculado.

Valores faltantes

Respecto a los valores faltantes de la base de datos, en la figura 5 se muestran el tipo y cantidad de valores faltantes de cada variable. Las variables que contienen mayor cantidad de datos codificados como “no disponibles” por ser datos que no aparecen en la historia clínica, por ser pacientes remitidos de otros centros en los que no se ha podido obtener dicha información o por ser casos antiguos con historia clínica no digitalizada, son: valor de CEA previo a la intervención (muchas veces aparece en el informe el CEA al diagnóstico de las metástasis, pero no tras el tratamiento sistémico realizado en otro centro), estatus del gen KRAS (en los primeros años del estudio no se determinaba

sistemáticamente), número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante (en pacientes remitidos de otros centros o en los casos más antiguos en los que la historia no estaba digitalizada), valor de CA 19.9 (en muchos pacientes no se solicitó de rutina, o se desconoce si en sus centros de referencia se solicitaba), afectación ganglionar del tumor primario (en algunos informes consta la presencia o ausencia de afectación pero sin concretar el número de ganglios), estadio T del tumor primario (consta el estadio pero no se especifica la T).

Las variables con mayor cantidad de datos codificados como “no procedentes” (por encima de 100 datos) son las relacionadas con pruebas o tratamientos que se realizan antes de la cirugía pero no en todos los pacientes, como la volumetría hepática, la embolización portal y la administración de quimioterapia (número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, CEA posquimioterapia, demora entre la quimioterapia y la cirugía de las metástasis, respuesta radiológica de las metástasis a la quimioterapia) y la variable “tratamiento de la enfermedad extrahepática”. Por tanto, en aquellos pacientes que no se realiza volumetría, no tienen enfermedad extrahepática o no se les administra tratamiento sistémico preoperatorio, estas variables tienen datos faltantes.

También observamos que las 16 variables con datos imputables corresponden todas a valores de la analítica sanguínea, que son los datos que dentro de una distribución pueden estimarse en base a datos sí conocidos de otros pacientes. Aquellas variables con más de 100 datos imputables son: albúmina, GGT, FA, INR, proteínas totales, tiempo de protrombina, bilirrubina, urea e índice de Quick. Estos datos faltantes se deben a que no en todas las analíticas se solicitan los mismos parámetros y a la falta de información en pacientes remitidos de otros hospitales.

Además, en una misma variable pueden aparecer datos no procedentes y no disponibles, como por ejemplo el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante (por no haber recibido el paciente tratamiento o por ser desconocido el número de ciclos que ha recibido), que se tratan en el análisis de diferente manera, como se ha explicado en el apartado 4.4.1.

Revisando el tratamiento de datos faltantes en otros modelos predictivos con *machine learning*, en el de Amygdalos *et al.* [91] utilizan un algoritmo de *gradient boosting*, que, aunque refieren que funciona bien pese a los datos faltantes, no realizan ningún tratamiento de estos. En la publicación de Moro *et al.* [92] la cantidad de datos faltantes es menor del 15-20 % y utilizan la transformación logarítmica de variables y la imputación múltiple para su tratamiento. En el estudio de Paredes *et al.* [78], especifican el porcentaje de datos faltantes de cada variable y emplean también la imputación múltiple para su manejo.

En los modelos de regresión, como el de Nordlinger *et al.* [66] excluyeron los pacientes con datos faltantes en las variables analizadas. En el estudio de Beamish *et al.* [63] no incluyeron las variables relacionadas con la quimioterapia de las metástasis por presentar muchos datos faltantes. En el modelo de Beppu *et al.* [76] especifican la cantidad de datos faltantes de todas las variables y en el de Dupré *et al.* [93] solo de las variables KRAS (38,3 %) y CEA (9,6 %). En otros modelos [15,22,49,52,56], no se especifica el número o manejo de datos faltantes.

6.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO Y MODELOS PREDICTIVOS

6.2.1 Estudio descriptivo univariante

Datos epidemiológicos

Respecto al análisis epidemiológico de los pacientes, es similar al de otras series publicadas a nivel nacional e internacional: la mediana de edad de los 615 pacientes fue 63 años (RIC = 56-70 años), y la mayoría de pacientes fueron varones (63,3 %) [37,55,61,73,78]. En torno al 25 % de pacientes presentaban patología cardiovascular y el 20,6 % patología endocrino metabólica asociadas, y el 11,9 % tenía como antecedente otra neoplasia diferente de la colorrectal.

Datos del tumor primario

En torno a un tercio de los tumores primarios fueron de localización rectal (33,3 %), cifra similar a la de la mayoría de estudios [54,55,61,78]. La localización más frecuente de los tumores de colon fue el colon izquierdo (38,7 %). El 17,7 % fueron estadios I y II (sin afectación ganglionar) al diagnóstico.

La mutación del gen KRAS se ha estudiado en un 38,5 % de los pacientes de la serie, en la publicación de Paredes *et al.* [78] esta variable tiene en torno a un 50 % de datos faltantes. Este porcentaje *a priori* puede considerarse bajo. Si revisamos este dato según el año de la intervención, hay un incremento progresivo en su determinación, y en los últimos dos años del estudio la determinación del estatus de KRAS asciende al 75 % de los pacientes. Esto es debido a la progresiva aplicación de las recomendaciones de diferentes guías clínicas, que indican su determinación sistemática en pacientes con cáncer colorrectal metastásico [9,47]. En los primeros años de nuestro estudio esta determinación no se realizaba en todos los pacientes, o se llevaba a cabo después de la cirugía hepática, o cuando había una recaída tras esta, por lo que el dato no estaba disponible en el momento de la intervención por metástasis. Además, algunos de los pacientes intervenidos en nuestro centro eran tratados por oncología de su hospital de referencia, y la determinación de mutaciones de dichos genes se realizaba *a posteriori* en otro hospital. De todos los pacientes en los que se determinó el estatus de KRAS, el porcentaje de mutación es del 43,2 %, dato similar al de otros trabajos publicados [96-98].

Se consideró tratamiento neoadyuvante del tumor primario (QT y/o RT) aquel administrado de manera preoperatoria en caso de tumores colorrectales con metástasis hepáticas metacrónicas. El porcentaje es del 20,9 % y corresponde fundamentalmente a los tumores rectales y algún tumor de colon T4. En más del 60 % de los casos se utilizó quimioterapia basada en oxaliplatino, el esquema FOLFOX es el más utilizado. En los pacientes con un tumor primario rectal que precisase quimiorradioterapia neoadyuvante (por ejemplo, un tumor rectal de riesgo alto de recaída) y metástasis hepáticas sincrónicas, el tratamiento neoadyuvante del recto con radioterapia también se reflejó en esta variable. De todos los modelos predictivos revisados, el único en el que aparecen datos sobre el tratamiento neoadyuvante del tumor primario es en el de Amygdalos *et al.* [91], que se administra en un 20 % de los pacientes, fundamentalmente tumores rectales, dato similar al de esta serie. En los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas con indicación de neoadyuvancia por la enfermedad hepática (no por el tumor primario), el tratamiento con quimioterapia se recoge como neoadyuvante de las metástasis, no del cáncer colorrectal.

Se consideró tratamiento adyuvante (QT y/o RT) del tumor primario, aquel administrado de manera posoperatoria en caso de tumores colorrectales con metástasis hepáticas metacrónicas. El porcentaje fue del 34,5 % y corresponde a tumores en estadio II de alto riesgo (T4, tumores perforados, menos de 12 ganglios aislados), estadio III (con afectación ganglionar) y/o tumores rectales con afectación de margen circunferencial. En más del 50 % de los casos se empleó quimioterapia basada en oxaliplatino. En el estudio de Amygdalos *et al.* [91] el 33 % de pacientes fueron tratados con quimioterapia adyuvante con FOLFOX o CAPOX (también similar al presente estudio), siguiendo las mismas indicaciones, aunque no especifican el número de pacientes tratados con cada esquema. En los pacientes con tumor primario y metástasis hepáticas sincrónicas, el tratamiento adyuvante se incluyó en el apartado de “quimioterapia adyuvante de las metástasis” de la base de datos.

Datos de las metástasis hepáticas y pruebas diagnósticas

Teniendo en cuenta exclusivamente los 507 pacientes intervenidos por primera vez de metástasis hepáticas (sin considerar segundas, terceras o cuartas cirugías por recidiva), el 60,7 % fueron metástasis hepáticas sincrónicas al diagnóstico del tumor primario, el 15 % metacrónicas precoces (diagnosticadas dentro de los primeros 12 meses tras el diagnóstico de cáncer colorrectal) y el 24,3 % metacrónicas tardías (a partir de los 12 meses del diagnóstico del tumor primario).

En un 8,3 % del total de 615 pacientes intervenidos se asoció enfermedad metastásica extrahepática, una cifra nada desdeñable, que en otros estudios con criterios de inclusión más estrictos se ha excluido del análisis. En la publicación de Amygdalos *et al.* [91] este porcentaje es del 20 % y en la de Moro *et al.* [92], del 7,7 %. Teniendo en cuenta solo los 108 pacientes de esta serie con segunda, tercera o cuarta resección hepática por metástasis, esta cifra es algo superior (12 %), lo que indica que sucesivas recurrencias hepáticas se pueden acompañar de metástasis extrahepáticas pero este hecho no supone una contraindicación para la resección hepática.

Analizando todos los pacientes de la base, el estudio preoperatorio con pruebas de imagen, además de la TC en todos los casos, incluyó RM en el 53,7 % de los pacientes. Este porcentaje global es bajo pero teniendo en cuenta los últimos dos años del estudio, la RM se realizó en el 92 % de los casos. En estudio de Viganò *et al.* [37], que incluyó pacientes intervenidos entre 1998 y 2009, se realizó RM prequirúrgica en el 38,6 % de los pacientes. En los estudios más recientes, como el de Amygdalos *et al.* [91] y Kim *et al.* [15], se realizó en todos los casos. En los primeros años del periodo de tiempo que incluye nuestro estudio no se realizaba de manera sistemática y progresivamente se fue implementando su uso en el estudio prequirúrgico. Cabe destacar que al 48 % de los pacientes se les realizó una PET preoperatoria, la indicación fundamental es la sospecha de metástasis extrahepáticas, aunque también se realiza siempre que en un paciente ya intervenido de metástasis hepáticas se diagnostica una recaída y se plantea una nueva hepatectomía. La media de metástasis hepáticas diagnosticadas fue 2,5 nódulos (DE 2,2) y el tamaño medio fue de 3,3 centímetros (DE 2,6). En un 47 % de

los casos la metástasis hepática era única y en un 66,7 % la afectación hepática fue unilateral.

El 39,5 % de los pacientes obtuvo una puntuación del CRS de Fong de 2 o más puntos (considerado como grupo de mal pronóstico en muchas de las publicaciones) [10,31,56].

En cuanto a los parámetros de la analítica sanguínea, antes de la cirugía hepática el valor del CEA estuvo elevado en el 51,7 % de los pacientes y el valor del CA 19.9, en el 35,6 % de los casos. La mediana de CEA fue 4,3 ng/ml (menor que en otros estudios, como el de Paredes *et al.* [78] (9 ng/ml) o el de Moro *et al.* [92] (15,3 ng/ml). El marcador CA 19.9, a diferencia del antígeno carcinoembrionario, no se solicita de rutina en todos los centros, y el porcentaje de valores imputados en este estudio es del 37 %. Este marcador no se estudia como variable en muchas de las publicaciones, y en los únicos modelos predictivos en el que aparece como variable son en el de Kim *et al.* [15] y Beppu *et al.* [76]. Establecen el punto de corte entre valor elevado y normal en 70 U/ml y 100 U/ml respectivamente.

Los puntos de corte considerados para el CEA y el antígeno CA 19.9 en nuestro estudio es de 5 ng/ml y 27 U/ml respectivamente, tras categorizar estas dos variables numéricas. El punto de corte del marcador CEA también es diferente según la publicación: en el estudio de Mao *et al.* [52] lo establecen en 30 ng/ml para considerarlo factor de riesgo de recaída precoz. En nuestro caso utilizamos unos valores inferiores para dar mayor sensibilidad a estas variables.

Datos de pacientes con metástasis sincrónicas

Si tenemos en cuenta exclusivamente los pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas, hay mayor porcentaje de pacientes con recaída precoz (43,2 % vs. 38,2 % de la serie global). La localización del tumor primario es colónica en el 68 % de los casos y rectal en el 32 %, similar al global (66,7 % de tumores de colon y 33,3 % de tumores rectales). El porcentaje de metástasis bilaterales es mayor que en el global de pacientes (45,5 % vs. 31,7 %). Se asocia enfermedad metastásica extrahepática en el 12,8 % de los casos, porcentaje ligeramente mayor al global (8,3 %). Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante son el 82,5 %, cifra mayor que la global, del 65 %. Un 59,6 % de esos pacientes recibieron

tratamiento con agentes biológicos (similar al porcentaje global, 57,2 % de los casos tratados con quimioterapia neoadyuvante).

Datos de la quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas

En el presente estudio la quimioterapia neoadyuvante incluye el tratamiento sistémico administrado antes de la cirugía hepática en pacientes resecables o dudosamente resecables de inicio (quimioterapia de inducción). En ningún estudio revisado se especifican el porcentaje de pacientes tratados con cada tipo de quimioterapia (neoadyuvante y de inducción).

El porcentaje global de casos con tratamiento sistémico previo a la cirugía hepática fue del 65 %. El régimen de quimioterapia incluyó mayoritariamente oxaliplatino (70,3 % de los pacientes) al ser el esquema FOLFOX el más utilizado, seguido por irinotecán en el 18,7 %. Se administraron agentes biológicos en el 57,2 % de los pacientes tratados con neoadyuvancia: bevacizumab en el 40,8 % y cetuximab/panitumumab en el 15,5 %. En el estudio de Moro *et al.* [92] del 61,1 % de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, casi la mitad recibió tratamiento con agentes biológicos. En la publicación de Amygdalos *et al.* [91] y Paredes *et al.* [78], el 45 % y 55 % de los pacientes respectivamente recibió quimioterapia antes de la cirugía hepática, pero no hay datos sobre el tipo de fármacos utilizados, el número de ciclos y de líneas, y la duración del tratamiento, como ocurre en la mayoría de los estudios, que se limitan a indicar si el paciente ha recibido este tratamiento o no, probablemente por la dificultad de recolección de dichos datos. En el estudio de Brudvik *et al.* [49] sí especifican el tipo de fármacos usados y si el número de ciclos ha sido mayor o menor a 6 (65,5 % y 34,5 % respectivamente). En el presente estudio la mediana de ciclos fueron 5 (RIC = 4-7 ciclos) y el 9,3 % de todos los pacientes tratados con quimioterapia recibieron dos o más líneas de quimioterapia.

La respuesta clínica tumoral a la última línea de quimioterapia fue completa en el 4,5 %, parcial en el 74,8 %, estable en el 17,5 % y hubo progresión radiológica en el 3,2 %. Los casos intervenidos, pese a la progresión, fueron aquellos en los que había progresión exclusivamente hepática por aumento de tamaño de las lesiones, pero continuaban siendo resecables. La respuesta al tratamiento tampoco es un

dato que se incluya en los modelos predictivos revisados. Sí aparece en algún estudio como el de Adam *et al.* [37] que evalúa la cirugía de rescate en pacientes con metástasis inicialmente irresecables: tras el tratamiento de inducción existen un 3 % respuestas clínicas completas y un 67 % de respuestas parciales (siendo el resto casos con enfermedad estable).

Si analizamos las características clínicas de los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, con más frecuencia tienen metástasis sincrónicas (78,8 % vs. 60,7 % del global) y afectación hepática bilateral (46 % vs. 33,3 % del global).

Datos de la cirugía

Los casos intervenidos con más de una cirugía hepática por metástasis fueron: segunda cirugía hepática en el 15,5 %, tercera cirugía en el 1,6 % y cuarta cirugía en el 0,5 %. Teniendo en cuenta que la mayoría de publicaciones no utilizan estos datos, supone un porcentaje considerable de la muestra. De todas las publicaciones revisadas en la de Schmidt *et al.* [99] (para estudio de factores pronósticos) y Dupré *et al.* [93] (validación de modelos pronósticos) incluyen pacientes intervenidos de recaída hepática (segunda cirugía). Este grupo representa el 29,2 % y 19,5 % de toda la muestra de pacientes.

En un 11,4 % de casos, se realizó volumetría hepática preoperatoria y en el 9,3 %, embolización portal (por radiología intervencionista o quirúrgica). Si tenemos en cuenta los casos de hepatectomía mayor (44,4 % del total), en una de cada cinco se había realizado una embolización portal. En los muchos estudios no se especifica el número de embolizaciones llevadas a cabo. En el estudio de Adam *et al.* [62] en pacientes con metástasis inicialmente irresecables con buena respuesta a la quimioterapia, se realizó un 9 % de embolizaciones portales. Este porcentaje es inferior al del presente estudio, probablemente porque utilizan más la resección hepática combinada con radiofrecuencia (14 % vs. 3,6 % en la presente serie). En el estudio de Guiu *et al.* [43] realizado sobre 68 pacientes que precisaban preparación hepática previa a una hepatectomía mayor por escaso remanente, se realizó embolización portal en 22 y deprivación venosa en 29. En el estudio de Amygdalos *et al.* [91] el porcentaje de embolización portal fue del 18 %

(el porcentaje de hepatectomías en dos tiempos también fue superior al de la presente serie, del 16 % vs. 5 %).

En caso de metástasis sincrónicas, el abordaje mayoritario fue el clásico (87,7 %), pese a las mejoras técnicas y en el manejo de los pacientes, el abordaje inverso y el simultáneo son poco frecuentes (6,8 % y 5,5 % respectivamente). En el estudio multicéntrico de la *Association Française de Chirurgie* [89] que incluye 653 pacientes con metástasis sincrónicas sin enfermedad extrahepática, el abordaje clásico también fue el mayoritario, realizándose en un 89,9 % de los pacientes. El abordaje inverso se realizó en un 10,1 % de los casos (se descartó del estudio los pacientes con abordaje simultáneo). Esta estrategia de tratamiento depende en parte de la organización del propio hospital. En centros con unidades quirúrgicas especializadas y de gestión independiente, el abordaje clásico es el más frecuentemente utilizado por el problema en la coordinación de quirófanos y equipos quirúrgicos, por recibir de otros hospitales casos complejos con elevada carga tumoral hepática, y por recibir pacientes que ya han sido intervenidos del tumor primario en sus centros de referencia.

En un 100 % de los pacientes se realizó ecografía hepática intraoperatoria. Su uso no se especifica en la mayoría de los estudios. En el de Viganò et al. [37] es en uno de los pocos en el que aparece este dato, y se utiliza en el 77,7 % de las cirugías. La localización de las metástasis con ecografía fue unilateral en el 57,6 % de los casos y bilateral en el 42,4 %. Esto difiere de la localización en las pruebas de imagen preoperatorias, en las que el porcentaje de afectación bilateral es menor (33,3 %), lo que nos indica que casi en un 10 % de pacientes en los que el diagnóstico preoperatorio de las metástasis era unilateral se diagnostica la afectación bilateral durante la cirugía (ya sea por diagnóstico de nuevos nódulos o por mayor extensión de los existentes). Sin embargo, el número de lesiones y el tamaño medio de estas no difiere de forma significativa respecto a las pruebas preoperatorias: número medio de lesiones intraoperatorias de 2,6 vs. 2,5 en pruebas de imagen, y tamaño medio del nódulo mayor intraoperatorio de 3,2 centímetros vs. 3,3 centímetros en pruebas de imagen). La bilateralidad es un factor de riesgo de recidiva precoz, el modelo utiliza la localización de las lesiones tanto en pruebas de imagen como intraoperatoriamente como variable para

calcular el riesgo de recaída, de manera que, en aquellos pacientes en que no coincide este dato y se observa bilateralidad intraoperatoriamente, existe un aumento del riesgo de recaída, que puede recalcularse durante la cirugía.

El abordaje fue laparoscópico en el 6,2 % del total de casos, aunque como su implementación fue progresiva, en el periodo entre 2005 y 2013 se realizó laparoscopia en un 3,5 % de los casos, y en el periodo entre 2014 y 2018 la cifra ascendió al 12,7 % de las resecciones hepáticas por metástasis. En el último año el porcentaje de procedimientos mínimamente invasivos (laparoscopia y cirugía robótica) está en torno al 72 %. El porcentaje de resecciones laparoscópicas sigue siendo el minoritario en los estudios revisados, siendo la publicación de Kim *et al.* [15] la que tiene el mayor porcentaje (17,3 %).

El tipo de cirugía realizada fue resección anatómica (aislada o combinada con resección limitada) en el 60,5 % de los pacientes. En un 44,4 % se realizó una hepatectomía mayor, el porcentaje de este tipo de resección varía en las diferentes publicaciones entre el 31,1-60 % [20,49,55,63,75,91,92]. Del total de casos, en un 2,9 % se realizó cirugía en dos tiempos clásica y en un 2,1 %, la técnica ALPPS. Esta última se realizó por primera vez en el año 2012, teniendo en cuenta las 274 cirugías realizadas en el periodo de tiempo entre 2012 y 2018, la técnica ALPPS representa el 4,7 % (13 casos). En este estudio los casos con cirugía en dos tiempos y ALPPS representan un pequeño porcentaje del total (5 %), igual que en resto de modelos publicados, siendo el de Amygdalos *et al.* [91] el que tiene mayor proporción (16 %).

El porcentaje de transfusiones perioperatorias fue solo del 18,5 %, posiblemente porque en casi un tercio de los pacientes (29,3 %) se realizó maniobra de oclusión vascular (fundamentalmente maniobra de Pringle). Esta maniobra se realiza en todos los casos en los que el sangrado del parénquima es mayor al habitual. Utilizada de manera intermitente, es una maniobra segura que no influye en la función hepática y disminuye la pérdida de sangre y sus consecuencias (repercusión cardiovascular, necesidad de transfusión y fármacos vasoactivos, etc).

En un 3,6 % de los casos se combinó la resección hepática con la ablación con radiofrecuencia o microondas, siendo la mediana de nódulos tratados de 1. Esta cifra es menor que la observada en otras publicaciones, en los que se utiliza la ablación intraoperatoria hasta en un 18 % de los pacientes intervenidos [20,37,54,61,92].

La mediana de estancia posoperatoria fue 5 días (RIC = 4-7 días). El porcentaje de complicaciones posoperatorias graves según la clasificación de Clavien Dindo (tipo III, IV) fue del 10,9 %, similar al de otras publicaciones [6,51].

Localización y tratamiento de la recidiva precoz

El 38,2 % de los pacientes presentaron una recaída precoz (mediana de seguimiento 33 meses y rango intercuartílico = 18-63 meses).

En los pacientes con recidiva precoz, el 38,7 % fue en localización extrahepática exclusivamente. En el grupo de pacientes con recaída tardía, este porcentaje es mayor (53,5 %). Las recidivas combinadas (hepática + extrahepática) son mayores en los pacientes con recaída precoz (28,9 % vs. 16 %). Las recidivas exclusivamente hepáticas son similares (31,9 % en precoces y 30,5 % en tardías). De estos datos se interpreta que el hígado está más frecuentemente afectado en la recaída precoz que en la tardía, posiblemente porque la carga tumoral hepática en estos pacientes es mayor (otras variables como la bilateralidad y el número de metástasis están relacionadas de manera significativa con la recurrencia antes del año de la cirugía). En otros estudios este porcentaje es similar: en el de Inoue *et al.* [53] el porcentaje de recidiva hepática también fue mayor en pacientes con recurrencia precoz (77 % vs. 55 % en tardías). En la publicación de Bhogal *et al.* [21] el 28,9 % tiene una recidiva hepática precoz exclusiva y el 71,7 % una extrahepática (con o sin afectación hepática).

Aquellos pacientes con recidiva precoz hepática fueron tratados con quimioterapia paliativa exclusivamente en un 41,9 % de los casos, y con cirugía de rescate (combinada con quimioterapia) en un 32,2 % de los casos. El porcentaje de rescates quirúrgicos de recaídas hepáticas tardías es mayor y supone el 50 % de los casos. En el estudio de Bhogal *et al.* [21] el 40,7 % de pacientes con recidiva precoz (antes de los 18 meses tras la cirugía) se sometieron a cirugía hepática de

rescate, y el 29,6 % fueron tratados con ablación local. En la publicación de Viganò *et al.* [37] en el 46,6 % de los pacientes con recaída hepática precoz se realizó una nueva resección hepática, frente al 47,2 % de pacientes con recurrencias tardías.

Cuando la recaída es extrahepática, el pulmón es el órgano más frecuentemente afectado tanto en las recurrencias precoces (59,7 % de los casos), como en las tardías (52 %), seguido de la carcinomatosis peritoneal.

En los casos de recaída precoz extrahepática, el tratamiento más utilizado fue el sistémico exclusivamente (57,9 %), seguido del rescate quirúrgico (17,6 %). Comparado con las recurrencias tardías, en estas hay más pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico (36,2 %) y menos a tratamiento con quimioterapia (47,2 %). En el estudio de Viganò *et al.* [37] el porcentaje de pacientes con recidiva extrahepática tardía tratados con rescate quirúrgico también es mayor (37,2 % vs. 29,8 % en recaídas precoces).

Supervivencia

La supervivencia libre de enfermedad de la serie es del 61 % al año de la cirugía, 42 % a los dos años y 33 % a los cinco años de la cirugía, datos similares a los de otras series publicadas [63,76,77].

La mediana de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con recidiva precoz fue 7,6 meses (RIC 5-10), en pacientes con recaída tardía, 21 meses (RIC 16-29) y en pacientes sin recaída, 58 meses (RIC 26-90), haciendo referencia al seguimiento.

6.2.2 Análisis bivariante

Correlación de variables cuantitativas

Se ha realizado un análisis para estudiar la relación lineal entre variables cuantitativas utilizando el coeficiente de correlación de Pearson. Además de variables de la analítica correlacionadas, las variables con correlación positiva moderada y alta que queremos destacar son:

- Número de nódulos en pruebas de imagen y número de nódulos en la cirugía.
- Número de nódulos en pruebas de imagen y número de segmentos afectados en la cirugía.
- Tamaño del nódulo mayor en pruebas de imagen y tamaño del nódulo mayor en la cirugía.
- Número de segmentos afectados en la cirugía y número de nódulos en la cirugía.

Estos datos de las metástasis hepáticas tienen una correlación positiva entre los hallazgos de las pruebas de imagen y la cirugía. Tal y como se ha comentado en otros apartados, el algoritmo del modelo predictivo ha incluido estos datos intraoperatorios dada su importancia predictiva, y la correlación demostrada entre estas variables respalda su estimación preoperatoria manteniendo un buen rendimiento del modelo.

Variables cuantitativas

Se ha estudiado la relación individual de cada variable con la recidiva precoz. En el test de Mann-Whitney-Wilcoxon las variables cuantitativas con relación significativa son:

- Edad
- Cifra de GOT
- Cifra de creatinina
- Número de metástasis en pruebas de imagen
- Tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen
- Número de metástasis en la cirugía
- Tamaño de la metástasis mayor en la cirugía
- Número de segmentos con afectación metastásica en la cirugía
- Número de concentrados de hematíes transfundidos perioperatoriamente

Estos resultados coinciden con varias de las publicaciones revisadas, en las que variables como el número de metástasis y su tamaño (aunque con diferentes puntos de corte según el estudio) aumentan el riesgo de recidiva. En el caso de

nuestro estudio se relacionan de manera significativa con la recidiva precoz y además han sido elegidas por el algoritmo de *machine learning* para la creación del modelo predictivo [4,15,20,22].

La pérdida de sangre intraoperatoria (que en el estudio de Jiang *et al.* [38] se relacionó también con el número y tamaño de las metástasis) y la transfusión de hemáties perioperatoria, también aumentan el riesgo recaída en varios estudios (tanto tras la cirugía del tumor primario como de las metástasis, y en otro tipo de tumores como el carcinoma hepatocelular) independientemente del volumen de sangre transfundido, debido a la alteración en la inmunomodulación provocada por la transfusión [5,37,38,63,64]. En otros estudios no se ha podido demostrar esa relación con los resultados oncológicos a largo plazo y continúa siendo un punto de debate [52,73,100].

Las pruebas analíticas de función hepática también se han estudiado como factores asociados a la carga tumoral metastásica hepática y a un peor pronóstico, aunque han sido pocos los estudios en los que se ha establecido como factor de riesgo de recurrencia exclusivamente tras la resección de metástasis hepáticas. En el estudio publicado por Jiang *et al.* [101], los pacientes con alteración de los valores analíticos de GOT, GPT, FA, LDH o GGT tuvieron peor supervivencia global y libre de progresión, siendo los pacientes con elevación de LDH, los de peor pronóstico. En este estudio se incluyeron pacientes candidatos tanto a tratamiento curativo como paliativo de las metástasis hepáticas.

Pese a que la prevalencia del cáncer colorrectal es mayor en edades más avanzadas, los estudios sobre la influencia de la edad en el pronóstico del cáncer colorrectal son heterogéneos: en algunos la edad avanzada es un factor que empeora la supervivencia, mientras que en otros la edad joven está asociada a estadios más avanzados y por ello se asocia a un mayor riesgo de recidiva (también demostrado en otro tipo de neoplasias como las de mama), y de afectación ganglionar y peritoneal. En cuanto a las metástasis hepáticas, en este estudio la edad media en pacientes con recidiva precoz fue algo menor (aunque estadísticamente significativa) que en los pacientes con recidiva tardía o sin recidiva (61 vs. 63 años). En otros, como el de Nordlinger *et al.* [66] y Paredes *et al.* [78], la edad avanzada se asoció con mayor recurrencia de la enfermedad.

Variables cualitativas

Las variables cualitativas relacionadas individualmente con la recidiva precoz de la enfermedad neoplásica según el test de independencia χ^2 , y que además están incluidas en el modelo creado con *machine learning* son:

- Tratamiento con quimioterapia/radioterapia neoadyuvante del tumor primario
- Tipo de quimioterapia neoadyuvante del tumor primario
- Estadio N del tumor primario
- Estadio M del tumor primario
- Estadio TNM del tumor primario
- Puntuación del CRS de Fong
- Valor de CA 19.9 (utilizado como variable categórica, con las categorías: normal y elevado)
- Valor de CEA preoperatorio (utilizado como variable categórica, con las categorías: normal y elevado)
- Localización de las metástasis en la TC (hace referencia a la bilateralidad o unilateralidad)
- Número de metástasis en la TC (superior/inferior a 4 nódulos)
- Localización de las metástasis en las pruebas de imagen (hace referencia a la unilateralidad o bilateralidad)
- Presencia de enfermedad extrahepática en el momento de la cirugía de las metástasis
- Intervalo entre cirugía de tumor primario y metástasis (hace referencia a la sincronidad o metacronicidad)
- Ciclos de quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas
- Transfusión perioperatoria
- Localización de las metástasis en la cirugía (hace referencia a la unilateralidad o bilateralidad)

Coincidiendo con la literatura revisada, variables como el estadio del tumor primario (TNM), la sincronidad de las metástasis, la presencia de enfermedad extrahepática en el momento de la cirugía de metástasis, la transfusión

perioperatoria y la bilateralidad de las metástasis, aumentan la probabilidad de recidiva [4,5,20-22,52,54,57,58].

La variable número de nódulos en la TC se ha categorizado en este caso de manera que se obtienen dos categorías: de 0 a 4 nódulos y más de 4 nódulos. Los pacientes que recidivan precozmente con más frecuencia son aquellos con más de 4 nódulos en la TC.

El *Clinical Risk Score* de Fong ha sido aplicado en varios estudios que relacionan una puntuación elevada con una reducción en la supervivencia libre de enfermedad y un aumento de recidiva precoz: en el estudio de Beamish *et al.* [63] la puntuación de 2 o más en el *score* se asociaba con peor supervivencia libre de enfermedad; Brudvik *et al.* [49] modificó el *score* utilizando la mutación de KRAS y también obtuvo diferencias significativas en la supervivencia global y libre de enfermedad. En 2019 Derijckere *et al.* [56] modificó el *score* de Fong añadiendo como variable el metabolismo en la PET de las lesiones hepáticas: el grupo de alto riesgo (puntuación del *score* mayor a 2) se relacionó con un aumento significativo de la recidiva precoz. En el presente estudio, además de ser una variable relacionada con la recidiva precoz en el estudio bivariante, el análisis de supervivencia determina que la probabilidad de recidiva precoz aumenta según lo hace la puntuación del CRS de Fong, y es una de las variables utilizadas por el algoritmo de *machine learning* para el modelo predictivo.

El tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia del tumor primario se administra en tumores rectales localmente avanzados en las pruebas diagnósticas (con afectación ganglionar mesorrectal o extramesorrectal, afectación vascular extramural, margen de resección circunferencial positivo y/o tumores cT3-T4); o en algunos tumores colónicos con estadio preoperatorio cT4, por tanto, refleja indirectamente el estadio avanzado del tumor primario. En este estudio los pacientes con tratamiento neoadyuvante del tumor primario recidivan precozmente con más frecuencia que aquellos que no lo reciben; y en cuanto al tipo de quimioterapia neoadyuvante, los tratados con oxaliplatino, irinotecán o una combinación de ambos, recidivan precozmente con más probabilidad que los tratados con 5 fluorouracilo y capecitabina.

El valor de CEA y CA 19.9 se ha considerado en diferentes estudios como un factor pronóstico en pacientes intervenidos de metástasis hepáticas, considerando los valores antes de la cirugía, la diferencia del valor entre antes y después de la neoadyuvancia, o el valor posoperatorio. Las cifras elevadas de estos marcadores o una escasa reducción del CEA tras la neoadyuvancia se han relacionado con mayor recurrencia y un empeoramiento de la supervivencia [15,62,102]. El punto de corte de los marcadores varía según los estudios: CEA superior a 30 ng/ml y CA 19.9 superior a 100 U/ml en el estudio de Adam *et al.* [62]; o CEA superior a 10 ng/ml y CA 19.9 superior a 70 U/ml en el estudio de Kim *et al.* [15], disminuyendo la sensibilidad y aumentando la especificidad a medida que sube el punto de corte. En nuestro estudio, la presencia de un CA 19.9 normal (considerado como inferior a 27 U/ml) y un CEA preoperatorio normal (inferior a 5 ng/ml) se asocia con menor recurrencia precoz que en los casos con valores elevados ($p = 0,0008$ y $p < 0,0001$ respectivamente).

El efecto de la quimioterapia neoadyuvante de las metástasis hepáticas en la recurrencia ha tenido resultados contradictorios en diferentes estudios, en algunas series el tratamiento sistémico prolonga la supervivencia libre de enfermedad respecto a los pacientes no tratados con quimioterapia [5,20]; en otros, la quimioterapia *per se* no disminuye el riesgo de recidiva precoz, sino la respuesta a esta [60]; y en algunas publicaciones, que estratifican a los pacientes en alto y bajo riesgo de recurrencia, solo los pacientes de alto riesgo se benefician del tratamiento sistémico en términos de supervivencia global y recurrencia [61,68,103]. Según los resultados de nuestro estudio, los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante tienen más riesgo de recidiva precoz que aquellos que no la reciben. Además se ha categorizado la variable “número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante”, obteniendo un punto de corte en el análisis bivariante de 6 ciclos, de manera que los pacientes tratados con más de 6 ciclos de quimioterapia recidivan precozmente con más frecuencia que los tratados con menos de 6 ($p = 0,00077$). El uso de mayor número de ciclos de quimioterapia suele traducir mayor carga tumoral, enfermedad dudosamente resecable de inicio, peor respuesta a la quimioterapia y/o la asociación de enfermedad metastásica

extrahepática, por lo que dichos pacientes, por sus características, ya constituyen un grupo de alto riesgo de recaída.

Además de las variables utilizadas en el modelo predictivo, otras variables que han mostrado relación con el aumento de la recidiva precoz, de manera significativa, en este estudio son:

- Estatus del gen KRAS: la frecuencia de recidiva precoz es mayor en aquellos pacientes con la mutación ($p < 0,0001$).
- Localización rectal del tumor primario. El algoritmo de *machine learning* no utiliza la variable “localización del tumor primario: colon/recto”, pero sí “técnica quirúrgica del primario”, que hace referencia a lo mismo, con las categorías: hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, colectomía subtotal, recto ($p = 0,04$).
- Intervalo entre diagnóstico del tumor primario y las metástasis hepáticas (se calcula con la resta: fecha de la cirugía de las metástasis – fecha del tumor primario) y la variable se categoriza. Los valores positivos indican un abordaje clásico, el resultado 0 indica una cirugía simultánea y los valores negativos indican un abordaje inverso. Los pacientes con valores negativos, 0 y positivos hasta 1000 días tienen mayor probabilidad de recidiva precoz que aquellos con resultado superior a 1000 días (2,7 años). Es decir, los pacientes con metástasis metacrónicas con intervalo entre cirugía del primario y la metástasis mayor a 2,7 años tienen menor riesgo de recaída precoz ($p = 0,0015$).
- Abordaje inverso: los pacientes en los que se utiliza este abordaje suelen tener mayor carga tumoral hepática o ser dudosamente resecables, por lo que tienen más probabilidad de recaída precoz ($p = 0,037$).
- Realización de volumetría hepática: suele solicitarse en casos con mayor carga tumoral hepática y, por tanto, los pacientes en los que se realiza tienen más riesgo de recidiva precoz ($p = 0,0074$).
- Tipo de quimioterapia neoadyuvante: los pacientes tratados con quimioterapia basada en la irinotecán recidivan precozmente con

más frecuencia que los tratados con oxaliplatino, 5 fluorouracilo o capecitabina ($p < 0,0001$).

- Uso de agentes biológicos: los pacientes tratados con agentes biológicos tienen mayor riesgo de recidiva precoz que los tratados con quimioterapia sin agentes biológicos ($p = 0,005$).
- Respuesta de las metástasis a la quimioterapia: los pacientes con respuesta completa tienen menor riesgo de recidiva precoz, seguidos por aquellos con respuesta parcial, siendo los pacientes con más riesgo de recaída precoz aquellos que presentan una enfermedad estable o progresan a la quimioterapia ($p < 0,0001$).
- Cirugía hepática en dos tiempos: aumenta el riesgo de recaída precoz ($p = 0,03$). La técnica ALPPS no es un factor asociado con la recidiva precoz en nuestro estudio.
- Tipo de resección hepática: los pacientes sometidos a resecciones anatómicas tienen mayor riesgo de recidiva que los sometidos a resecciones limitadas ($p = 0,0095$). El tipo de cirugía está condicionado por la carga tumoral hepática, las resecciones en dos tiempos y las anatómicas suelen realizarse en hígados con mayor número de metástasis.

Análisis de supervivencia

En la curva de supervivencia de la variable mutación del gen KRAS los pacientes con KRAS mutado son los que tienen más riesgo de recaída antes del año de la cirugía (probabilidad de recidiva al año de la cirugía 52 % vs. 47 %, $p < 0,0001$).

Otro resultado a comentar es que en la variable estadio del tumor primario, el riesgo de recaída precoz es mayor en los casos con estadio IV, seguidos del estadio III y estadio I, siendo el estadio II el que menos riesgo de recaída precoz tiene (probabilidad de 44 % vs. 38 % vs. 35 % vs. 16,5 % al año respectivamente, $p = 0,00027$). Esto puede explicarse porque hay mayor proporción de pacientes con estadio II que recibe tratamiento sistémico neo/adyuvante del tumor primario (55 % frente al 26 % en estadios I). Estos estadios I corresponden a tumores rectales

con indicación perioperatoria de tratamiento con QT-RT por su estadificación con RM y que han tenido buena respuesta a la quimioterapia siendo en el estudio anatomopatológico, estadios ypT1N0 o ypT2N0).

Los pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, en particular los tratados con más de 6 ciclos, tienen mayor probabilidad de recaída precoz (47 % vs. 36 %, $p = 0,00077$), al igual que los pacientes a los que se les realiza embolización portal percutánea preoperatoria (48,5 % vs. 36,5 %, $p = 0,035$). Estos pacientes tienen habitualmente afectación hepática extensa o dudosamente resecable de inicio, y se tratan con quimioterapia durante más tiempo o requieren embolización portal por escaso volumen del futuro remanente.

En cuanto a la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, la categoría 2 (respuesta completa) tiene un riesgo de recaída precoz menor que las otras categorías, que tienen riesgos similares (28 % vs. 47-49 %, $p < 0,001$).

La variable “intervalo de tiempo entre el fin de la quimioterapia y la resección hepática” no aparece recogida en ninguna de las publicaciones revisadas, ya que es una información que puede ser difícil de obtener, sobre todo en pacientes que reciben el tratamiento neoadyuvante y se intervienen en hospitales diferentes. En el presente estudio consideramos importante evaluarla, tratando los datos no disponibles. El resultado del análisis de supervivencia muestra que los pacientes con menor intervalo de tiempo entre el fin de la quimioterapia y la cirugía (inferior a 45 días), tienen más probabilidad de recaída precoz que aquellos con un intervalo de 45 a 90 días, y éstos a su vez, mayor probabilidad que los que se intervienen a los 90 días o más a partir del fin de la quimioterapia (48,5 % vs. 45 % vs. 34 %, $p = 0,0013$). Sería necesario indagar sobre las características clínicas de estos pacientes que justificasen esa diferencia en el intervalo de tiempo y en el porcentaje de recaídas.

En la gráfica de los protocolos de actuación médica se confirma lo ya comentado en el apartado 4.8.4, la diferencia del riesgo de recaída precoz entre estos grupos, siendo el protocolo “SOLOIMAGEN” el que tiene menos probabilidad de recidiva (24,9 % vs. 44,4-45 %, $p < 0,0001$), ya que en su mayoría incluye pacientes con metástasis hepáticas metacrónicas, sobre todo tardías, a diferencia

de los otros protocolos que tienen mayor proporción de pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas.

6.2.3 Modelos de *machine learning*

El *machine learning* o aprendizaje automático es un subcampo de la inteligencia artificial que cada vez se está aplicando más en el área de la medicina, para analizar grandes conjuntos de datos, establecer relaciones complejas entre variables y obtener modelos predictivos. Se basa en modelos matemáticos en los que la computadora realiza un aprendizaje del conjunto de datos, adquiere sus propios conocimientos y desarrolla algoritmos con un determinado fin, en este caso, predecir la recidiva precoz tras la cirugía. Para ello los datos se dividen en un grupo de entrenamiento (para el aprendizaje de la computadora) y un grupo test (para evaluar el algoritmo), y posteriormente se someten a un proceso de validación.

Un paso importante antes de comenzar a desarrollar el modelo predictivo ha sido la adecuación del conjunto de datos y el tratamiento de los datos faltantes.

La adecuación del conjunto de datos se realizó eliminando variables (posoperatorias, con una única categoría al dividir los grupos de entrenamiento y test, o variables con correlación muy alta), transformando variables (de categóricas a numéricas y viceversa, variables producto, variables logaritmo, etc.) y estudiando la distribución de variables numéricas.

Partimos de una base de datos con muchas variables, y una cantidad nada despreciable de datos faltantes debido a que se incluyen pacientes intervenidos hace años y procedentes de otros centros hospitalarios. La implantación de la historia clínica electrónica compartida entre hospitales se ha generalizado progresivamente en la última década, y ha resultado difícil obtener toda la información clínica de los pacientes más antiguos de la base. La eliminación de variables con datos faltantes supone la pérdida de mucha información por lo que se ha resuelto categorizando variables numéricas, tratando los datos como categorías extra, creando variables *dummy* e imputando los valores de algunas variables numéricas.

Cuando se crea el primer modelo de predicción de recidiva precoz general, utilizando el conjunto de datos de los pacientes, se obtiene un algoritmo con una AUC, exactitud, sensibilidad y especificidad que consideramos insuficientes, por lo que se decide mejorar el rendimiento del modelo utilizando los protocolos de actuación médica.

Estos protocolos se crean mediante aprendizaje no supervisado, que es un mecanismo por el que se encuentran patrones o agrupaciones en los datos desconocidos previamente. Estos grupos creados suponen la aglutinación de pacientes según diferentes métodos de diagnóstico y tratamiento utilizados en ellos, que no dejan de ser reflejo de situaciones clínicas similares. Así pues, aquellos pacientes del protocolo SOLOIMAGEN agrupan con más frecuencia estadios iniciales del tumor colorrectal y metástasis hepáticas metacrónicas tardías que no han recibido quimioterapia neoadyuvante; a diferencia de los protocolos TC+RM+QUIMIOTERAPIA y TC+QUIMIOTERAPIA, que agrupan pacientes que reciben tratamiento sistémico neo/adyuvante del tumor primario y neoadyuvante de las metástasis y que con más frecuencia son tumores colorrectales con metástasis hepáticas sincrónicas.

Estas diferencias clínicas en los subgrupos a su vez se corresponden con la proporción de recaídas: en el grupo SOLOIMAGEN, que podría considerarse que agrupa pacientes con tumores menos agresivos o diagnosticados más precozmente, el porcentaje de recidivas precoces es menor, y hay mayor porcentaje de recidivas tardías y de pacientes sin recidiva. En los grupos con quimioterapia (TC+RM+QUIMIOTERAPIA y TC+QUIMIOTERAPIA) el porcentaje de recaídas precoces es similar y mayor al de SOLOIMAGEN. Cabe destacar que en el grupo en el que se realiza RM preoperatoria hay mayor proporción de pacientes sin recidiva y en el grupo en que no se realiza RM hay mayor porcentaje de recaídas tardías. Esto se explica por la mayor sensibilidad de la RM frente a la TC, en el diagnóstico de metástasis hepáticas, lo que permite diagnosticar y tratar más lesiones o más pequeñas, existentes en el momento de la cirugía hepática. En caso de no realizarse la RM algunas lesiones, sobre todo de pequeño tamaño y en el contexto de hígados esteatósicos y pacientes tratados con quimioterapia, podrían pasar desapercibidas y diagnosticarse como recaídas más allá del año ya que

muchos de estos pacientes llevan también quimioterapia adyuvante tras la cirugía hepática, que retrasaría el crecimiento y hallazgo de dichas lesiones.

La creación de cuatro modelos predictivos según estos cuatro protocolos de actuación médica y su combinación posterior ha permitido obtener un modelo de predicción final con mejor AUC, exactitud, sensibilidad y especificidad.

El tipo de variables utilizadas por el algoritmo en cada uno de estos protocolos también es diferente, en los protocolos con quimioterapia neoadyuvante de las metástasis (TC+RM+QUIMIOTERAPIA y TC+QUIMIOTERAPIA) las variables relacionadas con la extensión de las metástasis adquieren más importancia a la hora de predecir la recidiva precoz que en el algoritmo SOLOIMAGEN, que incluye más metástasis metacrónicas y utiliza más variables relacionadas con el tumor primario:

- El protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA utiliza en 7 de las 13 variables, datos relacionados con la extensión de las metástasis hepáticas, incluso en algunas variables producto se emplea la interacción de este tipo de datos (por ejemplo la localización y tamaño). En 6 de las 13 variables emplea datos relacionados con el tumor primario. La variable más repetida es el tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen.
- El protocolo TC+QUIMIOTERAPIA utiliza en 10 de las 13 variables, datos relacionados con la extensión de las metástasis hepáticas y en 6 de las 13 variables producto, datos relacionados con el tumor primario. Las variables más usadas por el algoritmo son el CRS y la localización uni/bilateral de la metástasis intraoperatoria.
- El protocolo SOLOIMAGEN utiliza en 6 de las 7 variables producto, datos relacionados con el tumor primario. En 4 de las 7 variables producto se utilizan datos relacionados con la extensión de las metástasis. Las variables más usadas son técnica del tumor primario, tratamiento neoadyuvante del primario y tipo de quimioterapia neoadyuvante del primario.

- El protocolo OTROS emplea en 9 de las 13 variables, datos relacionados con las metástasis hepáticas, y en 4, datos relacionados con el tumor primario, el resto son datos de la analítica.
- El modelo que más variables intraoperatorias utiliza es el TC+QUIMIOTERAPIA (5 variables utilizadas un total de 11 veces).

6.2.4 Comparación del rendimiento de los algoritmos de *machine learning* con la regresión logística

Para la creación del modelo se utiliza un 80 % de datos de la muestra para entrenamiento, y el 20 % se utiliza como grupo test. A continuación, se utilizan de nuevo todos los datos de la muestra para realizar la validación interna. Para cada uno de estos pasos se obtienen métricas de rendimiento. Si para un determinado algoritmo la exactitud es similar en todos los grupos (entrenamiento, test y validación), significa que el algoritmo ha entrenado bien y está generalizando adecuadamente los resultados. Cuando el rendimiento de un modelo es muy diferente en los tres grupos, significa que el algoritmo no ha entrenado bien, no generaliza bien y por tanto las predicciones que realice no son adecuadas. Esto puede ocurrir por exceso de aprendizaje o por insuficiente muestra de entrenamiento.

A la hora de comparar el rendimiento del modelo de regresión logística, desarrollado por el mismo programa informático, con los modelos de *machine learning*, no hay que tener solo en cuenta la exactitud o AUC del grupo de validación, sino la diferencia en las métricas de rendimiento respecto al grupo de test.

Tal y como se muestra en las tablas 40 y 41 del apartado 5.3.4, el rendimiento de los algoritmos de *machine learning* es similar en el grupo test y validación, siendo el protocolo OTROS el que presenta mayor diferencia en la exactitud (aunque solo es de 0,11), por lo que se considera que la capacidad para generalizar de estos modelos es adecuada:

- Protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA: Exactitud 0,71 en grupo test vs. 0,73 en grupo validación.

- Protocolo TC+QUIMIOTERAPIA: Exactitud 0,72 en grupo test vs. 0,71 en grupo validación.
- Protocolo SOLOIMAGEN: Exactitud 0,90 en grupo test vs. 0,80 en grupo validación.
- Protocolo OTROS: Exactitud 0,85 en grupo test vs. 0,74 en grupo validación.

Con la regresión logística existe una diferencia mayor en el funcionamiento del modelo entre lo obtenido en el test y tras su validación en los protocolos TC+QUIMIOTERAPIA y SOLOIMAGEN, lo que indica que su capacidad para generalizar y realizar predicciones con esos modelos no es tan adecuada:

- Protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA: Exactitud 0,65 en grupo test vs. 0,71 en grupo validación.
- Protocolo TC+QUIMIOTERAPIA: Exactitud 0,57 en grupo test vs. 0,73 en grupo validación.
- Protocolo SOLOIMAGEN: Exactitud 0,30 en grupo test vs. 0,80 en grupo validación.
- Protocolo OTROS: Exactitud 0,77 en grupo test vs. 0,73 en grupo validación.

6.3 COMPARACIÓN CON OTROS MODELOS PREDICTIVOS DE RECIDIVA

6.3.1 Limitaciones de los modelos predictivos

Tras la revisión de diversos modelos predictivos publicados para el cálculo de probabilidad de supervivencia o recurrencia en pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (apartados 1.6.1 y 1.6.2 de la Introducción), se han determinado varias limitaciones a la hora de aplicarlos en la práctica clínica:

- Los criterios de inclusión y exclusión varían en función del *score*, estos criterios estrictos hacen que la población a estudio sea más homogénea, pero limita su aplicación en determinados grupos de pacientes más heterogéneos o con otras características. Por ejemplo, en muchos estudios se excluyen pacientes con enfermedad metastásica concomitante extrahepática [10,15,54,55,61,67,70], pacientes que han recibido tratamiento con quimioterapia preoperatoria [22,70], pacientes con margen quirúrgico afecto (resecciones R1) [10,54,55,70], pacientes tratados con combinación de cirugía y técnicas de ablación local [15,49,77] o con cirugía en dos tiempos [37,73], por lo que los *scores* no podrían aplicarse en estos casos, cuando suponen una proporción nada despreciable de pacientes con metástasis hepáticas y, además en muchos de ellos con una probabilidad de recidiva precoz *a priori* más elevada.
- La mayoría de *scores* tampoco incluyen pacientes con segundas o sucesivas recidivas hepáticas tratadas con cirugía: lo consideran un criterio de exclusión [70,73], o no lo describen como criterio de inclusión/exclusión, ni lo especifican en las tablas con las variables clínico-patológicas de los pacientes [10,54,55,61]. Schimdt *et al.* [102] realizaron un estudio en 578 pacientes, 169 de los cuales se sometieron a segundas y terceras cirugías hepáticas por recaída de la enfermedad. Estudió los factores asociados a la supervivencia global según el número de cirugías, observando que, en caso de segundas y terceras cirugías, solo algunos de los factores de riesgo que se extraían del análisis multivariante tras la primera cirugía hepática continuaban siendo estadísticamente significativos, concluyendo que

muchos de los *scores* publicados no eran aplicables a estos pacientes. En 2017 Dupré *et al.* [93] evaluaron 6 *scores* predictivos de supervivencia global en 73 pacientes intervenidos tras recaída de metástasis hepáticas. Al aplicarlos a estos pacientes y estratificarlos en alto o bajo riesgo, en ningún caso hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia global entre los dos grupos, concluyendo que el valor de estos *scores* está limitado cuando se aplica a pacientes sometidos a segundas o sucesivas cirugías hepáticas por metástasis de cáncer de colon. Solo en caso del *score* de Fong, hubo una estratificación significativa de los pacientes en alto y bajo riesgo en relación a la supervivencia libre de enfermedad.

- El desarrollo de los modelos a partir de estudios retrospectivos o de una sola institución sin validación externa que confirme la capacidad predictiva del modelo cuando este se aplica en otro entorno diferente al de desarrollo.
- El peso de los diferentes factores de riesgo es el mismo en la mayoría de *scores* (1 punto por variable), lo que no refleja el peso real de cada factor en la supervivencia o recurrencia [52,56,63,67].
- La mayoría de *scores* clásicos se basan en variables clínico-patológicas, y pocos incluyen datos relacionados con la biología y genética tumoral. En los últimos años se han desarrollado modelos predictivos que incorporan como variable el estatus del gen KRAS, como el de Brudvik *et al.* [49] y el de Paredes *et al.* [78]) o el metabolismo en la PET de la metástasis hepática de mayor tamaño [56].
- Utilizar un número limitado de variables en el *score* siendo que en la práctica clínica la toma de decisiones se sustenta sobre muchos más factores. Habitualmente se emplean entre 5 y 10 variables según la publicación, pero incluso hay modelos que utilizan tan solo 3 [49]. El modelo de Paredes *et al.* [78] desarrollado con *machine learning* emplea 10 variables. Con menos variables da la impresión de que el *score* es más sencillo de utilizar, cuando realmente supone una pérdida de información.
- Descartar variables por datos faltantes al no disponer de información antigua o pertenecer a otros hospitales, y que puede ser importante, como datos relacionados con el tumor primario o la quimioterapia.

- La aplicación hoy en día de *scores* desarrollados a partir de pacientes intervenidos hace más de dos décadas, con el cambio que ha habido en la última década en el manejo clínico, indicaciones y el tratamiento sistémico [22,55,66,67,74].

En el modelo que hemos desarrollado se han tratado de superar algunas de estas limitaciones:

- Incluye muchos de los pacientes excluidos en otras publicaciones (recaídas hepáticas, pacientes tratados con quimioterapia, resecciones R1, resección combinada con ablación y enfermedad metastásica extrahepática tratada).
- Se ha desarrollado a partir de pacientes intervenidos en un periodo de tiempo reciente, con técnicas quirúrgicas unificadas y consolidación del tratamiento oncológico.
- El peso y número de veces que se utiliza cada variable es diferente según su importancia en la predicción de recidiva.
- Pese a que se han analizado variables novedosas, como el uso de la PET o el estatus del gen KRAS, estas no han sido seleccionadas en la creación del algoritmo por la cantidad de datos faltantes. Sí se han empleado otras variables no utilizadas en estudios previos como “número de ganglios aislados del tumor primario”, “número de ganglios afectados del tumor primario”, “técnica quirúrgica del primario”, “presencia de enfermedad extrahepática sincrónica tratada” y “número de intervención de metástasis para el paciente”. La presencia de estas variables se debe, por una parte a que se han usado criterios de inclusión menos estrictos que otros estudios, y por otra parte a que el tratamiento de los valores faltantes ha permitido mantener variables como “número de ganglios aislados del tumor primario”, que es un dato importante pero que posiblemente en otros estudios descartasen por falta de información.
- Emplea entre 11 y 13 variables según las características clínicas de cada paciente.

Otras ventajas y limitaciones se describirán en los apartados 6.3.4. y 6.3.5.

6.3.2. Variables usadas en los modelos predictivos de recidiva

Todas las variables utilizadas para crear modelos predictivos con la estadística tradicional son significativas en el análisis multivariante. A diferencia de esto, en los modelos de *machine learning* [91], se incluyen también variables no significativas, ya que estos algoritmos son capaces de detectar patrones y relaciones entre variables no perceptibles por la estadística convencional.

Las variables más utilizadas en otros modelos de recurrencia publicados tienen que ver con el estadio avanzado del tumor primario, la carga tumoral hepática, y la resección R1, y son:

- Afectación ganglionar del tumor primario, estadio TNM.
- Sincronicidad de las metástasis hepáticas, o estadio IV del primario.
- Número de lesiones hepáticas metastásicas (variando el punto de corte según los estudios).
- Tamaño de la metástasis hepática mayor (variando el punto de corte según los estudios).
- Elevación de marcadores tumorales CA 19.9 y CEA (variando el punto de corte según los estudios).
- Afectación del margen quirúrgico de resección.

En nuestro modelo también aparecen todas estas variables (excepto la resección R1, al no contemplarse datos posquirúrgicos), algunas se utilizan más de una vez en el modelo al combinarlas con otras variables, lo que les confiere más capacidad discriminativa:

- Afectación ganglionar del tumor primario: 4 repeticiones.
- Sincronicidad de las metástasis hepáticas o estadio IV del primario: 2 repeticiones.
- Número de lesiones hepáticas metastásicas en pruebas de imagen: 2 repeticiones.
- Número de lesiones hepáticas en la cirugía: 2 repeticiones.
- Tamaño de la metástasis hepática mayor en pruebas de imagen: 5 repeticiones.
- Tamaño de la metástasis mayor en la cirugía: 3 repeticiones.

- Valor del antígeno CA 19.9 elevado: 1 repetición.
- Valor del CEA elevado: 1 repetición.

La variable más repetida en nuestro modelo es el CRS de Fong (9 repeticiones). Este *score* se desarrolló como un modelo predictivo de supervivencia y se ha utilizado posteriormente en diferentes modelos predictivos de supervivencia, tal y como se ha explicado en el apartado 1.6.1 de la Introducción. Integra a su vez otras cinco variables que también se utilizan de manera independiente como predictivas de recurrencia por nuestro y otros modelos: la afectación ganglionar del tumor primario, número y tamaño de metástasis, cifra de CEA e intervalo entre tumor primario y metástasis hepática.

Otras variables del presente modelo que se utilizan con menos frecuencia en otras publicaciones son: la edad, el tipo de quimioterapia, la transfusión de sangre perioperatoria, la presencia de enfermedad extrahepática sincrónica, el número de ganglios aislados en la pieza quirúrgica del tumor primario o el número de cirugías hepáticas del paciente para resección de metástasis.

Además, en los últimos años han aparecido modelos con variables distintas a las clásicamente empleadas, como son: el índice pronóstico nutricional (combina la cifra de linfocitos y la albúmina sérica) y la ratio neutrófilos-linfocitos, que dan información sobre las células inflamatorias del microambiente tumoral que promueven el crecimiento neoplásico y la angiogénesis y se asocian a la progresión de la enfermedad neoplásica; o como ya hemos comentado el estatus del gen KRAS o la captación en la PET de la metástasis mayor.

6.3.3. Capacidad predictiva de otros modelos de recidiva y modelos de supervivencia de *machine learning*

El método de riesgos proporcionales o regresión de Cox es el que se usa más frecuentemente para el desarrollo de modelos predictivos de supervivencia o recurrencia. En el modelo de Zakaria *et al.* [75] diseñado en la Clínica Mayo en 2007, se aplicó este análisis de regresión de Cox y se evaluó la capacidad predictiva utilizando la probabilidad de concordancia, y obtuvieron un valor de 0,58 para predecir recurrencia (grado moderado), por lo que los autores reconocieron la

utilidad limitada de dicho modelo. Aplicando otros *scores* conocidos a sus pacientes (el de Nordlinger y Fong) la capacidad predictiva de recurrencia de estos fue similar (concordancia de 0,56 y 0,58 respectivamente).

En el modelo diseñado por Mao *et al.* [52] en 2017 a partir de un análisis multivariante con regresión logística para identificar los factores de riesgo independientes, y en el de Beppu *et al.* [76] también diseñado a partir de un análisis de regresión de Cox, no especifican el AUC ni la sensibilidad o especificidad. Kim *et al.* [15] sí especificaron en su publicación de 2020 el AUC obtenida con su modelo predictivo, con un valor de 0,89. También aplicaron a los pacientes de su estudio el modelo de Fong [67] (obteniendo una AUC de 0,72, con sensibilidad de 65,7 % y especificidad 79,3 %) y el de Bepput *et al.* [76] (obteniendo una AUC de 0,73, sensibilidad de 58 % y especificidad de 79 %), concluyendo que el poder predictivo de su *score* es mayor a otros previamente publicados.

En la revisión bibliográfica se han encontrado solo dos artículos que usen la inteligencia artificial en la creación de modelos predictivos de recurrencia en pacientes intervenidos de metástasis de cáncer colorrectal. El primero, publicado por Paredes *et al.* [78] en 2020, en el que desarrollaron un modelo con *machine learning* a partir de datos multicéntricos, con adecuada capacidad discriminativa en la predicción de recurrencia al año (AUC 0,693 en el grupo de diseño y 0,642 en el grupo de validación). En este estudio se ha utilizado la imputación de datos para tratar los datos faltantes, el *bootstrap* como método de validación con muestreo aleatorio con reposición, y la regresión logística para la construcción del modelo y su validación. Compararon estos resultados con los obtenidos tras aplicar sobre los mismos sujetos el modelo clásico de Fong para predicción de recidiva al año de la cirugía, obteniendo una AUC de 0,553.

En el segundo artículo, publicado en enero de 2023 por Moaven *et al.* [104], se aplicaron dos algoritmos de *machine learning* (*gradient boosting* y regresión logística con *bootstrapping*) en una muestra de 1004 pacientes para predecir la supervivencia y recurrencia tras la resección hepática de metástasis, siendo el algoritmo de *gradient boosting* el que obtiene una AUC de 0,77 para predecir la

supervivencia y una AUC de 0,635 para predecir la recurrencia (frente a una AUC de 0,65 y 0,57 respectivamente con la regresión logística).

También existen otras publicaciones sobre modelos predictivos de supervivencia global tras la resección hepática de metástasis desarrollados con *machine learning*, con muy buenos resultados en cuanto a capacidad predictiva: En 2020 Moro *et al.* [92] publicaron un estudio multicéntrico con 1123 pacientes en el que desarrollaron dos modelos predictivos usando árboles de decisión: uno para pacientes sin mutación KRAS (variables: estadio N del tumor primario, número de metástasis hepáticas y tamaño de la metástasis mayor) y otro para pacientes con mutación en KRAS (variables: valor de CEA preoperatorio, localización del tumor primario y sexo). Las variables empleadas en los modelos resultaron todas significativas en el análisis multivariante (regresión de Cox). Estos modelos permiten calcular la probabilidad de supervivencia global a los 5 años de la cirugía. Se realizó una validación interna y se evaluó la capacidad predictiva con el Brier score, que fue de 0,17 (siendo 0 precisión total y 1 inexactitud).

En 2022 Paro *et al.* [105] publicaron un modelo predictivo de supervivencia global a 5 años a partir de 1344 pacientes que fueron clasificados según la carga tumoral hepática (utilizando 2 variables: el número de metástasis y el tamaño de la metástasis mayor). Evaluaron la capacidad predictiva con la *d* de Cohen, obteniendo un resultado de tamaño del efecto de 2,7 (medida de la fuerza estadística entre variables, siendo el valor $> 0,8$ un efecto grande).

El trabajo más recientemente publicado con *machine learning* es de Amygdalos *et al.* [91]: un estudio de 487 pacientes, que utiliza como algoritmo el *gradient boosting* (aprendizaje supervisado) y realiza una validación interna cruzada. Emplea 6 variables (CEA preoperatorio, edad, IMC, diámetro de la metástasis mayor, número de metástasis y diferenciación del tumor primario). No todas las variables utilizadas resultaron significativas en el análisis multivariante con regresión de Cox, al igual que en el presente estudio, lo que contrasta con los métodos estadísticos clásicos. Han desarrollado una calculadora online que permite obtener el porcentaje de supervivencia al 1, 3 y 5 años tras la cirugía. La evaluación de la capacidad predictiva se llevó a cabo con el índice de concordancia

de Harrell (c-index), con resultado 0,7 (valor equivalente al AUC de una curva ROC), por lo que se trata de un modelo robusto.

Los resultados de la curva ROC (AUC de 0,78) obtenidas en el modelo final diseñado en el presente estudio, nos indican que es un modelo con buena capacidad discriminativa, mayor que la de algunos de los otros modelos publicados, y superior a las dos publicaciones encontradas en la bibliografía de modelos predictivos de recurrencia con inteligencia artificial. Esta cifra y sus intervalos de confianza (0,75-0,81) se encuentran a medio camino entre el valor AUC de 0,7 (considerado prueba con baja exactitud) y el valor AUC de 0,9 (considerado prueba con alta exactitud) y por tanto útil para este propósito. De los cuatro protocolos que incluye el modelo final, el algoritmo del protocolo SOLOIMAGEN (aplicable a un subgrupo de pacientes concreto) alcanza un valor de AUC de 0,84 con una sensibilidad el 86 %.

6.3.4. Ventajas del modelo desarrollado en el estudio respecto a otros

El desarrollo del modelo predictivo del estudio tiene varias ventajas sobre otros modelos predictivos clásicos:

- Utiliza metodología nueva, como es la inteligencia artificial y el *machine learning*, que permite establecer unas relaciones no lineales y multidimensionales entre variables, a diferencia de la regresión logística.
- El modelo se ha diseñado para que en situaciones clínicas en las que no se conoce alguna de las variables (por ejemplo, la anatomía patológica del tumor primario en abordajes inversos, o algún dato faltante por proceder el paciente de otro centro) se mantenga la capacidad predictiva y pueda aplicarse a esos pacientes.
- Los criterios de inclusión y exclusión son menos estrictos que en otros estudios (incluimos pacientes con segundas recidivas hepáticas, resecciones R1, tratados con quimioterapia, cirugía combinada con microondas, ...), por lo que una vez validado externamente puede aplicarse a un grupo más amplio y heterogéneo de pacientes.

- El peso de cada variable es diferente en el modelo: el número de veces que se utiliza una variable en el modelo varía entre 1 y 9 veces, ya que las variables se pueden utilizar de manera independiente o combinadas entre sí. Esto no se ha observado en otros modelos predictivos desarrollados con inteligencia artificial publicados [91,92,104,105]. El hecho de que una variable se utilice más veces nos indica su importancia en cuanto a cantidad de información discriminativa que contiene a la hora de que el algoritmo clasifique al paciente en recaída precoz “sí o no”, pero no en cuanto al riesgo relativo de recaída de la variable por sí misma.
- Las variables utilizadas son diferentes según las características clínicas de cada paciente, lo que indica que la importancia de determinados factores es diferente según la situación oncológica del paciente: un ejemplo es el tamaño de la metástasis mayor en pruebas de imagen, utilizada con 4 repeticiones en caso de pacientes con tratamiento neoadyuvante del protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA, y empleada con una sola repetición en pacientes que no son tratados con quimioterapia neoadyuvante (protocolo SOLOIMAGEN). Otro ejemplo es el número de intervención por metástasis hepáticas del paciente, empleada solo en el protocolo TC+RM+QUIMIOTERAPIA.
- Permite recalcular el riesgo de recaída precoz en función de los hallazgos intraoperatorios.
- Tiene buena capacidad discriminativa (AUC 0,78) comparada con otros modelos publicados, tal y como hemos descrito en el apartado anterior.

6.3.5. Limitaciones del modelo desarrollado en el estudio respecto a otros

Las limitaciones que encontramos en nuestro modelo son:

- Al tratarse de un estudio retrospectivo, existe un sesgo de selección (sesgo de pérdidas de seguimiento) en aquellos pacientes no seleccionados por haberse perdido durante seguimiento antes del año de la intervención, y se desconoce si ha ocurrido o no el evento (recidiva precoz).

- Está diseñado a partir de datos de una sola institución, lo que supone una limitación en su uso en pacientes fuera del entorno hospitalario en el que se desarrolló. Esta limitación también ha sido observada en diferentes estudios: en 2020, Paredes *et al.* [78] además de desarrollar un *score* clínico de recaída tras cirugía por metástasis hepáticas, aplicaron los *scores* de Fong y Brudvik (desarrollados en un solo hospital) en su muestra de pacientes multicéntrica, observando una capacidad predictiva menor de recurrencia al año, los tres y los cinco años tras la cirugía que en las publicaciones originales.
- La inclusión de pacientes diagnosticados de metástasis hepáticas de origen colorrectal en otros hospitales y remitidos al Hospital Universitario y Politécnico La Fe para intervención por ser centro de referencia, también supone un sesgo de selección por los diferentes protocolos diagnósticos y de seguimiento entre instituciones, criterios de indicación de tratamiento sistémico o cirugía en los diferentes comités multidisciplinares o criterios de remisión al hospital de referencia. Es cierto que con muchos hospitales se mantiene una estrecha relación y se dispone de un protocolo único de actuación, pero aun así puede haber cierta variabilidad entre centros.
- Incluye pacientes intervenidos en un periodo de tiempo largo (13 años) durante el que la determinación del estatus de KRAS, el uso de RM en el estudio de las metástasis y el uso de agentes biológicos se ha incrementado progresivamente con el paso de los años. Estos cambios suponen, por una parte, mayor sensibilidad en el diagnóstico de las metástasis hepáticas con la resonancia, y por otras mejores tasas de respuesta a la quimioterapia. Esto puede considerarse un sesgo de información o detección, por el uso de metodologías diagnósticas-terapéuticas diferentes a lo largo del tiempo del estudio, lo que puede determinar cambios en el diagnóstico de la extensión de la enfermedad y en el tratamiento sistémico y su respuesta, y por tanto en la probabilidad de recaída precoz.
- Uso de datos intraoperatorios en el modelo: para alcanzar una capacidad predictiva adecuada fue necesario crear el modelo utilizando algunos datos intraoperatorios. En nuestros objetivos iniciales pretendíamos trabajar exclusivamente con datos preoperatorios. No obstante, los datos

intraoperatorios pueden estimarse a partir de las pruebas preoperatorias, conservando el modelo su capacidad predictiva, y siendo posible calcular el riesgo de recidiva antes de la intervención.

- Número de variables del modelo: los modelos creados con *machine learning* suelen ser grandes y complejos, en este caso el algoritmo final consta de 38 variables originales, aunque según las características clínicas de cada paciente se emplean entre 11 y 13 variables originales en función del protocolo médico al que pertenece. Esta cantidad es superior a otros modelos publicados, en los que se utilizan entre 5 y 10 variables. Esto supone mayor tiempo para recopilar la información, lo que puede hacer que el clínico sea reacio a su uso. No obstante, la información de esas variables se encuentra habitual y fácilmente en la historia clínica.
- Necesidad de validación externa del modelo: antes de su aplicación en la práctica clínica se debe aplicar el modelo en otra muestra de pacientes diferentes (por ejemplo, intervenidos en otro periodo de tiempo) para comprobar que los resultados obtenidos pueden generalizarse.
- Utiliza variables clínico-patológicas similares a las que suelen usarse en otros *scores*, pero ningún biomarcador, como por ejemplo “mutación del gen KRAS” (sí que resultó significativa en el análisis bivalente pero no fue seleccionada por el algoritmo de *machine learning*). En un 61,5 % de los casos no se disponía de la información sobre este biomarcador y por eso no fue incluido en el algoritmo.
- La presencia de valores faltantes en el estudio puede afectar a la validez de las conclusiones. No obstante, al tratarse fundamentalmente de datos de analíticas, en cantidad menor al 10 % de los datos, y que su ausencia se debió al azar, realizamos un tratamiento de los datos faltantes con el fin de no reducir el tamaño muestral y no perder información. En el modelo publicado por Moro *et al.* [92] el porcentaje de datos faltantes fue mayor, entre el 15-20 %, y utilizaron también la imputación múltiple y transformación de variables para su tratamiento.

6.4 APLICACIÓN CLÍNICA DEL MODELO

Aplicación preoperatoria del modelo

Los resultados del estudio muestran una buena capacidad predictiva, con una AUC de 0,78 cuando empleamos variables preoperatorias e intraoperatorias.

La aplicación clínica del modelo predictivo desarrollado con *machine learning* se plantea como un dato objetivo más a tener en cuenta en los comités multidisciplinares a la hora de decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente.

Antes de implementar su uso en la práctica clínica sería necesaria en primer lugar una validación externa del modelo en una muestra de datos independientes: se propone otro grupo de pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de origen colorrectal en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en otro periodo de tiempo posterior al del presente estudio.

Una vez validado, el modelo se aplicará en los casos que se cumplan los criterios de inclusión y exclusión:

- Resección hepática de metástasis de cáncer colorrectal con intención curativa, combinada o no con ablación intraoperatoria con microondas, tratando completamente todas las lesiones.
- En caso de enfermedad extrahepática, que sea tratada antes o después de la cirugía hepática y que el paciente vaya a quedar libre de enfermedad.

Durante la visita prequirúrgica en la consulta externa de cirugía, en la que se disponen de los datos del paciente y pruebas de imagen, se calcula el riesgo de recaída precoz tras la cirugía hepática utilizando la aplicación web descrita en el apartado 5.3.5. Se introducen los datos del formulario del protocolo correspondiente, según las características clínicas del paciente, y se obtiene un porcentaje que expresa la probabilidad de recaída precoz al año tras la cirugía hepática. Actualmente en todos los pacientes (salvo contraindicación médica) se realiza una RM hepática para el estudio de las metástasis, por lo que el protocolo TC+QUIMIOTERAPIA sería aplicable a un número limitado de pacientes. Este dato objetivo y el resto de estudios preoperatorios se evaluarán en el comité multidisciplinar de tumores hepáticos. Aquellos pacientes en los que el riesgo de

recaída precoz es bajo se considerarán buenos candidatos a cirugía. En caso de pacientes con alto riesgo de recaída precoz, esta información ayudará en la toma de decisiones sobre:

- La necesidad de tratamiento sistémico neoadyuvante de las metástasis.
- La necesidad de realizar estudios adicionales, como por ejemplo una PET para descartar enfermedad extrahepática.
- En caso de metástasis múltiples bilaterales, se puede valorar la técnica a emplear: una hepatectomía más radical (hepatectomía mayor ampliada, ALPPS) o por lo contrario ser más conservadores realizando resecciones combinadas con ablación para dejar mayor remanente hepático para poder tener más opciones de rescate de futuras recaídas.
- En caso de probabilidades de recaída extremadamente altas, replantear el beneficio oncológico del tratamiento quirúrgico, y la necesidad de continuar con el tratamiento sistémico o aplicación de técnicas locorregionales.

Aplicación intraoperatoria del modelo

En el momento de la intervención quirúrgica de metástasis hepáticas se realiza la exploración hepática intraoperatoria con ecografía. Si hubiese algún cambio en las siguientes variables respecto a las pruebas de imagen, se recalculará el riesgo de recidiva utilizando la aplicación web:

- Número de metástasis hepáticas.
- Tamaño de la metástasis mayor.
- Número de segmentos afectados de metástasis.
- Lateralidad de la enfermedad: que fuese bilateral en vez de unilateral.
- Número de metástasis a tratar con radiofrecuencia o microondas.
- Transfusión perioperatoria.

Esos hallazgos, ya sea un mayor número de metástasis, de mayor tamaño o con afectación más extensa, se interpretan como una progresión respecto al estudio preoperatorio, y por tanto tiene lógica que se modifique el riesgo de

recurrencia frente a aquellos casos en los que los hallazgos coinciden con las pruebas de imagen.

Si el riesgo de recaída recalculado intraoperatoriamente aumenta, no creemos que deba ser un motivo exclusivo o irrefutable de contraindicación para la resección quirúrgica, pues si es posible conseguir una resección R0, la supervivencia esperada para el paciente es superior a la de otros tratamientos tal y como se ha demostrado en diferentes estudios. Otro escenario sería que ese riesgo fuese muy elevado y además hubiese otro motivo para desestimar la resección: afectación hepática masiva, metástasis irresecables por afectación de estructuras vasculares o presencia de carcinomatosis peritoneal con un índice de carcinomatosis elevado.

El aumento en el riesgo de recurrencia calculado en la cirugía (con enfermedad metastásica resecable) sería un dato objetivo que podría utilizarse:

- Intraoperatoriamente: condicionando un cambio de actitud quirúrgica (realizar una cirugía conservando mayor remanente hepático, combinando resecciones con ablación en vez de hepatectomías mayores, para poder tener más opciones de rescate de futuras recaídas, o desestimando la resección).
- Posteriormente a la intervención: valorando en el comité el tipo de tratamiento sistémico adyuvante o un seguimiento en consultas más estrecho al habitual.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

En base a los objetivos de este trabajo obtenemos las siguientes conclusiones:

1. A partir de los datos de una población de 615 pacientes intervenidos en un periodo de tiempo de 13 años se han determinado las 31 variables preoperatorias que se relacionan significativamente con la recidiva precoz (hepática y/o extrahepática) tras la resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.
2. Se ha creado un modelo predictivo con *machine learning* que permite predecir preoperatoriamente la probabilidad de recidiva precoz de las metástasis tras la cirugía hepática, utilizando entre 11 y 13 variables. Se ha diseñado una aplicación web para su implementación en la práctica clínica.
3. Se ha realizado un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes de la población a estudio tras el que se concluye que el porcentaje de recidiva precoz es 38,2 % con una mediana de seguimiento de 33 meses (RIC = 18-63 meses).
4. La validación interna del modelo presenta buena capacidad discriminativa en la predicción de la recidiva precoz: AUC 0,78 y exactitud del 73 %.
5. Al comparar los modelos de *machine learning* y regresión logística en cada protocolo, en el grupo validación el rendimiento es similar. Sin embargo, la capacidad de generalizar es mayor en los modelos de *machine learning* (AUC en el grupo test 0,49-0,69 con regresión logística vs. 0,74-0,84 con *machine learning*).

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2020, cancer incidence and mortality world-wide[internet]. [Consultado 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr>.
2. Sociedad española de oncología médica [internet]. [Consultado 2021]. Disponible en: <https://seom.org>.
3. Weiser MR. AJCC 8th edition: Colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2018;25(6):1454-1455.
4. Adam R, De Gramont A, Figueras J, Guthrie, A, Kokudo N, Kunstlinger F et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. The Oncologist. 2012;17(10):1225-1239.
5. John SK, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French J et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: An 11-year single-centre study. Dig Surg. 2013;30(4-6):293-301.
6. Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. Cancer Treat Rev. 2015;41(9):729-741.
7. Imai K, Adam R, Baba H. How to increase the resectability of initially unresectable colorectal liver metastases: A surgical perspective. Ann Gastroenterol Surg. 2019;3(5):476-486.
8. Langan RC, Carpizo DR. Modernizing the clinical risk score to more accurately predict survival following resection of colorectal liver metastases. Transl Gastroenterol Hepatol. 2019;4.
9. Ren L, Zhu D, Benson AB, Nordlinger B, Koehne CH, Delaney CP et al. Shanghai international consensus on diagnosis and comprehensive treatment of colorectal liver metastases (version 2019). Eur J Surg Oncol. 2020;46(6):955-966.

10. Kumar R, Dennison AR, Robertson V, Jones MJ, Neal CP, Garcea G. Clinical risk scores in the current era of neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases. *ANZ J Surg.* 2018;88(1-2): E16-E20.
11. Choti MA, Grothey AF, co-chairs. Selection for resection. Program of the AHPBA 2006 Consensus Conference; January 25, 2006; San Francisco, California.
12. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology.* 2014;25(3): 1-9.
13. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2013; 257:800-806.
14. Dueland S, Syversveen T, Solheim JM, Solberg S, Grut H, Bjornbeth BA et al. Survival following liver transplantation for patients with nonresectable liver-only colorectal metastases. *Ann surg.* 2020; 271:212-218.
15. Kim WJ, Lim TW, Kang SH, Park PJ, Choi SB, Lee SI et al. Development and validation of novel scoring system for the prediction of disease recurrence following resection of colorectal liver metastasis. *Asian J Surg.* 2020;43(2):438-446.
16. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: When is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011;253(2):349-359.
17. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, Pawlik TM, Taouli B, Vauthey JN. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2013;15(2):91-103.
18. Imai K, Castro Benitez C, Allard MA, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D, Adam R. Potential of a cure in patients with colorectal liver metastases and concomitant extrahepatic disease. *Journal of Surgical Oncology.* 2017;115(4):488-496.
19. Imai K, Allard MA, Castro Benitez C, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation combined with hepatectomy compared

with hepatectomy alone for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2017;104(5):570-579.

20. Angelsen JH, Viste A, Loes IM, Eide GE, Hoem D, Sorbye H et al. Predictive factors for time to recurrence, treatment and post-recurrence survival in patients with initially resected colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2015; 13:328-8.

21. Bhogal RH, Hodson J, Bramhall SR, Isaac J, Marudanayagam R, Mirza DF et al. Predictors of early recurrence after resection of colorectal liver metastases. *World J Surg Oncol.* 2015; 13:135.

22. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori, A, Al-Mukhtar A, Gomez D et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg.* 2007;246(5):806-814.

23. Adam R, Imai K, Castro Benitez C, Allard MA, Vibert E, Sa Cunha A et al. Outcome after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy and conventional two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2016;103(11):1521-1529.

24. Imai K, Benitez CC, Allard MA, Vibert E, Sa Cunha A, Cherqui D et al. Impact of surgical treatment for recurrence after 2-stage hepatectomy for colorectal liver metastases, on patient outcome. *Ann Surg.* 2017;269(2):322-330.

25. Lang H. ALPPS - beneficial or detrimental? *Surg Oncol.* 2020; 33:249-253.

26. Gulec, S.A., Suthar, R.R., Barot, T.C. et al. The prognostic value of functional tumor volume and total lesion glycolysis in patients with colorectal cancer liver metastases undergoing ^{90}Y selective internal radiation therapy plus chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011; 38:1289–1295.

27. Grut H, Line P, Labori K, Schulz A, Dueland S. Survival after liver resection and liver transplantation for colorectal liver metastases: a comparative analysis stratified by metabolic tumor volume assessed by ^{18}F -FDG PET/CT. *HPB* 2022;24(7):1055-1062.

28. Truant S, Oberlin O, Sergent G, Lebuffe G, Gambiez L, Ernst O et al. Remnant liver volume to body weight ratio $\geq 0.5\%$: a new cut-off to estimate postoperative

risks after extended resection in noncirrhotic liver. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;204(1):22-33.

29. Gregory J, Burgio MD, Corrias G, Vilgrain V, Ronot M. Evaluation of liver tumour response by imaging. *JHEP Reports*. 2020;2(3):100100.

30. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M et al. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA*. 2009;302(21):2338-2344.

31. Xu D, Liu XF, Yan XL, Wang K, Xing BC. Survival prediction in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk scores and tumor response to chemotherapy. *Oncology Letters*. 2017;14(6):8051-8059.

32. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2019;3(1):50-56.

33. Tsilimigras DI, Ntanasis-Stathopoulos I, Paredes AZ, Moris D, Gavriatopoulou M, Cloyd JM et al. Disappearing liver metastases: A systematic review of the current evidence. *Surg Oncol*. 2019; 29:7-13.

34. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julie C, El Hajjam M, Chagnon S, et al: Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol*. 2006; 24:3939–3945.

35. Parks KR, Kuo YH, Davis JM, O'Brien B, Hagopian EJ. Laparoscopic versus open liver resection: A meta-analysis of long-term outcome. *HPB (Oxford)*. 2014;16(2):109-118.

36. Hilal MA, Aldrighetti L, Dagher I, Edwin B, Troisi RI, Alikhanov R et al. The Southampton consensus guidelines for laparoscopic liver surgery: from indication to implementation. *Annals of surgery*. 2018;268(1):11-18.

37. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliente F et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: Risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(4):1276-1286.

38. Jiang W, Fang YJ, Wu XJ, Wang FL, Lu ZH, Zhang RX et al. Intraoperative blood loss independently predicts survival and recurrence after resection of colorectal cancer liver metastasis. *PLoS One*. 2013;8(10): e76125.
39. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: Is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008;248(4):626-637.
40. Margonis GA, Sergentanis TN, Ntanasis-Stathopoulos I, Andreatos N, Tzanninis IG, Sasaki K et al. Impact of surgical margin width on recurrence and overall survival following R0 hepatic resection of colorectal metastases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2018;267(6):1047-1055.
41. Viganò L, Procopio F, Cimino MM, Donadon M, Gatti A, Costa G et al. Is tumor detachment from vascular structures equivalent to R0 resection in surgery for colorectal liver metastases? an observational cohort. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1352-1360.
42. Viganò L, Gentile D, Galvanin J, Corleone P, Costa G, Cimino M, et al. Very Early Recurrence After Liver Resection for Colorectal Metastases: Incidence, Risk Factors, and Prognostic Impact. *J Gastrointest Surg*. 2022 Mar;26(3):570-582.
43. Guiu B, Quenet F, Panaro F, Piron L, Cassinotto C, Herrero A, et al. Liver venous deprivation versus portal vein embolization before major hepatectomy: future liver remnant volumetric and functional changes. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(5):564-576.
44. Moris D, Ronnekleiv-Kelly S, Kostakis ID, Tsilimigras DI, Beal EW, Papalampros A et al. Operative results and oncologic outcomes of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) versus two-stage hepatectomy (TSH) in patients with unresectable colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Surgery*. 2018;42(3):806-815.
45. Maupoey J, Montalvá EM, Boscà A, Camacho A, Hernández A, Granero P et al. From conventional two-stage hepatectomy to ALPPS: fifteen years of experience in a hepatobiliary surgery unit. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2021;20(6):542-550.

46. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: Expert consensus statements. *HPB (Oxford)*. 2013;15(2):119-130.
47. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Arain MA, Chen YJ, Ciombor KK et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(3):329-359.
48. Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Margonis GA, Sasaki K, Gani F, Amini N et al. From bench to bedside: Clinical implications of KRAS status in patients with colorectal liver metastasis. *Surg Oncol*. 2016;25(3):332-338.
49. Brudvik KW, Jones RP, Giuliente F, Shindoh J, Passot G, Chung MH et al. RAS mutation clinical risk score to predict survival after resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2019;269(1):120-126.
50. Rehman AH, Jones RP, Poston G. Prognostic and predictive markers in liver limited stage IV colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(12):2251-2256.
51. Allard MA, Nishioka Y, Beghdadi N, Imai K, Gelli M, Yamashita S et al. Multicentre study of perioperative versus adjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases. *BJS Open*. 2019;3(5):678-686.
52. Mao R, Zhao JJ, Bi XY, Zhang YF, Li ZY, Zhou JG et al. A postoperative scoring system for post-hepatectomy early recurrence of colorectal liver metastases. *Oncotarget*. 2017;8(60):102531-102539.
53. Inoue Y, Fujii K, Kagota S, Tomioka A, Yamaguchi T, Ohama H, et al. The Management of Recurrence within Six Months after Hepatic Resection for Colorectal Liver Metastasis. *Dig Surg*. 2020;37(4):282-291.
54. Lin J, Peng J, Zhao Y, Luo B, Zhao Y, Deng Y et al. Early recurrence in patients undergoing curative resection of colorectal liver oligometastases: Identification of its clinical characteristics, risk factors, and prognosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(2):359-369.

55. Tan MC, Butte JM, Gonen M, Kemeny N, Fong Y, Allen PJ et al. Prognostic significance of early recurrence: A conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB (Oxford)*. 2013;15(10):803-813.
56. Derijckere ID, Levillain H, Bohlok A, Mathey C, Nezri J, Muteganya R et al. The metabolic clinical risk score (mCRS) as a new prognostic model for surgical decision in patients with colorectal liver metastases. *Journal of surgical oncology*. 2020;121(2):350-356.
57. 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.
58. Zhang Y, Wang Y, Yuan Y, Qiu J, Qiu Y, He W et al. Primary tumor location affects recurrence-free survival for patients with colorectal liver metastases after hepatectomy: A propensity score matching analysis. *World J Surg Oncol*. 2020;18(1):98-y.
59. Van der Stok, E P, Smid M, Sieuwerts AM, Vermeulen PB, Sleijfer S, Ayez N et al. mRNA expression profiles of colorectal liver metastases as a novel biomarker for early recurrence after partial hepatectomy. *Mol Oncol*. 2016;10(10):1542-1550.
60. Viganò L, Darwish SS, Rimassa L, Cimino M, Carnaghi C, Donadon M et al. Progression of colorectal liver metastases from the end of chemotherapy to resection: A new contraindication to surgery? *Ann Surg Oncol*. 2018;25(6):1676-1685.
61. Buisman FE, Galjart B, van der Stok, E P, Balachandran VP, Boerner T, Drebin JA et al. Recurrence patterns after resection of colorectal liver metastasis are modified by perioperative systemic chemotherapy. *World J Surg*. 2020;44(3):876-886.
62. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: A model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004;240(4):644-648.

63. Beamish P, Lemke M, Li J, Dixon E, Abraham MT, Alejandro RH et al. Validation of clinical risk score for colorectal liver metastases resected in a contemporary multicenter cohort. *HPB (Oxford)*. 2017;19(8):675-681.
64. Wu HL, Tai YH, Lin SP, Chan MY, Chen HH, Chang KY. The impact of blood transfusion on recurrence and mortality following colorectal cancer resection: A propensity score analysis of 4,030 patients. *Sci Rep*. 2018;8(1):13345-5.
65. Moons KG, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: What, why, and how? *BMJ*. 2009;338: b375.
66. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. association francaise de chirurgie. *Cancer*. 1996;77(7):1254-1262.
67. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230(3):309-21.
68. Ayez N, van der Stok, E P, Grunhagen DJ, Rothbarth J, van Meerten E, Eggermont AM et al. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):859-867.
69. Nakai T, Ishikawa H, Tokoro T, Okuno K. The clinical risk score predicts the effectiveness of adjuvant chemotherapy for colorectal liver metastasis. *World J Surg*. 2015;39(6):1527-1536.
70. Rahbari NN, Reissfelder C, Schulze-Bergkamen H, Jäger D, Büchler MW, Weitz J et al. Adjuvant therapy after resection of colorectal liver metastases: The predictive value of the MSKCC clinical risk score in the era of modern chemotherapy. *BMC Cancer*. 2014; 14:174-174.
71. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Archives of surgery*. 2004;139(11):1168-1172.

72. Reddy SK, Kattan MW, Yu C, Ceppa EP, Sebastian G, Fong Y et al. Evaluation of peri-operative chemotherapy using a prognostic nomogram for survival after resection of colorectal liver metastases. *HPB*. 2009;11(7):592-599.
73. Dupré A, Berhane S, Chan AWH, Rivoire M, Chong CCN, Lai PBS et al. Multicentre validation of a clinical prognostic score integrating the systemic inflammatory response to the host for patients treated with curative-intent for colorectal liver metastases: The liverpool score. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(6):999-1004.
74. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Annals of surgery*. 2000;231(1):59.
75. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM et al. Hepatic resection for colorectal metastases: Value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007;246(2):183-191.
76. Beppu T, Sakamoto Y, Hasegawa K, Honda G, Tanaka K, Kotera Y, et al. A nomogram predicting disease-free survival in patients with colorectal liver metastases treated with hepatic resection: multicenter data collection as a Project Study for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*. 2012;19(1):72-84.
77. Higuchi A, Aoyama T, Kazama K, Murakawa M, Atsumi Y, Katayama Y et al. Beppu's nomogram score is an independent prognostic factor for colorectal liver metastasis receiving perioperative chemotherapy and/or targeted therapy. *In Vivo*. 2019;33(4):1301-1306.
78. Paredes AZ, Hyer J, Tsilimigras DI, Moro A, Bagante F, Guglielmi A et al. A novel machine-learning approach to predict recurrence after resection of colorectal liver metastases. *Annals of Surgical Oncology*. 2020;27(13):5139-5147.
79. Ávila-Tomás JF, Mayer-Pujadas MA, Quesada-Varela VJ. La inteligencia artificial y sus aplicaciones en medicina II: importancia actual y aplicaciones prácticas. *Aten Primaria*. 2021;53(1):81-88.
80. Burkov A. The hundred-page machine learning book. Quebec City, QC, Canada: Andriy Burkov;2019.

81. Deo RC. Machine learning in medicine. *Circulation*. 2015;132(20):1920-1930.
82. Briceño J, Ayllón MD, Ciria R. Machine-learning algorithms for predicting results in liver transplantation: the problem of donor-recipient matching. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 25:406-411.
83. Briceño J. Artificial intelligence and organ transplantation: challenges and expectations. *Curr Opin Organ Transplant*. 2020; 5:393-398.
84. Bruna M. (2014). Modelo predictivo de mortalidad a largo plazo en el trasplante hepático del adulto. Editorial académica española.
85. Yokoyama S, Hamada T, Higashi M, Matsuo K, Maemura K, Kurahara H et al. Predicted prognosis of patients with pancreatic cancer by machine learning. *Clin Cancer Res*. 2020; 26:2411-2421.
86. Kang EA, Jang J, Choi CH, Kang SB, Bang KB, Kim TO et al. Development of a clinical and genetic prediction model for early intestinal resection in patients with crohn's disease: results from the IMPACT study. *J Clin Med*. 2021; 10:633.
87. Sofo L, Caprino P, Schena CA, Sacchetti F, Potenza AE, Ciociola A. New perspectives in the prediction of postoperative complications for high-risk ulcerative colitis patients: machine learning preliminary approach. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24:12781-12787.
88. Kononenko, I. Machine learning for medical diagnosis: history, state of the art and perspective. *Artificial Intelligence in medicine*. 2001;23(1):89-109.
89. Esposito F, Lim C, Sa Cunha A, Pessaux P, Navarro F, Azoulay D. Primary tumor versus liver-first approach for synchronous colorectal liver metastases: An association francaise de chirurgie (AFC) multicenter-based study with propensity score analysis. *World J Surg*. 2018;42(12):4046-4053.
90. López-Andújar R, Montalvá-Orón E, Moya-Herraiz A, Redondo-Cano C, San Juan-Rodríguez F, Ibars-Pareja E et al. Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2007; 81: 269-75.
91. Amygdalos I, Müller-Franzes G, Bednarsch J, Czigany Z, Ulmer TM, Bruners P et al. Novel machine learning algorithm can identify patients at risk of poor overall

survival following curative resection for colorectal liver metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2023; 30:602-614.

92. Moro A, Mehta R, Tsilimigras D, Sahara K, Paredes A, Bagante F et al. Prognostic factors differ according to KRAS mutational status: A classification and regression tree model to define prognostic groups after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *Surgery.* 2020; 168:497-503.

93. Dupré A, Rehman A, Jones RP, Parker A, Diaz-Nieto R, Fenwick SW et al. Validation of clinical prognostic scores for patients treated with curative-intent for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol.* 2018;117(6):1330-1336.

94. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, De Reynies A, Schlicker A, Soneson C et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med.* 2015;21(11):1350-1356.

95. Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J, Miralles-Tena JM, Rivadulla-Serrano I, Salvador-Sanchís JL. ¿ Existe un número mínimo de ganglios linfáticos que se debe analizar en la cirugía del cáncer colorrectal?. *Cirugía Española.* 2008;83(3):108-117.

96. Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2020; 39:1029–1038.

97. Li Z, Zhao L, Yu L, Wei M. BRAF and KRAS mutations in metastatic colorectal cancer: future perspectives for personalized therapy. *Gastroenterology Report.* 2020;8(3):192–205.

98. Bylsma LC, Gillezeau C, Garawin TA, Kelsh MA, Fryzek JP, Sangaré L, Lowe KA. Prevalence of RAS and BRAF mutations in metastatic colorectal cancer patients by tumor sidedness: A systematic review and meta-analysis. *Cancer medicine.* 2020;9(3):1044-1057.

99. Schmidt T, Nienhuser H, Kuna C, Klose J, Strowitzki MJ, Büchler MW et al. Prognostic indicators lose their value with repeated resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1610-1618.

100. Bennett S, Baker L, Martel G, Shorr R, Pawlik T, Tinmouth A, et al. The impact of perioperative red blood cell transfusions in patients undergoing liver resection: a systematic review. *HPB*. 2017;19(4):321-330.
101. Jiang Z, Li C, Zhao Z, Liu Z, Guan X, Yang M et al. Abnormal liver function induced by space-occupying lesions is associated with unfavorable oncologic outcome in patients with colorectal cancer liver metastases. *Biomed Res Int*. 2018.
102. Ishizuka D, Shirai Y, Sakai Y, Hatakeyama K. Colorectal carcinoma liver metastases: clinical significance of preoperative measurement of serum carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels. *International journal of colorectal disease*. 2001;16(1):32-37.
103. Liu W, Zhou JG, Sun Y, Zhang L, Xing BC. The role of neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(24):37277-37287.
104. Moaven O, Tavolara TE, Valenzuela CD, Cheung TT, Corvera CU, Cha CH et al. Machine learning models for predicting the outcomes of surgical treatment of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2023; 236:884-893.
105. Paro A, Hyer M, Tsilimigras D, Guglielmi A, Ruzzenente A, Alexandrescu S et al. Machine learning approach to stratifying prognosis relative to tumor burden after resection of colorectal liver metastases: an international cohort analysis. *J Am Coll Surg*. 2022; 234:504-513.