

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, Y SUS**  
**ESPECIALIDADES**



**TESIS DOCTORAL**

**CIRUGÍA DE LAS MESTÁSTASIS**  
**HEPÁTICAS. ESTUDIO DE**  
**CONCORDANCIA, TRATAMIENTO Y**  
**SUPERVIVENCIA.**

**PATRICIA NAVARRO SÁNCHEZ**

Editor: Universidad de Granada.Tesis Doctorales  
Autora: Patricia Navarro Sánchez  
ISBN: 978-84-9125-380-8  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/41357>



**Granada, 2015**

**Tesis Doctoral**  
(Agrupación de artículos)

Autor

**Patricia Navarro Sánchez**

Director/es

Juan Ignacio Arcelus Martínez

**UNIVERSIDAD DE Granada**

Departamento de Cirugía y sus Especialidades.

**2015**

El Prof. Dr. D. **Juan Ignacio Arcelus Martínez**, Profesor Titular del Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo, titulado: “**CIRUGÍA DE LAS MESTÁSTASIS HEPÁTICAS. ESTUDIO DE CONCORDANCIA , TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA**” de Dña. **Patricia Navarro Sánchez**, se ha realizado bajo mi dirección en el Departamento de Cirugía y sus Especialidades de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, considero que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmo la presente en Granada a quince de Junio de dos mil quince.

A rectangular box containing a handwritten signature in blue ink, which appears to be 'Juan Ignacio Arcelus Martínez'.

Fdo. Prof. Dr. D. Juan Ignacio Arcelus Martínez

Director de la Tesis Doctoral

*No existen más que dos reglas para escribir: tener algo que decir y decirlo.*

*Oscar Wilde (1854-1900)*

*A mis padres, M<sup>a</sup> Carmen y Francisco,  
y a mi esposo Pablo,  
por su apoyo incondicional*

## ***AGRADECIMIENTOS***

A mi Padre, por su dedicación y tesón, pero sobre todo por el ejemplo que me ha dado. Gracias por el esfuerzo realizado, por motivarme y por enseñarme que los límites se los pone uno mismo, y que con esfuerzo y superación se consigue la excelencia.

Gracias por transmitirme tu entusiasmo por la medicina, por tu apoyo en mis años de carrera y por tu consejo en la elección de mi especialidad. Muchas gracias por haber estado ahí.

Gracias por tu legado de tantos años dedicados a la cirugía hepática, plasmados en este trabajo, y que demuestra tu buen hacer y profesionalidad. Gracias por dejarme colaborar en este proyecto.

Quiero dar las gracias a mi director, el Prof. Dr. D. Juan Ignacio Arcelus Martínez, gracias por aceptar dirigir esta tesis.

A mi madre, por su apoyo y comprensión, pero sobre todo por quererme tanto y querer siempre lo mejor para mí.

A mi hermana, una amiga incondicional para toda la vida, gracias por estar cerca.

A mi marido y mis niños, porque son el motor de mi vida y nada tendría sentido sin ellos.

A todo el personal del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, por su eficaz colaboración.; así como a todos los facultativos que forman parte del equipo multidisciplinar de tumores digestivos.

A los pacientes del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario San Cecilio de Granada y del Hospital de Santa Ana de Motril,, sin los que no hubiera sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

## **ÍNDICE**



---

1. ÍNDICE	1
2. ABREVIATURAS	3
3. INTRODUCCIÓN	7
1. 2.1. Antecedentes	9
2. 2.2. Hipótesis:	13
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	17
4. METODOLOGIA	21
5. RESULTADOS	29
5.1 ARTÍCULO N° 1	32
5.2 ARTICULO N°2	44
5.3 ARTICULO N° 3	53
5.4 ARTICULO RELACIONADO	73
5.5 ARTICULO EN PROCESO	82
6. DISCUSIÓN	119
7. CONCLUSIONES	131
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	135
9. ANEXOS	141

## **ABREVIATURAS**

---

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ANOVA	Análisis de la varianza
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CC	Cáncer de colon
CCHH	Concentrados de hematíes/Unidades de transfusión de sangre
CCR	Cancer colorrectal
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CE-IOUS	Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CID	Coagulación Intravascular Diseminada
CPT-11	Irinotecán
CR	Cáncer de recto
CSI	Cirugía Secuencial Inversa
DT	Desviación típica
DFS/SLE	Disease Free Survival/Supervivencia libre de enfermedad (Recurrencia)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Scale)-Performance Status
ECOI	Ecografía intraoperatoria
EHD	ExtraHepatic Disease (Enfermedad extrahepática)
EGFR	Anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento epidérmico
EpCAM	Epithelial cell adhesion molecule
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con 2-18-F-fluoro-2-desoxiglucosa
FISH	Fluorescencia de hibridización in situ
FMO	Fallo Multiorgánico
FOD	Fiebre origen desconocido
FUDR	Fluordesoxiuridina
IGT	Indocyanine Green Test
HBP	Hepatobiliopancreática
HCC	Hepatocarcinoma
HTA	Hipertensión arterial
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IHPBA	Internacional Hepatopancreaticbiliary Association
ILE	Intervalo Libre de Enfermedad
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
KHz	KiloHercios
Ki-67/MIB-1	Índice de proliferación Ki-67/MIB-1
LHD	Lóbulo hepático derecho
LHI	Lóbulo hepático izquierdo
LOE	Lesión ocupante de espacio
L-OHP	Oxaliplatino

Me	Mediana
MH	Metástasis hepáticas
MHCCR	Metástasis hepáticas de cancer colorrectal
MHz	MegaHercios
MM	Missing Metastases
MLH/MSH/MSI	Inestabilidad de microsatélites
NAFLD	Non alcoholic fatty liver disease o hígado graso no alcohólico

## **INTRODUCCIÓN**

## ANTECEDENTES

### **Criterios: Delimitación del problema, resultados de otros estudios similares, bibliografía referenciada adecuadamente:**

El cáncer colorrectal es el de mayor incidencia en España alcanzando un 15% en el año 2012. Entre las mujeres ocupa el segundo lugar tras el cáncer de mama, tanto en incidencia (29% vs 14,9%) como en mortalidad (15,5% vs 15,2%). Entre los hombres, ocupa el tercer lugar en cuanto a incidencia tras el cáncer de próstata y de pulmón (21,7% vs 16,9% vs 15%), pero el segundo puesto en cuanto a mortalidad respecto al de pulmón (27,4% vs 13,7%) (1). Para ese mismo año la neoplasia de colon y recto alcanzó un total de 45.380 altas hospitalarias (27.523 en hombres, 17.857 en mujeres), ocasionando un total de 577.878 estancias (354.901 en hombres, 222.977 en mujeres) (2). A nivel mundial el cáncer colorrectal que supuso en 2004 el 1,1% de todas las muertes (vigésima posición en causa de muerte global), está previsto que aumente en el año 2030 hasta un 1,4%, situándose en la posición decimocuarta (3).

El hígado es el principal órgano donde se produce metástasis tras el desarrollo del cáncer colorrectal, hasta un 50–60% de los pacientes la padecen a lo largo de la evolución de la enfermedad, de hecho entre un 15–25% el diagnóstico es simultáneo, mientras que en el resto aparece entre los 3–4 años siguientes (4–9). En estos casos, la resección del hepática es el tratamiento más eficaz, aumentando la supervivencia del individuo hasta los 5 años en el 50% de los casos, incluso hasta los 10 años entre el 17–25% (10–12), y consiguiendo disminuir la mortalidad entre 1%–2% (13, 14). Aún así no todos los pacientes son susceptibles de esta resección, y su correcta elección es muy importante para el verdadero éxito de la intervención. En los últimos años los criterios de inclusión se han incrementado (15, 16), hasta que la única premisa para la resección es que sea posible extirpar toda la masa tumoral con un margen libre de seguridad y un remanente hepático suficiente con buena capacidad funcional (17).

Aunque las resecciones hepáticas se realizan con intención curativa, el 60 % de los pacientes operados por MHCCR desarrollarán enfermedad recurrente en los 2 años siguientes a la misma (18, 19). Entre el 20-30% de los pacientes que sufren recurrencia después de la primera resección hepática tendrá una enfermedad que potencialmente permite una rehepatectomía con los mismos criterios de inclusión que para la resección inicial (20).

En los años 60 Woodington y Wauhg (21), cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR), enfermedad considerada hasta entonces como incurable; desde entonces hasta la actualidad se han tratado miles de pacientes de estas características obteniéndose una supervivencia a los 5 años de la cirugía de un 35-58% y a los 10 años de un 20-24% (22).

Sin tratamiento la supervivencia a tres años es de 2,6% y de 0,9 % a los 4 años; la supervivencia a cinco años en pacientes resecados con límites quirúrgicos libres es de 15 a un 67% con una mediana de 30%. Siendo superior a otras alternativas como la RFA (*\*Simmonds y cols. Br J Cancer 2006 # Durán y cols. Cir Esp 2005*). (23,24)

Las publicaciones sobre resecciones hepáticas desde que comienza nuestro estudio, año 2003, presentan una morbilidad de un 23% de Adam (25) en 2003 (casos=199) hasta un 21% por De Jong (26) en 2009 (casos: 246); una mortalidad del 3% y 0,4% respectivamente y una supervivencia de 35% y 47% para ambas series.

En relación con la cirugía el factor con mayor valor predictivo es el margen adecuado de resección y es el único sobre el que el cirujano puede actuar. La dificultad a la hora de valorar la indicación es que la presencia de tumor extrahepático, la posibilidad de conseguir un margen libre de tumor y el número real de metástasis se conocen en el curso de la laparotomía (27).

La supervivencia con RFA oscila entre un 18,4% y un 30% a los 5 años (*Abdallah. Ann Surg 2004*) (28), aunque se realiza en uno o dos nódulos y de un tamaño inferior a 3 cm; posiblemente con la cirugía los resultados hubiesen sido superiores; aunque es una alternativa a tener en cuenta como complementaria a la resección y por sí sola en aquellos pacientes no candidatos a la cirugía por patología asociada o edad avanzada. En estudios comparativos de RFA y Cirugía para un solo

nódulo la supervivencia a cinco años es de un 30% frente a un 62% de la cirugía (*Abdallah. Ann Surg 2004*) (28)

En 2003, Pawlik (29), en la serie multicéntrica más numerosa sobre 172 pacientes que se trataron simultáneamente con cirugía y radifrecuencia, obtuvieron una morbilidad del 19.8% y una mortalidad del 2.3% comparables con los resultados de la de cirugía aislada. En el análisis multivariante se identificó la radiofrecuencia de lesiones >3 cm. como factor de mal pronóstico de recurrencia y de supervivencia global (29).

Aunque no es imprescindible que la cirugía se realice en grandes centros, sí es indispensable disponer de unos mínimos requisitos técnicos y humanos exigibles según los estándares actuales que condicionen la acreditación para realizar este tipo de tratamiento quirúrgico, con la única premisa de que sea posible la extirpación de toda la masa tumoral, con un margen libre y un remanente hepático con buena capacidad funcional (30, 31).

Los avances en los últimos años sobre: quimioterapia neoadyuvante, para disminuir el tamaño de las lesiones irresecables (downsizing-downstaging chemotherapy), las técnicas de oclusión portal o bipartición hepática (ALPPS), la cirugía secuencial inversa, la aplicación de métodos de destrucción local, la resección hepática en dos tiempos (two stage hepatectomy) tras un intervalo de que permita la hipertrofia hepática, han permitido, rescatar del 15-30% de los casos (32, 33,34,35,36,37).

La justificación para su uso de la quimioterapia adyuvante se basa en que un 60-70% de los pacientes sometidos a una resección hepática de cáncer colorrectal sufren una recidiva debido probablemente a la presencia de enfermedad residual microscópica en el momento de la resección (38). Como consecuencia la rehepatectomía de los pacientes con enfermedad recurrente se ofrece ahora a un número mayor de pacientes seleccionados (39,40,41).



## **HIPÓTESIS**

**Criterios: relevancia, operatividad, originalidad y factibilidad. Justificación teórica.**

Dado que la cirugía hepática es realizada en las unidades de HPB (con trasplante hepático) y que las pequeñas unidades funcionales, como la nuestra, debemos reunir un mínimo de medios y experiencia para realizar este tipo de cirugía. En nuestra cartera de servicios está incluida la cirugía hepática y somos referencia para el hospital de Santa Ana de Motril.

**Nuestra hipótesis de trabajo es comprobar si nuestra Unidad cumple los estándares de calidad en cuanto a reseccabilidad, supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años y morbimortalidad, en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas.**

**“La relevancia es que el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas es el gold estándar”**

Aunque no es imprescindible que la cirugía se realice en grandes centros, sí es indispensable disponer de unos mínimos requisitos técnicos y humanos exigibles según los estándares actuales que condicionen la acreditación para realizar este tipo de tratamiento quirúrgico, con la única premisa de que sea posible la extirpación de toda la masa tumoral, con un margen libre y un remanente hepático con buena capacidad funcional. [27, 42].

En nuestro análisis de datos tenemos la confianza de superar estos estándares, tanto en la resección hepática como en termoablación (RFA: necrosis tumoral por aumento de temperatura que produce una deshidratación tumoral).

La originalidad de este trabajo es que todos los pacientes han sido intervenidos por el mismo cirujano, con lo cual evitamos la variabilidad de la práctica clínica.

En nuestro hospital disponemos de los medios técnicos necesarios para la realización de este tipo de cirugía (ECO, ligaSure y CUSA) y de la experiencia de uno de sus miembros con formación en Centros tanto en Europa (Hospital Paul Brousse de París dirigido por el Prof. Bismuth y en USA con el Prof. Starzl)

## **OBJETIVOS**

Criterios: concordancia con la hipótesis y con el problema de investigación. Capacidad para ser medidos. Consecución con el diseño propuesto.

**El objetivo general** de este estudio es examinar la supervivencia a largo plazo, la morbimortalidad y si nuestros resultados cumplen los estándares de calidad actuales y si son comparables a los de un hospital de referencia.

**Objetivos específicos:**

1. Comprobar si se cumplen los estándares de calidad actuales en la cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal en cuanto a morbimortalidad y supervivencia global y libre de enfermedad.
2. Reconocer que factores pronósticos dependientes del tipo de cirugía, han influido en la morbilidad y mortalidad del postoperatorio inmediato y a largo plazo (supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad).
3. Determinar qué factores pronósticos dependientes de la afectación extrahepática y de la recidiva de la enfermedad, han influido sobre los resultados a largo plazo de nuestra serie.

## **METODOLOGÍA**

**Diseño**

Criterios: adecuación para responder a la pregunta de investigación planteada y para alcanzar los objetivos propuestos.

Estudio retrospectivo de una cohorte prospectiva.

Unidad temporal: 2003 a 2013.

Ámbito de estudio: Hospital universitario San Cecilio y Hospital Santa Ana de Motril.

Definición de caso: Paciente intervenido de metástasis hepáticas de origen colorrectal en el periodo mencionado.

**Población de estudio. Criterios de inclusión/exclusión**

Criterios: identificación y descripción de la población, definición y justificación de los criterios de inclusión/exclusión, criterios de segmentación (cualitativa)

Entre marzo de 2003 y octubre de 2013 se intervinieron en nuestra unidad de cirugía HBP 220 pacientes con metástasis hepáticas, 147 colorrectales y 40 de otro origen. A 147 pacientes se les realizó una primera intervención y 38 fueron reintervenidos, el total de casos es 185. Todos los pacientes tenían o habían sido tratados de un adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente y presentaban metástasis hepáticas consideradas resecables.

**Criterios de inclusión:** Cumplir criterios en cuanto a localización, tamaño y número de metástasis para su resecabilidad. Consenso de un equipo multidisciplinar (Oncólogos, radiólogos, patólogos, digestólogos y cirujanos de la unidad)

**Criterios de exclusión:** Metástasis múltiples. Metástasis de gran tamaño y parénquima sano insuficiente (cirugía en dos tiempos). Presencia de recidiva extrahepática no resecable. Mal estado general del paciente.

Definición de índice de resecabilidad: se excluyen los pacientes intervenidos que han sido sometidos a RFA (no se resecan) y los pacientes a los que no se les puede hacer nada (laparotomía exploradora)

Las resecciones realizadas están clasificadas como anatómicas siguiendo la terminología de Brisbane; se definió como resecciones con intento curativo R0 aquellas en las que los márgenes fueron negativos en el informe histopatológico. Si había compromiso microscópico del margen de sección, se las consideró como R1 y si el compromiso era macroscópico, como R2.

El criterio de resección completa solo se puede saber después de la intervención y del estudio histológico de la pieza extirpada.

Todos los pacientes son intervenidos con intención curativa el problema radica en que la fiabilidad de las pruebas de imagen no siempre existe una concordancia entre el estudio preoperatorio y los hallazgos intraoperatorios. Los pacientes en los que se decide una resección sincrónica (tumor primitivo y metástasis hepática) es tomada en Comité entre la Unidad de Coloproctología y la de HPB. Siempre que se pueda abordar el tumor primitivo y el tumor secundario por una misma incisión quirúrgica (criterio: 1 ó 2 Mx y tumor primitivo en colon izquierdo y derecho). NO en tumores de recto por las dificultades del abordaje.

En el estudio preoperatorio se ha practicado una TC con contraste o RNM, y el PET-TC se ha realizado en casos seleccionados, para mejorar la evaluación preoperatoria. (CONSENSUS CONFERENCE AHPBA 2006 (*Ann Surg Oncol* 2006) (43).

La presencia de enfermedad diseminada en el tórax y el abdomen fue descartada mediante TAC torácica y pélvica. Asimismo, se realizó una colonoscopia total en caso de que ésta no se hubiera practicado recientemente. El informe histológico de la pieza quirúrgica del tumor primario fue revisado con la intención de confirmar la idoneidad de la resección cólica. Finalmente, se practicaron determinaciones de bioquímica general, pruebas hepáticas, estudio de coagulación y valores de los marcadores tumorales (CEA y CA 19.9). Consentimiento informado.

25 pacientes con metástasis hepáticas sincrónicas fueron considerados para cirugía simultánea colorrectal y hepática. En los pacientes que presentaban metástasis pulmonares asociadas a las hepáticas, se practicó primero la resección del hígado seguida de la pulmonar tras 3 ciclos de quimioterapia, siempre y cuando ambas fueran

reseables.

En el acto quirúrgico se realiza palpación bimanual y ecografía intraoperatoria del hígado (SSD-1100; ALOKA, Tokio, Japón). Todas las intervenciones fueron realizadas por el mismo cirujano. Tras el alta hospitalaria, los pacientes son presentados en sesión clínica en el S. de Oncología y controlados ambulatoriamente según protocolo de seguimiento. Cualquier tipo de recidiva considerada reseable fue tratada quirúrgicamente.

Todos las variables del estudio fueron introducidos de manera prospectiva en una base de datos realizada en el Hôpital Paul Brousse de París (becado por el FIS en 1992) aunque algunas variables han sido revisadas de forma retrospectiva. **(Anexo: 1)**

Anexo: 2

#### **Definición de variables (Anexo:2)**

Criterios: definición operativa de las variables, instrumentos utilizados. Definición operativa de las unidades de registro y dimensiones (cualitativa): Se adjunta documento con las variables y como se hacen operativas según los criterios antes mencionados.

Enumeración:

Edad: > y < de 70 años (a partir de 70 años más patología asociada).

Sexo.

Clasificación del tumor primitivo: TNM (A. Patológica).

Sincrónica: metástasis simultánea con el tumor colorrectal.

Metacrónica: que aparece después de 12 meses de extirpado el tumor primitivo.



Número: > y >3; mayor de tres se consideran múltiples.

Tamaño: > y < 3 cm (3 cm límite para poder hacer RFA).

QT: previa SI o NO.

Transfusiones: SI o NO.

Número de concentrados: < o > de tres.

Margen: depende del estudio AP en el que se define el límite del tumor (0 mm: afecta al borde; 3 mm: cerca y 10 mm bordes libres).

Enfermedad extrahepática: SI o NO (pulmón, óseas...)

CEA (antígeno carcinoembrionario). < O > 5 mg.

### **Estudio estadístico.**

Se analizan los datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, calculados desde la fecha de la resección hepática hasta el fallecimiento del paciente (para la supervivencia global) o hasta la recurrencia de la enfermedad (para la supervivencia libre de neoplasia). Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia se estimaron mediante la prueba de rangos logarítmicos. El análisis multivariante de los factores de riesgo de mortalidad y recidiva se realizó utilizando la prueba de los riesgos proporcionales de Cox. Para la comparación de frecuencias se practicó el test de la  $X^2$ . En el análisis de la supervivencia de los pacientes se excluyeron aquellos pacientes a los que se les había realizado una laparotomía exploradora. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en forma de media  $\pm$  desviación estándar.

Para los factores de riesgo se han tenido en cuenta los criterios de Fong (44) Nordlinger (45) y para la morbilidad (primeros 30 días del postoperatorio) la clasificación de Dindo-Clavien (46). Para la mortalidad, data confirmada en las historias clínicas o en los Registros Civiles.

**Recogida de datos**

Criterios: procesos de recogida de información, responsable de la realización de mediciones, especificación del nº de veces que se recogerán, soporte de almacenamiento de la información. Adjuntar hojas de recogida de datos, cuestionarios y guión de entrevista (cualitativa) en los anexos

Se adjunta hoja de recogida: Todas las variables incluidas en este estudio estaban registradas en el 100% de los casos.

**UTILIDAD Y APLICABILIDAD**

Criterios: aplicabilidad de los resultados, capacidad de extrapolar a otras poblaciones, relevancia científica y socio sanitaria, posibilidad de transferencia. Adecuación a las líneas prioritarias de la convocatoria.

Los estándares de calidad establecidos para la cirugía hepática son:

Los estándares de calidad en la cirugía de resección de las metástasis hepáticas actuales son (48,49): Resecabilidad (%): >70%, Mortalidad (%): <5%. Morbilidad: <20% Supervivencia a los 5 años (%) > 30%.

Utilidad: la cirugía de las metástasis hepáticas no se discute hoy y en nuestras guías clínicas es el gol estándar, pero hay que hacerla con los estándares mencionados. El no ofrecer este tipo de cirugía la mayoría de los pacientes mueren en el primer año sin tratamiento.

El cáncer colorrectal metastásico constituye un gran problema da salud pública y los resultados son extrapolables a otro tipo de metástasis de origen NO colorrectal con buenos resultados de supervivencia; en nuestra Unidad 40 pacientes de origen en mama, tiroides, melanoma, ovario..... En nuestro caso la experiencia de tantos años (1994 primera resección) y la no variabilidad de práctica clínica, mismo cirujano, deben influir en los resultados.

### **ASPECTOS ÉTICOS**

Criterios: cumplimiento normativa. Valoraciones aspectos éticos.

Se adjuntan consentimientos informados que nuestros pacientes han firmado. (Anexos: 3,4,5).

## **RESULTADOS**

Se adjuntan tres artículos que forman parte de la Tesis Doctoral por agrupación de publicaciones, así mismo dos artículos relacionados con el proyecto de investigación “Metástasis Hepáticas”

Artículo I:

Effectiveness of surgery in liver metastasis from colorectal cancer: experience and results of a continuous improvement process

F. Navarro-Freire, P. Navarro-Sánchez, N. García-Agua, B. Pérez-Cabrera, A. Palomeque-Jiménez, J. A. Jiménez- Rios, P. A. García-López, et al.

Clinical and Translational Oncology ISSN 1699-048X

Clin Transl Oncol DOI 10.1007/s12094-015-1277-z

JCR: 1.604 Q4

Artículo II:

Metástasis hepáticas de origen no colorrectal ni neuroendocrino. tratamiento en un hospital de segundo nivel\*

Antonio Palomeque J.1, Francisco Navarro F.1, Beatriz Pérez C.1, Patricia Navarro S.2, Sra. Amanda Rocío González R.3, Dr. José Antonio Jiménez R. Rev Chil Cir. Vol 67 - Nº 1, Febrero 2015; pág. 29-37 JCR: 0.199; Q 4

Artículo III:

Recurrencia de la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y repetición de la resección

F. Navarro Freire<sup>1</sup>; P. Navarro Sánchez<sup>2</sup>; B. Mirón Pozo<sup>3</sup>; M. Delgado Ureña<sup>4</sup>; JA. Jiménez Ríos<sup>3</sup>; PA. García López<sup>5</sup>; JI. Arcelus Martínez<sup>1</sup>.

Revista Española de Enfermedades Digestivas JCR: 1.414; Q\$

Artículo relacionado:

Metástasis hepáticas de origen colorrectal sincrónicas: ¿intervención simultánea o secuencial?\*

Drs. Beatriz Pérez-Cabrera<sup>1</sup>, Antonio Palomeque-Jiménez<sup>1</sup>, Patricia Navarro-Sánchez<sup>2</sup>, Amanda Rocío González-Ramírez<sup>3</sup>, Francisco Navarro-Freire<sup>1</sup>

Rev Chil Cir. Vol 67 - Nº 2, Abril 2015; pág. 158-166

Artículo en proceso

Estudio de concordancia entre el diagnóstico preoperatorio e intraoperatorio de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

P. Navarro Sánchez<sup>2</sup>; B. Mirón Pozo<sup>3</sup>; M. Delgado Ureña<sup>4</sup>; JA. Jiménez Ríos<sup>3</sup>; PA. García López<sup>5</sup>; JI. Arcelus Martínez<sup>1</sup>; F. Navarro Freire<sup>1</sup>.

ARTICULO 1.

*Effectiveness of surgery in liver metastasis from colorectal cancer: experience and results of a continuous improvement process*

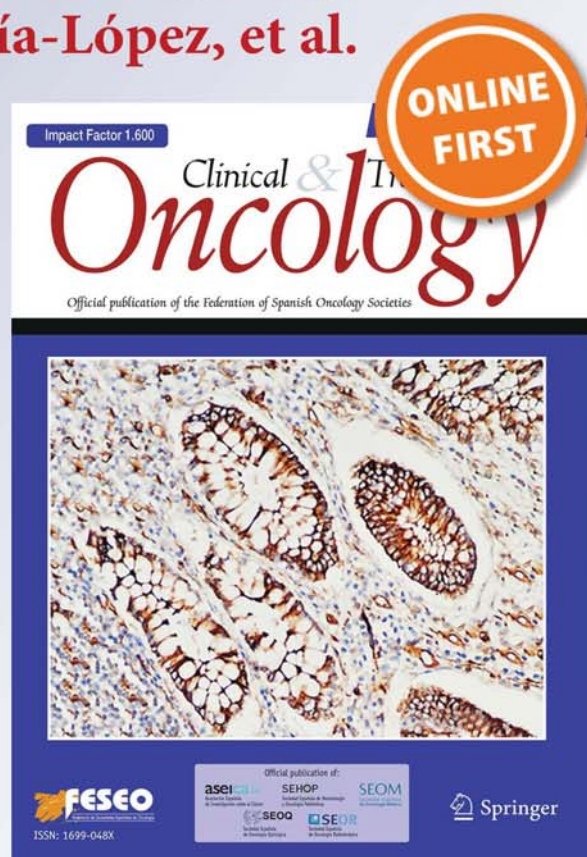
**F. Navarro-Freire, P. Navarro-Sánchez, N. García-Agua, B. Pérez-Cabrera, A. Palomeque-Jiménez, J. A. Jiménez-Ríos, P. A. García-López, et al.**

Clinical and Translational Oncology

ISSN 1699-048X

Clin Transl Oncol

DOI 10.1007/s12094-015-1277-z



Your article is protected by copyright and all rights are held exclusively by Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO). This e-offprint is for personal use only and shall not be self-archived in electronic repositories. If you wish to self-archive your article, please use the accepted manuscript version for posting on your own website. You may further deposit the accepted manuscript version in any repository, provided it is only made publicly available 12 months after official publication or later and provided acknowledgement is given to the original source of publication and a link is inserted to the published article on Springer's website. The link must be accompanied by the following text: "The final publication is available at [link.springer.com](http://link.springer.com)".

Author's personal copy

Clin Transl Oncol  
DOI 10.1007/s12094-015-1277-z

RESEARCH ARTICLE

## Effectiveness of surgery in liver metastasis from colorectal cancer: experience and results of a continuous improvement process

F. Navarro-Freire · P. Navarro-Sánchez · N. García-Agua ·  
B. Pérez-Cabrera · A. Palomeque-Jiménez · J. A. Jiménez-Ríos ·  
P. A. García-López · A. J. García-RuizReceived: 17 September 2014 / Accepted: 22 January 2015  
© Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO) 2015

### Abstract

**Purpose** The aim of this study was to estimate the effectiveness of surgery in liver metastasis from colorectal cancer.

**Methods** We conducted a prospective and observational study of patients with colorectal liver metastasis operated on at the San Cecilio University Hospital of Granada from March 2003 until June 2013. The primary variables of the result were survival and morbidity before 30 days of the post-operative period. We also measured preoperative and surgical variables.

**Results** A total of 147 patients with liver metastasis of colorectal origin underwent surgical removal during the period of study, 38 of whom had repeat surgery. 34 had a second resection, 3 had a third one and one only patient had

a fourth one, for a total of 185 registered operations. The global 5-year survival rate was 38 and 17 % after 10 years. There were 115 patients who had neither radiofrequency nor exploratory laparotomy, 38 % of them survived over 60 months. The average disease-free time was 23.6 months  $\pm$  47.3, with significant differences observed between types of procedures. Patients that were operated on just once ( $n = 25$ ) had a five-year actuarial survival rate of 35 %, a morbidity rate of 24 % and a mortality rate of 0.6 % (1 patient only). The average hospital stay was 13.8 days and the disease-free time was 15.8 months.

**Conclusion** The results obtained in our surgical unit in terms of morbidity, mortality and five-year actuarial survival rates are comparable to those of other units at large institutions, which are currently considered the standards of quality.

F. Navarro-Freire (✉) · B. Pérez-Cabrera  
Department of Surgery, Faculty of Medicine, University  
of Granada, Av de Madrid, 11, 18012 Granada, Spain  
e-mail: dnavarrofreire@hotmail.com

P. Navarro-Sánchez  
Department of Radiology, Hospital of S. Lucía, C/Mezquita, S/n,  
Paraje Los Arcos, 30202 Santa Lucía, Cartagena (Murcia), Spain

N. García-Agua · A. J. García-Ruiz  
Chair of Health Economics and Rational Use of Drugs, School  
of Medicine, University of Málaga, Boulevard Louis Pasteur, 32,  
29071 Málaga, Spain

A. Palomeque-Jiménez · J. A. Jiménez-Ríos  
Department of General Surgery and Digestive, University  
Hospital S. Cecilio, C/Doctor Oloriz, 1, 18012 Granada, Spain

P. A. García-López  
Department of Statistics and Operations Research, Faculty  
of Sciences, University of Granada, C/Doctor Severo Ochoa,  
18001 Granada, Spain

**Keywords** Colorectal cancer · Liver metastasis ·  
Hepatectomy · Survival · Effectiveness · Surgery

### Introduction

Colorectal cancer is the most common form of cancers in Spain, accounting for 15 % of new cases in 2012. In women, it is the second most common cancer after breast cancer in terms of both incidence (29 vs 14.9 %) and mortality (15.5 vs 15.2 %). In men, it is third in terms of incidence after prostate and lung cancer (21.7 vs 16.9 % vs 15) but is surpassed only by lung cancer in terms of mortality (27.4 vs 13.7 %) [1]. In 2012, neoplasia of the colon and rectum accounted for a total of 45,380 hospital discharges (27,523 men, 17,857 women) and a total of 577,878 hospital stays (354,901 men, 222,977 women) [2]. World-wide, colorectal cancer accounted for 1.1 % of all

Published online: 17 March 2015

 Springer



*Author's personal copy*

Clin Transl Oncol

deaths (20th place in cause of death world-wide) and that figure is expected to increase to 1.4 % by 2030, putting it in fourteenth place [3].

The liver is the main organ where metastasis occurs after developing colorectal cancer. About 50–60 % of patients develop it over the course of the disease. In fact, in 15–25 % of cases the diagnosis is simultaneous, whereas in other cases it appears within 3–4 years [4–9]. In these cases, liver resection is the most effective treatment, increasing patient survival by 5 years in 50 % of cases and 10 years in 17.25 % [10–12], with a 1–2 % decrease in the mortality rate [13, 14]. Even so, not all the patients are eligible for resection and the correct choice is very important for real success. In recent years, inclusion criteria have been broadened [15, 16] to the point where the only requirement for resection is that the entire tumour can be removed safely with sufficient liver function following the procedure [17].

In patients with liver metastasis from colorectal cancer, the progression of the liver metastasis is really what determines overall survival [18]. Therefore, surgical strategies in recent years have focused on improved techniques [19] such as: portal vein occlusion [20], two-stage hepatectomy [21], chemotherapy [22, 23], or radiofrequency ablation [24]. Despite the excellent results of hepatic resection, more than 50 % of patients suffer relapse within 2 years [25, 26].

The object of this study was to evaluate the effectiveness of a surgical unit's treatment of liver metastasis of colorectal cancer with surgery in terms of morbimortality and overall disease-free survival compared with currently established quality criteria.

## Methodology

### Patients

Prospective observational study of patients with colorectal liver metastasis who underwent surgery at the Hospital Universitario San Cecilio de Granada between March 2003 and June 2013.

The treatment plans were recommended by a multidisciplinary team that included oncologists, radiologists, gastroenterologists, pathologists and surgeons. The inclusion criteria were associated with the location, size and number of metastases to determine resectability using anatomical criteria (fewer than four lesions, no bilobar involvement and margins less than 1 cm). Patients with bilobar metastasis, large metastases, insufficient healthy parenchyma, the presence of non-resectable extrahepatic relapse and those in poor general health were excluded. In these cases, portal vein embolization to induce hypertrophy of the remaining

liver, two-stage hepatectomy and the application of radio frequency can effectively increase resectability.

In this study, all patients were operated on with curative intent. In those cases where it was discovered during surgery that the number or location of nodules was inconsistent with the preoperative study, those patients received radio frequency. In addition, radio frequency ablation was applied to lesions that were difficult to reach during surgery or that were contralateral to the resection.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the province of Granada.

### Preoperative study

During the preoperative study, patients underwent computerised tomography (CT) or nuclear magnetic resonance imaging (NMRI), taking into account that NMRI is less effective for assessing extrahepatic disease. Positron emission tomography—computed tomography (PET-CT) was performed in some cases for enhanced preoperative assessment.

Colonoscopies were performed on all patients. The histological reports on the primary tumours were studied to confirm the suitability of colon resection. Finally, tumour markers and other analytical tests were performed (CEA and CA 19.9). For patients with lung metastasis associated with the liver metastasis, the liver was resected first followed by the lung in those cases where both were resectable [16].

### Surgery

Bimanual palpation and interoperative liver echography were performed during the surgery (SSD-1100; ALOKA, Tokyo, Japan).

The resections were anatomically classified according to the Brisbane Terminology [27]. Those with negative surgical margins on the histopathological report were defined as R0 curative-intent resections. Those with microscopic remains at the incision site were considered R1 and those with macroscopic remains, R2.

After discharge, patients were managed on an outpatient basis by the oncology service according to the follow-up protocol. All relapses eligible for resection were treated surgically.

### Study variables

The primary result variables were survival according to Fong and Basingstoke [28] and 30-day post-operative morbidity according to the Clavien-Dindo classification system [29]. The mortality dates were obtained from medical records or the office of vital statistics, with data up to 31 October 2013.

Statistical analysis

The results were expressed in the form of frequencies and percentages for qualitative variables, and average  $\pm$  standard deviation for quantitative variables.

Overall survival and disease-free survival data were analysed, calculated from the date of liver resection to patient death (for overall survival) or to recurrence of the disease (for neoplasia-free survival). The survival curves were calculated using the Kaplan–Meier method. Survival differences were estimated using the long-rank test. The multivariate analysis of mortality and recurrence risk factors was conducted using the Cox proportional hazards model.

The Chi squared test was used to compare frequencies. Patients who underwent exploratory laparotomy were excluded from the survival analysis.

The data were analysed using the SPSS version 21 software licensed to the University of Granada.

Results

A total of 147 patients with hepatic metastasis from colorectal cancer underwent surgical resection during the study period. Of those, 38 patients had repeat surgeries: 34 were resected a second time, 3 patients a third time and 1 patient a total four times, for a total of 185 surgeries.

Patient characteristics

Of the 147 patients, 93 (63.3 %) were men and 54 (36.7 %) were women with an average age of  $63 \pm 10.95$  years. More specifically, the average age of the men was  $64.30 \pm 9.98$  and the average age of the women was  $60.70 \pm 12.21$ . Table 1 shows the other clinical and pathological characteristics of the patients.

The primary tumour was located in the rectum in 42 patients (28.6 %) and the colon in 105 patients (71.4 %), with 31.3 % located on the sigmoid. 56 % of the patients were stage IV according to TNM classification of malignant tumours (tumour size, lymph node involvement and metastasis).

Metastatic liver cancer and involvement of intra-abdominal organs

51.7 % of patients presented with synchronous hepatic metastasis and 48.3 % with metachronous, with an average of  $26.4 \pm 18.84$  months between the surgery on the primary tumour and the diagnosis of the liver disease. The average number of metastases was  $2.02 \pm 1.4$ .

The metastatic involvement of intra-abdominal organs was primarily peritoneal in 8.8 % of cases ( $n = 13$ ); there

**Table 1** Demographic characteristics of the patients

	Cases ( $n = 147$ )	
	<i>n</i>	%
Age		
Men	93	63
Women	54	37
Age (years)		
$\leq 70$	108	73
$> 70$	39	27
Number of nodules		
$\leq 3$	125	85
$> 3$	22	14
Size of tumour (mm)		
$\leq 30$	91	62
$> 30$	56	38
Stage tumour		
Stage IV	82	56
Stage III <sub>B</sub>	41	28
Stage II <sub>A</sub>	24	16
Location colon cancer		
Colon	43	71
Rectum	18	29
Liver metastases		
Synchronous	76	51
Metachronous	71	48
Extrahepatic metastases		
Lung	36	24
Other	11	7

were two cases of anastomosis of the primary tumour, diaphragm and ovary and only one case involving the spleen. All were resected.

Resectability

Ten patients underwent only exploratory laparotomy since resection of the hepatic metastasis was ruled out for clinical reasons such as irresectable extrahepatic disease (20 %), lack of remaining viable liver without residual disease (70 %) and interoperative difficulties (10 %). Radiofrequency ablation (RFA) was performed on 22 patients who had no more than four lesions, all under 3 cm.

The resectability rate, including reoperation, is 80 %.

Surgical procedures

The surgical procedures used ( $n = 185$ ) were as follows:

- In 60 % ( $n = 107$ ) of the hepatic resections, 18 were major resections, 70 were minor resections (20 left

lobectomies and 50 segmentectomies) and 19 were atypical.

- In 17 % of cases ( $n = 25$ ) there was simultaneous liver and colon surgery, with 10 segmentectomies, 9 atypical, 3 atypical with radio frequency and 3 bisegmentectomies.
- Radio frequency was used in 15 % of cases ( $n = 22$ ).
- In 12 % of cases ( $n = 17$ ) radio frequency was associated with resection: segmentectomy with radio frequency in 8 cases and atypical with radio frequency in 8 cases.
- Exploratory laparotomy was performed in 7 % of cases ( $n = 10$ ).
- In 2 % of cases ( $n = 4$ ), patients underwent hepatic resection along with reconstruction of the intestinal tract. While operating on the primary tumour (colon cancer), Hartmann's procedure was performed on 3 patients (temporary colostomy) and protective ileostomy on 1 patient.

#### Interoperative characteristics

One-stage liver resections were performed on 25 patients (17 %). 60 % ( $n = 88$ ) of the resections were anatomical, with segmentectomy ( $n = 70$ ) predominating over 18 major and 19 limited hepatectomies. Resection was combined with ablation in 17 cases (12 %). The intermittent Pringle manoeuvre was used in 60 % of cases. Regarding the resection types according to the Brisbane classification, we observed R0 resection in 77 % of cases, R1 in 21 % and R2 in 1.3 %, the latter performed in two stages. Tissucol Duo<sup>®</sup> was used to seal the incision in 40 % of patients, although to control costs we have now switched to Hemopatch<sup>®</sup>.

#### Predictive factors of survival

The results of the univariate analysis of prognostic factors, which are shown on Table 2, indicate that the number of nodes, extrahepatic disease, surgical margins and surgical procedures are statistically significant ( $p < 0.05$ ). In the multivariate analysis of prognostic factors, the presence of extrahepatic disease, the number of nodes, the use of neoadjuvant chemotherapy, the resection margin and the type of surgical procedure were introduced as covariables (Table 3).

#### Survival and disease-free time

The overall 5-year survival rate was 38 and 17 % for 10 years. Of the 115 patients who were neither RFA nor

LE, 38 %, or 43 patients survived for 60 months. Of those 43 patients, 22 or 19 % are disease-free (Fig. 1a).

Statistically significant differences ( $p < 0.05$ ) were observed with worse survival values in patients with higher numbers of nodes (Fig. 1b), presence of extrahepatic disease (Fig. 1c) and larger tumour size.

Overall actuarial survival rates at 1, 2, 3 and 5 years by type of procedure are represented on Fig. 1d, obtaining statistically significant results ( $p < 0.05$ ).

The average disease-free time was  $23.6 \pm 47.3$  months, with significant differences observed between types of procedures.

Patients who were operated on just once ( $n = 25$ ) had a 5-year actuarial survival rate of 35 %, a morbidity rate of 24 % and a mortality rate of 0.6 % (1 patient only). The average hospital stay was 13.8 days and the disease-free time was 15.8 months.

22 RFA were performed using exploratory laparotomy, with a 5-year survival rate of 9 % without morbi-mortality and an average stay of 8 days.

In 17 patients, RFA with surgery was associated with good overall survival rates, with 35 % of patients surviving after 5 years, a 12 % morbidity rate, a hospital stay of 9.2 days and 18.4 months of disease-free time, always associated with a lesion contralateral to the resection.

#### Post-operative results

Perioperative mortality only occurred in one 82-year-old patient (0.6 %) with a single surgery who died 28 days later from congestive heart failure.

The average hospital stay was  $10.4 \text{ days} \pm 4.8$ . Table 4 contains the hospital stay data by type of resection, which shows significant differences ( $p < 0.014$ ) and complications occurring in 15 % of cases. The treatment of those complications was medical in 98 % of cases, while radiological intervention was required for 2 bilomas (at 1 and 3 months) and repeat surgery in 1 case of a hematoma on the liver.

#### Hepatic and extrahepatic relapse

The hepatic relapse rate was 44.5 % ( $n = 61$  patient), excluding 10 exploratory laparotomies; 34 of these cases were re-examined for a second surgical procedure (24.8 %).

There was extrahepatic relapse in 41.6 % ( $n = 57$  patients) and of these, 63.2 % were localised in the lungs and the rest in other organs (36.8 %).

Of the 36 patients with pulmonary metastasis, 25 % were resected following the hepatic resection ( $n = 9$ ) and 72.2 % subsequently received chemotherapy.

Author's personal copy

Clin Transl Oncol

**Table 2** Prognostic factors of mortality

Parameters	Cases (n = 147)		Survival (months)					Log-rank test
	n	%	n					
			12	24	36	60	120	
<b>Sex</b>								
Men	93	63	89	70	50	32	9	0.504
Women	54	37	83	61	36	28	15	
<b>Age (years)</b>								
≤70	108	73	87	67	46	32	14	0.399
>70	39	27	83	66	41	23	8	
<b>Number of nodules</b>								
≤3	125	85	86	70	50	36	14	0.005
>3	22	14	86	49	16	5	0	
<b>Metastases</b>								
Synchronous	76	51	86	63	44	30	12	0.364
Metachronous	71	48	86	70	45	31	13	
<b>Size of tumour (mm)</b>								
≤30	91	62	92	78	53	39	16	0.097
>30	56	38	82	57	40	22	10	
<b>Extrahepatic disease</b>								
Yes	61	42	87	59	29	16	9	0.024
No	86	58	86	74	60	45	16	
<b>Duke's</b>								
A + B	29	20	81	69	50	37	29	0.521
C + D	118	80	87	66	43	29	10	
<b>Serum CEA</b>								
≤5	73	49	87	70	52	32	14	0.315
>5	74	51	86	63	38	29	11	
<b>Neoadjuvant chemotherapy</b>								
Yes	98	67	86	62	41	28	11	0.093
No	49	33	87	75	53	36	15	
<b>Transfusion</b>								
Yes	72	49	85	64	45	26	10	0.667
No	75	51	87	69	44	35	15	
<b>Surgical margin</b>								
No <sup>a</sup>	32	22	78	55	27	6	6	0.003
0 mm	22	19	86	64	26	17	9	
3 mm	28	24	89	61	38	28	14	0.062
10 mm	65	57	90	77	67	52	12	
<b>Surgical procedures<sup>b</sup></b>								
EL	10	7	60	20	0	0	0	0.001
Colon + HR	25	17	83	72	57	35	0	
RFA	22	15	86	72	40	9	0	
HR	73	49	90	69	48	39	22	
RFA + HR	17	12	93	77	58	35	0	

Univariate analysis

CEA carcinoembryonic antigen, EL exploratory laparotomy, HR hepatic resection, RFA radiofrequency ablation

<sup>a</sup> Correspond to EL y RFA

<sup>b</sup> The EL has significant differences with respect to other procedures

**Table 3** Prognostic factors multivariate analysis (Cox regression)

Parameters	95 % CI cRR	95 % CI aRR <sup>a</sup>	p value
Extrahepatic disease	1.81 (0.92–2.50)	1.59 (1.03–2.46)	0.036
Number of nodules	0.80 (0.41–1.60)	–	0.531
Neoadjuvant Chemotherapy	1.37 (0.84–2.21)	–	0.204
Resection margin		–	0.021
Margin 0 mm	0.38 (0.12–1.20)	–	0.100
Margin 3 mm	0.31 (0.10–0.95)	–	0.040
Margin 10 mm	0.18 (0.06–0.58)	–	0.004
Type of procedure	The EL categories and are conditioned by RFA resection margin = No resected		0.003
Colon + HR	–	0.32 (0.14–0.76)	0.010
RFA	–	0.36 (0.16–0.80)	0.012
HR	–	0.24 (0.12–0.48)	0.000
RFA + HR	–	0.29 (0.11–0.71)	0.007
Wald method for entering variables in the adjusted model (for aRR)			
Parameters	RRc CI al 95 %	RRa CI al 95 %	p value
Number of nodules	0.60 (0.30–1.18)	0.51 (0.27–0.98)	0.042
Extrahepatic disease	1.52 (0.92–2.50)	1.59 (1.03–2.46)	0.036
Size of tumour	0.51 (0.29–0.86)	–	0.017

cRR crude risk relative, ARR adjusted risk relative, EL exploratory laparotomy, HR hepatic resection, RFA radiofrequency ablation, CI confidence interval

<sup>a</sup> By not entering variable, no confidence intervals include

**Discussion**

Significant progress has been made in the treatment of colorectal cancer with liver metastasis in the past 15 years. Along with more effective chemotherapy and advances in hepatic surgery, the number of patients who are candidates for resection has increased, the risk of mortality has declined and the chances of long-term survival are greater [30].

With regard to surgery, the factor with the greatest predictive value and the only one over which the surgeon has any control is the resection margin. The difficulty in evaluating this indicator is that the presence of extrahepatic tumour, the possibility of achieving a tumour-free margin and the real number of metastases can only be discovered during laparotomy [31]. Prognostic factors serve as a guide for advising and informing the patient of the benefits that can be achieved with surgery, but they are not reliable enough to use as a basis for an absolute recommendation against resection.

Although it is not essential that the surgery be performed in large hospitals, there are certain technical and human requirements that must be met, based on the current standards for obtaining accreditation to perform this type of surgery [32]. Multidisciplinary treatment that includes digestive surgeons, oncologists and radiologists is essential for obtaining optimal results and the best survival data [19, 33].

**General information**

Regarding effectiveness, our series shows a global 5-year survival rate of 38 % and a disease-free survival rate of 19 %. These results are similar to those published in a meta-analysis from the year 2012 [34] which included 19 studies of more than 2,000 patients. In that study, the overall 5-year survival rate was 38.4 % (32.6–40.3) and the disease-free survival rate was 27.6 % (22.4–32.8).

As for morbidity, in 85 % of cases there were no complications. Complications were treated medically in 98 % of cases, with radiological intervention in 1.3 % of cases and only one repeat surgery. Other studies have shown similar results with morbidity rates between 15 and 46 % [17,18]. The average hospital stay in our study was 10.4 days, comparable to the figures obtained in similar published studies which are between 7 and 11 days [35, 36].

Regarding mortality, one 82-year-old patient with an ASA (American Society of Anesthesiologists), anaesthesia risk level III died 28 days after a single surgery. 63.5 % of patients were ASA III. Mortality rates in published series [35, 36] range between 1 and 4 %.

There were only 3 statistically significant variables in our series: number of metastases >3 ( $p < 0.042$ ), extrahepatic disease ( $p < 0.036$ ) and size >30 mm ( $p < 0.017$ ).

Author's personal copy

Clin Transl Oncol

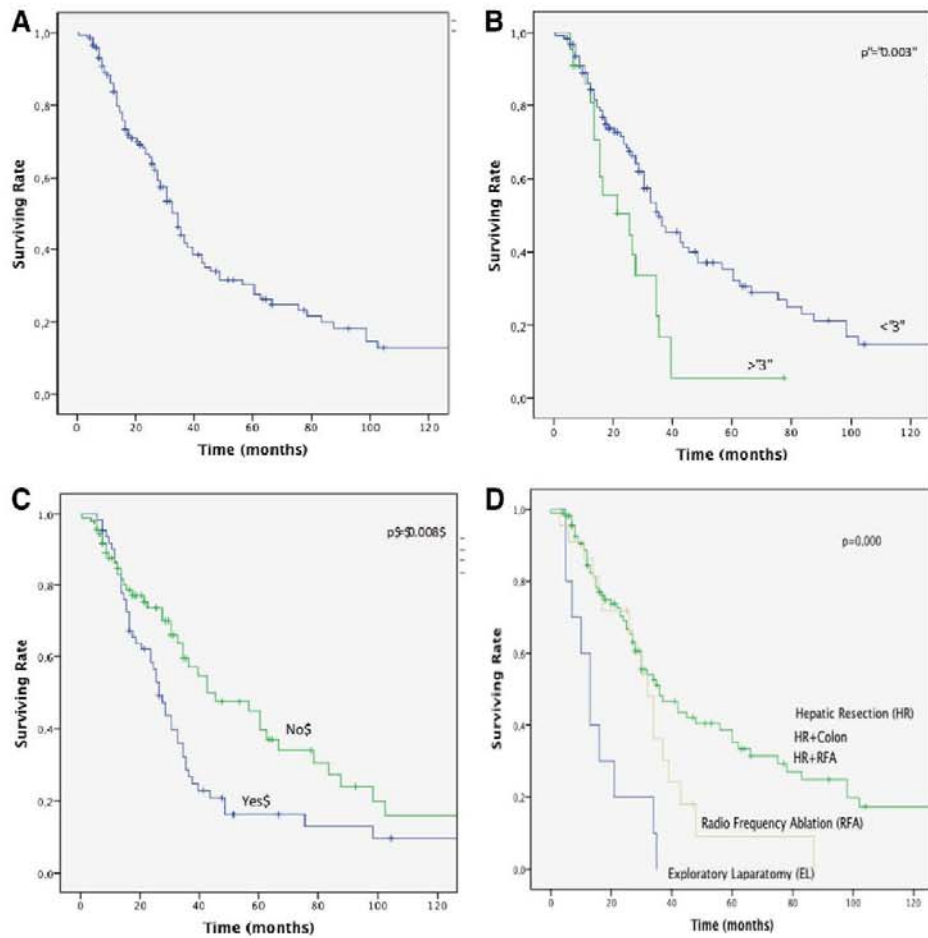


Fig. 1 a Global survival. b Survival by number of metastases. c Survival by extrahepatic disease. d Survival by type of intervention

Table 4 Stays and complications by type of intervention

	EL	Colon + HR	RFA	HR	HR + RFA	Total
Hospital stay						
Mean (±SD)	8.9 (±2.9)	13.8 (±7.2)	8.0 (±3.2)	10.5 (±4.1)	9.2 (±3.5)	10.4 (±4.8)
Complications (Clavien Dindo classification [18])						
Frequency	100 %	76 %	100 %	80.8 %	88.2 %	Total %
NO	10	19	22	59	15	85
Type I	0	0	0	1	0	0.7
Type II	0	4	0	12	1	11.6
Type IIIa	0	1	0	0	1	1.4
Type IIIb	0	1	0	1	0	1.4
						100

EL exploratory laparotomy, HR hepatic resection, RFA radiofrequency ablation, SD standard deviation

### Hepatic resection

Generally speaking, most authors recommend the use of anatomical resection as opposed to limited resection. The advantages of one technique over the other have not been fully demonstrated, but from a practical point of view it appears reasonable to use segmentectomies as the technique of choice whenever this is feasible, since they comply with oncological radicality criteria, preserve parenchyma and have lower morbi-mortality rates than hepatectomies [37, 38]. Larger resection does not guarantee better results and increases morbi-mortality risk considerably; what is most important is to achieve the proper resection margin [38, 39]. 60 % of our resections were anatomical, with segmentectomies ( $n = 70$ ) being the type most often performed, followed by limited in 13 % of cases.

The literature on hepatic resection shows 5-year survival rates of 35 [25] and 47 % [22], morbidity rates between 23 and 21 % and mortality rates between 3 and 0.4 %, for both series, respectively. Our results are consistent with these, with a 39 % survival rate, 18 % morbidity rate and 0 % mortality rate.

### One-stage surgery

In order to do a simultaneous resection, extrahepatic disease must first be ruled out in the preoperative staging process and it must be ensured not only that complete resection of the colorectal tumour is possible without complications but also that there is a possibility of complete radical resection of the metastasis. According to the published data, there are no differences in survival or morbidity rates (level of evidence II A and recommendation level III) [40]. Currently, this is a valid option in specialised hospitals if there are two competent surgical teams in colorectal and hepatic surgery [41]. A systematic review of the literature published in 2006 [31] that analysed all of the studies since 1980 (a total of 529 studies) with at least 100 patients, at least 30 days of follow-up to evaluate possible post-operative complications and at least 24 months to evaluate survival showed 5-year survival rates in 30 % of patients, two-thirds of whom were disease-free.

In our unit, and in collaboration with the coloproctology unit, 25 patients have undergone surgery obtaining better results than those published in similar studies with 37 patients [36]. Our 5-year survival rate is 35 % compared to 22 % in the other article; 24 % morbidity compared to 49 and 0.6 % mortality compared to 9 %.

There is no consensus as to whether simultaneous surgery can be considered better than a two-stage approach (hepatic or colon resection first) [42], but it is an option that could offer better quality of life and lower overall costs. It

could also contribute to less immunosuppression in comparison with that associated with two separate procedures, with fewer possibilities of tumour dissemination. Moreover, the potential complications following colorectal resection could delay the start of chemotherapy and, therefore, the treatment of the hepatic metastasis.

### Radiofrequency

As the criteria for the resectability of hepatic metastasis have been expanded, RFA has played a more prominent role as an adjuvant to surgical resection and the two-stage approach to hepatectomies, with excellent results [43].

Among the patients included in the study, 22 RFA were performed by exploratory laparotomy with a 5-year survival rate of 9 %, very similar to the 10.2 % [44] rate obtained by other studies.

In 17 patients, RFA was associated with surgery with morbidity rates that were similar to those of other studies, 12 and 19.8 % [44].

### Extrahepatic disease

The presence of extrahepatic metastatic disease is also associated with an unfavourable prognosis. In the article by Elias et al. [45], they considered the possibility that the most decisive factor in the survival of patients from whom both the hepatic metastases and the extrahepatic lesions were resected was the number of lesions, regardless of their location in the liver or elsewhere, including peritoneal carcinomatosis or visceral metastasis of the lung, adrenal glands, ovaries or spleen. In our results, the presence of extrahepatic disease is statistically significant ( $p < 0.024$ ), with a 5-year survival rate of 16 %, compared to 45 % in patients without it.

In a review of the 2012 studies [46] (22 studies with 1,142 patients), it was concluded that the presence of extrahepatic metastatic disease, whether synchronous with hepatic metastasis or not, is no longer considered an absolute contraindication for resection in certain patients, as long as R0 resection is possible in both cases. The authors also concluded that the morbi-mortality of synchronous hepatic and extrahepatic resection is very low (<28 and <1 %, respectively).

### Hepatic relapse

The effectiveness of repeat hepatectomy in patients who suffer hepatic relapse [47–49] has been known for decades. At present, it is the only valid option [50] with survival

rates that are similar to those of the initial procedure [51]. As far as the determining factors of the success of a second hepatectomy, larger resection during the initial procedure is associated with lower success rates during the second one. Larger resections during the first procedure are only recommended when a negative margin cannot be achieved with a smaller one [52]. The existence of criteria to help physicians choose the best candidates for a second hepatectomy improves patient survival rates [53].

Among our patients, the hepatic relapse rate is 44.5 %, with a disease-free interval of 17 months on average and 20 months for hepatic resection. In another study of similar characteristics [54], 36.9 % had hepatic relapse, 70 % of which occurred within 12 months and 96 % within 2 years. It was determined that a much more intensive control protocol was needed for the 2 years following the first procedure.

## Conclusion

The results obtained in our surgical unit in terms of morbidity, mortality and 5-year actuarial survival rates are comparable to those of other units at large institutions, which are currently considered the standards of quality care.

**Acknowledgments** To all members of the Department of General Surgery, past and present, who have worked in surgery and postoperative care of patients with liver metastases.

**Conflict of interest** The authors declare no conflicts of interest regarding this study.

## References

- World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Accessed 7 July 2014.
- Spanish Statistical Office. Hospital Morbidity Survey. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15%2Fp414&file=inebase&L=1>. Accessed 7 July 2014.
- World Health Organization. World health statistics 2008. Available at: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf). Accessed 7 July 2014.
- Nordlinger B, Van CE, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*. 2009;20(6):985–92.
- Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244(2):254–9.
- Leporrier J, Maurel J, Chiche I, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006;93(4):465–74.
- Mayo SC, Heckman JE, Shore AD, Nathan H, Parikh AA, Bridges JF, et al. Shifting trends in liver-directed management of patients with colorectal liver metastasis: a population-based analysis. *Surgery*. 2011;150(2):204–16.
- Andres A, Toso C, Adam R, Barroso E, Hubert C, Capussotti L, et al. A survival analysis of the liver-first reversed management of advanced simultaneous colorectal liver metastases: a livermetsurvey-based study. *Ann Surg*. 2012;256(5):772–8.
- Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gonen M, Weiser MR, et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(1):148–54.
- Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome following hepatic resection of metastatic renal tumors: the paul brousse hospital experience. *HPB (Oxford)*. 2006;8(2):100–5.
- Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, Eng C, Sargent DJ, Larson DW, et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3677–83.
- Tomlinson JS, Jamagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10 Year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25(29):4575–80.
- House MG, Ito H, Gonen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):744–5.
- Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283–301.
- Weiss MJ, D'Angelica MI. Patient selection for hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3(1):3–10.
- 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.
- Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *Oncologist*. 2008;13(1):51–64.
- Adam R, Hoti E, Folprecht G, Benson AB. Accomplishments in 2008 in the Management of Curable Metastatic Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2009;3(5 Supplement 2):S15–22.
- Adam R, Gramont D, Figueras J, Guthrie A, Kokudo N, Kunstlinger F, et al. The oncology approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist*. 2012;17(10):1225–39.
- Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000;231(4):480–6.
- Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg*. 2000;232(6):777–85.
- 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):644–57.
- Kemeny N. Presurgical chemotherapy in patients being considered for liver resection. *Oncologist*. 2007;12(7):825–39.
- Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009;249(1):20–5.
- De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009;250(3):440–8.
- D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1096–103.
- Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resections: a review of the brisberg 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12(5):351–5.
- 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):309–18.
- Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250(2):187–96.
- Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(10):1271–80.
- Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006;94(7):982–99.
- Chowdhury MM, Dagash H, Pterro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg*. 2007;94(2):145–61.
- Jones RP, Statner S, Sutton P, Dunne DF, McWhirter D, Fenwick SW, et al. Controversies in the oncological management of liver limited stage IV colorectal cancer. *Surg Oncol*. 2014;23(2):53–60.
- Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, et al. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(4):477–86.
- López R, Montalvá E, Moya A, Redondo C, San Juan F, Pareja E, et al. Reflections on 250 interventions for colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cir Esp*. 2007;81(5):269–75.



36. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, Busquets J. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. índice De reseccabilidad y supervivencia a largo Plazo. *Cir Esp*. 2001;70:27–33.
37. DeMatteo RP, Palese C, Jarnagin WR, Sun RL, Blumgart LH, Fong Y. anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2000;4(2):178–84.
38. Hemming AW, Scudamore CH, Davidson A, Erb SR. Evaluation of 50 consecutive segmental hepatic resections. *Am J Surg*. 1993;165(5):621–4.
39. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K, et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg*. 1997;84(8):1077–80.
40. Hillingsø JG, Wille-Jørgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer—a systematic review. *Colorectal Dis*. 2009;11(1):3–10.
41. Santibañes De, Fernandez D, Vaccaro C, Quintana GO, Bonadeo F, Pekolj J, et al. Short-term and long-term outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases. *World J Surg*. 2010;34(9):2133–40.
42. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101(6):605–12.
43. Benoist S, Nordlinger B. Radiofrequency Ablation in Liver Tumours. *Ann Oncol*. 2004;15(Suppl 4):iv313–iv317.
44. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey JN, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(2):240–8.
45. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic and extrahepatic colorectal metastases: when resectable, their localization does not matter, but their total number has a prognostic effect. *Ann Surg Oncol*. 2005;12(11):900–9.
46. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Chu F, Morris DL. Hepatectomy and resection of concomitant extrahepatic disease for colorectal liver metastases—a systematic review. *Eur J Cancer*. 2012;48(12):1757–65.
47. Bismuth H, Adam R, Navarro F, Castaing D, Engerran L, Abascal A. Resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996;5(2):353–64.
48. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, Abascal A, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 1997;225(1):51–60.
49. Adam R, Levi F, Navarro F. Combined treatment of irresectable liver metastases of colorectal cancer by chemotherapy and subsequent hepatic resection. *Br J Surg* 1992;79(suppl).
50. Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, Prasad KR, Lodge JP, et al. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(9):1278–83.
51. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Schumacher G, Lopez-Hanninen E, Rudolph B, et al. Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(3):324–8.
52. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ, Fenwick S, Rajendra PK, Toogood GJ, et al. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33(6):729–34.
53. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: an systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014.
54. Langenhoff BS, Krabbe PF, Ruers TJ. Efficacy of follow-up after surgical treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(2):180–6.

## Artículo II:

Rev Chil Cir. Vol 67 - Nº 1, Febrero 2015; pág. 29-37

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

**METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN NO COLORRECTAL  
NI NEUROENDOCRINO. TRATAMIENTO EN UN HOSPITAL  
DE SEGUNDO NIVEL\***

Drs. Antonio Palomeque J.<sup>1</sup>, Francisco Navarro F.<sup>1</sup>, Beatriz Pérez C.<sup>1</sup>,  
Patricia Navarro S.<sup>2</sup>, Sra. Amanda Rocío González R.<sup>3</sup>, Dr. José Antonio Jiménez R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

<sup>2</sup> Servicio de Radiología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena (Murcia).

<sup>3</sup> Fundación Pública Andaluza para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental (FIBAO).  
España.

## Abstract

**Liver metastases from non-colorectal non-neuroendocrine tumors.  
Treatment in a hospital of second level**

**Introduction:** Surgical treatment of liver metastases is broadly accepted for colorectal and neuroendocrine tumors. However, the approach to liver metastases of other origins is not well established. The objective is the evaluation of factors that might be associated with better or worse perioperative outcomes (morbidity and mortality) and survival of patients with non-colorectal, non-neuroendocrine liver metastases (NCNNLM) treated surgically in a second level hospital. **Material and Methods:** A prospective study of patients with NCNNLM treated surgically or with radiofrequency was completed in San Cecilio University Hospital of Granada, between March 2003 and June 2013. The statistical analysis was made with IBM-SPSS version 21. Statistical significance was set at  $p \leq 0.05$ . Survival data were analyzed by Kaplan-Meier's method. **Results:** Twenty-two patients with 26 surgeries were analyzed, 19 liver resections, 6 radiofrequency treatments and 1 combined case with surgery and radiofrequency. Operatory mortality was 0% and overage mortality was 23.1%. Univariate analysis only showed statistical significance in two of the factors, presence of positive lymphatic nodes during the surgery of the primary tumor and presence of extra-hepatic disease. Accumulated survival was 81%, 66% and 52% at 1, 2 and 3 years respectively. **Conclusions:** Despite the fact of treating together in the same group several different tumors, the surgical treatment of NCNNLM (with or without radiofrequency) has an acceptable survival rate. Thus, they can be treated with safety when we use a multi-disciplinary approach to these patients.

**Key words:** Liver metastasis noncolorectal tumor hepatectomy, nonneuroendocrine tumor.

\*Recibido el 8 de abril de 2014 y aceptado para publicación el 11 de junio de 2014.

Los autores declaran que no se han recibido apoyos financieros para la realización del estudio, ni existen conflictos de intereses.

Correspondencia: Dr. Antonio Palomeque J.  
apalomeque2002@hotmail.com

A. PALOMEQUE J. y cols.

## Resumen

**Introducción:** Aunque el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas está bien establecido en el cáncer colorrectal y los tumores neuroendocrinos, el enfoque de las metástasis hepáticas de otras localizaciones no está bien definido. El objetivo es valorar aquellos factores que pudieran asociarse a unos mejores o peores resultados perioperatorios (morbimortalidad) y a la supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de tumores no colorrectales ni neuroendocrinos (MHNCNN) en un hospital de segundo nivel. **Material y Métodos:** Se ha realizado un estudio prospectivo de pacientes con MHNCNN tratadas mediante cirugía y/o radiofrecuencia en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, entre marzo de 2003 y junio de 2013. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM-SPSS versión 21, considerándose significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . El estudio de supervivencia se realizó mediante análisis de Kaplan-Meier. **Resultados:** Se analizan 22 pacientes, con 26 intervenciones: 19 resecciones quirúrgicas, 6 radiofrecuencias y 1 caso combinando resección y radiofrecuencia. La mortalidad operatoria es de 0% y la morbilidad del 23%. El análisis univariante sólo muestra significación estadística en dos factores, presencia de ganglios positivos en la intervención del tumor primario y la existencia de enfermedad extrahepática. La supervivencia acumulada es del 81%, 66% y 52% al año, dos años y tres años. **Conclusiones:** Aunque con las limitaciones que presenta el agrupar un conjunto heterogéneo de tumores, el tratamiento quirúrgico de las MHNCNN, asociado o no a radiofrecuencia, presenta una tasa de supervivencia aceptable, pudiendo ser estas tratadas con seguridad, siendo fundamental un abordaje multidisciplinario de los pacientes.

**Palabras clave:** Metástasis hepáticas, tumor no colorrectal, tumor no neuroendocrino, hepatectomía.

## Introducción

El hígado es una localización frecuente de las metástasis de tumores de diferentes orígenes, aunque los mecanismos para el desarrollo de las metástasis hepáticas (MH) difieren dependiendo de la localización del tumor primario. En pacientes con tumores primarios del tracto gastrointestinal, como el adenocarcinoma colorrectal y los tumores neuroendocrinos asociados al intestino, el modo más probable de propagación al hígado es a través de drenaje venoso portal o a través de canales linfáticos intraabdominales directos. En estos casos, la resección hepática de las metástasis se basa en que la mayor parte de la carga tumoral en el paciente está limitada al abdomen, por lo que un tratamiento adecuado del tumor primario, en combinación con la resección de las MH, puede plantearse con posibilidades de curación. Por otro lado, un elevado número de MH proceden de tumores originados fuera de la cavidad abdominal que, por lo general, utilizan la circulación sistémica para alcanzar el hígado, pudiéndose afectar otras localizaciones extrahepáticas con igual probabilidad<sup>1-3</sup>.

Los primeros trabajos sobre MH no colorrectales tratados mediante resección hepática incluyeron tumores neuroendocrinos y no neuroendocrinos, mostrando mejor pronóstico el grupo de MH de origen neuroendocrino<sup>3-8</sup>. Estudios posteriores han confirmado estas diferencias de supervivencia y han excluido a los pacientes con MH de origen neuroendocrino, mostrando que la hepatectomía por MH no colorrectales no neuroendocrinas (MHNCNN) es factible y segura, siendo un tratamiento que puede

augmentar la supervivencia, consiguiéndose cifras a 5 años entre el 19 y el 45%<sup>9-23</sup> (Tabla 1). Se estima que sólo el 10-15% de los pacientes son candidatos a resecciones completas (R0)<sup>19</sup>, aunque con el desarrollo de la embolización portal, la asociación de resección quirúrgica más ablación por radiofrecuencia (RF) y el uso de la ecografía intraoperatoria, han aumentado las posibilidades de resección, en particular de los pacientes con MH múltiples bilaterales<sup>24</sup>. La mayoría de los trabajos publicados se limitan, esencialmente, a los estudios de un único centro, existiendo escasos trabajos multicéntricos con un elevado número de pacientes, por lo que se necesita una mejor comprensión de los beneficios potenciales de la resección quirúrgica para estos tumores.

Nuestro objetivo es valorar aquellos factores que pudieran asociarse a unos mejores o peores resultados perioperatorios (morbimortalidad) y a la supervivencia de los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico, acompañado o no de RF, de las MHNCNN en un hospital de segundo nivel.

## Material y Métodos

### Pacientes

Se realiza un estudio retrospectivo de los pacientes con MHNCNN tratados mediante cirugía y/o RF en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada (España), centro hospitalario de segundo nivel, desde marzo de 2003 a junio de 2013. La información fue recogida en una base de datos previamente diseñada, conteniendo datos demográficos, estirpe, estadio y características del tumor primario,

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN NO COLORRECTAL NI NEUROENDOCRINO. TRATAMIENTO EN UN HOSPITAL...

Tabla 1. Trabajos científicos publicados sobre resección quirúrgica de metástasis hepáticas de origen no colorrectal ni neuroendocrino

Primer autor	Año	n	Morbilidad operatoria (%)	Mortalidad operatoria (%)	Supervivencia a los 5 años (%)
Harrison <sup>9</sup>	1997	96	NI	0	37
Hemming <sup>10</sup>	2000	37	NI	0	45
Yamada <sup>11</sup>	2001	33	21	9	12
Laurent <sup>12</sup>	2001	39	8	0	35
Takada <sup>13</sup>	2001	14	NI	7	NI
Karavias <sup>14</sup>	2002	18	11	0	NI
Ercolani <sup>15</sup>	2005	142	21	0	34
Cordera <sup>16</sup>	2005	64	7	2	30
Weitz <sup>17</sup>	2005	141	33	0	NI
Teo <sup>18</sup>	2006	18	0	0	NI
Adam <sup>19</sup>	2006	1.452	22	2	36
Lendoire <sup>20</sup>	2007	106	NI	2	19
O'Rourke <sup>21</sup>	2008	102	21	1	39
Ercolani <sup>22</sup>	2009	134	23	3	40
Yáñez <sup>23</sup>	2010	17	6	0	50,9*
Groeschl <sup>3</sup>	2012	420	20	2	31

NI: No indicado en el trabajo. \*Supervivencia a los 3 años.

marcadores tumorales, tiempo libre de enfermedad tras intervención del tumor primario, métodos diagnósticos, tiempo entre el diagnóstico de las MH y la intervención quirúrgica, intervención realizada, requerimiento transfusional, márgenes quirúrgicos, morbimortalidad, estancia hospitalaria y estado actual de los pacientes.

Todos los pacientes han sido evaluados por un equipo multidisciplinario y han recibido tratamiento adyuvante según el tipo de tumor primario.

Se definió metástasis hepática sincrónica la diagnosticada en los primeros 6 meses tras la cirugía del tumor primario y metacrónica, aquella que se diagnosticó después de los 6 meses.

Las complicaciones postoperatorias fueron descritas siguiendo los criterios de Clavien<sup>25</sup>.

Son consideradas MH resecables las que se prevé una resección completa de las mismas, basada en estudios por imagen preoperatorios, garantizándose una vascularización, drenaje biliar y tejido hepático remanente adecuado (mayor del 20% del volumen hepático estimado y mayor del 40% en pacientes con hepatopatía crónica).

Fueron excluidos los pacientes con invasión directa del tejido hepático por un tumor de origen extrahepático, aquellos que presentaban enfermedad

extrahepática diseminada sin posibilidad de resección quirúrgica y los que, durante el tratamiento adyuvante (o neoadyuvante para la MH), presentaron progresión de la enfermedad.

La evaluación del paciente se realizó en todos los casos con ecografía y tomografía axial computarizada (TC) abdominopélvica y de tórax, completándose con resonancia nuclear magnética (RNM) y tomografía por emisión de positrones (PET) en determinados pacientes. Se realizó ecografía intraoperatoria en todos los pacientes.

#### Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM-SPSS versión 21, aplicándose pruebas estadísticas no paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis) por no tener un tamaño muestral superior a 30 pacientes en cada uno de los grupos. Se ha considerado como significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . El estudio de supervivencia se realizó mediante un análisis de Kaplan-Meier. Las variables cuantitativas son expresadas mediante la media y la mediana, como medidas de tendencia central, y con la desviación típica y el rango como medidas de dispersión, mientras que las variables cualitativas se expresan mediante frecuencias.

A. PALOMEQUE J. y cols.

**Resultados**

**Pacientes y características del tumor**

Se analizaron los datos de los pacientes con MH intervenidos entre marzo de 2003 y junio de 2013. Durante este período se realizaron 211 intervenciones quirúrgicas por MH, de las que 26 fueron por MHNCNN (12,3%). Estas 26 intervenciones de MHNCNN se realizaron sobre 22 pacientes, sometiéndose 19 pacientes a una única intervención por MH y 3, a rehepatectomía (2 pacientes a una rehepatectomía y 1 paciente a dos). La edad media fue de 53,1 ± 9 años. Los resultados del estudio descriptivo de los pacientes y características del tumor se recogen en la Tabla 2 y la localización del tumor primario, en la Tabla 3. Todos los pacientes fueron valorados por un equipo multidisciplinar, recibido el tratamiento neoadyuvante y adyuvante correspondiente a la histología de cada tipo de tumor primario.

El tiempo libre de enfermedad presenta una mediana de 37,2 meses (rango: 10-83), excluyendo los pacientes que presentaban las MH cuando se realizó el diagnóstico del tumor primario y que se sometieron en el mismo acto quirúrgico a la resección de las MH. En relación con los datos que aparecen en la Tabla 2, indicar que los 7 pacientes incluidos en el grupo de MH sincrónicas, todos los casos corresponden con MH que ya aparecen en la intervención del tumor primario, no apareciendo casos de MH en los primeros 6 meses.

La mediana del tamaño de las metástasis es de 23 mm (rango: 6-100).

**Tratamiento quirúrgico/resección hepática**

Para la resección hepática se utilizó la clasificación anatómica de Couinaud<sup>26</sup>, así como

**Tabla 2. Estudio descriptivo de variables cualitativas de los pacientes, características del tumor primario y metástasis hepáticas**

Variable		n*	%
Sexo	Hombre	10	45,5
	Mujer	12	54,5
Clasificación ASA	I	1	4,5
	II	10	45,5
	III	11	50
Histología tumor primario	Adenocarcinoma	15	68,2
	Otros	7	31,8
Estadio tumor primario	I-II	6	27,3
	III-IV	16	72,7
Invasión linfática tumor primario	Sí	16	72,7
	No	6	27,3
Invasión vascular tumor primario	Sí	17	77,3
	No	5	22,7
Tipo de metástasis	Sincrónica	7	68,2
	Metacrónica	15	31,8
Número de metástasis	Única	9	34,6
	Múltiple	17	65,4
Extensión afectación hepática	Unilobar	20	76,9
	Bilobar	6	23,1
Enfermedad extrahepática intervención tumor primario	Sí	8	36,4
	No	14	63,6

\*n es 22 ó 26 según se trate de pacientes o procedimientos realizados, respectivamente.

**Tabla 3. Distribución de los pacientes según localización del tumor primario**

Localización tumor primario	Órgano tumor primario	n de pacientes	%
Extradigestivo	Tiroides	1	4,5
	Glándula suprarrenal	1	4,5
	Mama	3	13,5
	Melanoma	2	9
	Ovario	3	13,5
	Pulmón	1	4,5
Digestivo	Estómago	5	22,5
	Vesícula	1	4,5
	Esófago	2	9
	Desconocido (páncreas)	1	4,5
	Páncreas	1	4,5
	Colangiocarcinoma	1	4,5

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN NO COLORRECTAL NI NEUROENDOCRINO. TRATAMIENTO EN UN HOSPITAL...

la clasificación de resecciones hepáticas del Consenso de Brisbane<sup>27</sup>. De las 26 intervenciones por MHNCNN, 24 se realizaron mediante laparotomía y 2 por un abordaje laparoscópico, consistentes en 2 ablaciones por radiofrecuencia. El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de las metástasis y la intervención quirúrgica presentó una mediana de 3,6 meses (rango: 1-9), para aquellos casos en los que la intervención del tumor primario y las MH no se realizó en una misma intervención quirúrgica. Del total de 26 intervenciones realizadas por MHNCNN se realizaron 6 intervenciones en las que el tratamiento único fue la RF, con una mediana de 2 metástasis hepáticas tratadas (rango: 1-7). En 1 intervención se realizó tratamiento combinado con RF (2 MH) y resección hepática (2 resecciones atípicas). En las 19 intervenciones restantes, el tratamiento se basó en la resección hepática, con una mediana de 2 MH tratadas (rango 1-7), realizándose una resección mayor en 5 intervenciones (5 lobectomías izquierdas) y una resección menor en 14 de las intervenciones.

En 17 intervenciones quirúrgicas no fue necesario realizar transfusión sanguínea y, en 9 casos, sí fue necesaria dicha transfusión. La mediana de transfusiones fue de 2 concentrados de hemátis (rango: 2-5).

De los 20 pacientes resecados, en 19 casos los márgenes de resección fueron superiores a 10 mm (resección R0) y, sólo en 1 de los casos, el borde de resección contactaba con la lesión metastásica (resección R1).

Durante los dos meses tras la cirugía, la mortalidad fue del 0%. La morbilidad fue del 23%, 5 complicaciones grado II y 1, grado IIIa, resolviéndose todas de forma médica.

La estancia total de las 26 intervenciones presenta

una mediana de 7 ( $P_{25} = 5$ ;  $P_{75} = 10$ ). Excluyendo los casos de cirugía simultánea del tumor primario y las MH, la estancia media presenta una mediana de 6 ( $P_{25} = 3$ ;  $P_{75} = 8$ ).

**Supervivencia**

Tras un seguimiento medio de 34 meses, la mediana de la supervivencia es de 23,2 meses (rango: 3-99). La mayor supervivencia de la serie corresponde a un paciente con un adenocarcinoma gástrico. Al concluir el estudio, 11 pacientes permanecían vivos (50%). El análisis de supervivencia mediante Kaplan-Meier muestra una supervivencia acumulada del 81% al año de seguimiento, disminuyendo al 66% a los dos años y al 52% a los 5 años (Figura 1). Tres de los 11 pacientes vivos se encuentran libres de enfermedad, con un seguimiento medio de 43 meses y 8 presentan progresión de la enfermedad (5 con MH múltiples y 3 pacientes, dos con carcinoma de ovario y una con carcinoma suprarrenal, con MH y enfermedad extrahepática). Tres pacientes se sometieron a rehepatectomía (dos de ellos a una y otro paciente a dos), falleciendo los dos primeros; la tercera, correspondiente a la enferma con el adenocarcinoma de la corteza suprarrenal, se encuentra viva, con enfermedad hepática y retroperitoneal.

Para determinar los posibles factores que podrían influir en la supervivencia de los pacientes tratados quirúrgicamente y/o mediante RF, se ha realizado un análisis bivariante, mostrando solamente una correlación estadísticamente significativa entre la supervivencia y la presencia de ganglios positivos en la intervención del tumor primario y entre la supervivencia y la presencia de enfermedad extrahepática en la cirugía del tumor primario. En ambos casos, la supervivencia es inferior cuando existen ganglios

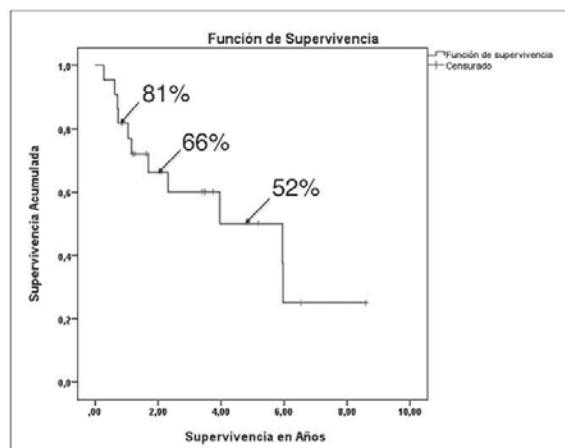


Figura 1. Supervivencia acumulada en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por metástasis hepáticas de origen no colorrectal ni neuroendocrino.

A. PALOMEQUE J. y cols.

Tabla 4. Análisis bivariante de los factores determinantes en la sobrevida en pacientes con MHNCNN sometidos a tratamiento quirúrgico/RF

Categoría	Factor pronóstico	Estrato	n	Test estadístico	Valor p
Paciente	Edad	< 45 a	6	U de Mann-Whitney	0,367
		> 45 a	16		
	Sexo	Hombre	10	U de Mann-Whitney	0,798
		Mujer	12		
ASA	I-II	11	U de Mann-Whitney	0,898	
	III-IV	11			
Tumor primario	Localización	Digestivo	11	U de Mann-Whitney	0,847
		Extradigestivo	11		
	Tipo histológico	Adenocarcinoma	15	U de Mann-Whitney	0,783
		Otro tipo	7		
	Estadio	I-II	6	U de Mann-Whitney	0,693
		III-IV	16		
Ganglios	Positivos	16	U de Mann-Whitney	0,049	
	Negativos	6			
Enfermedad extrahepática	Sí	8	U de Mann-Whitney	0,025	
	No	14			
Metástasis hepáticas	Intervalo libre enfermedad	≤ 12 meses	14	Kruskal-Wallis	0,363
		12-24 meses	1		
		≥ 24 meses	7		
	Número metástasis 1ª intervención	Única	7	U de Mann-Whitney	0,490
		Múltiple	15		
	Tipo	Metacrónica	15	U de Mann-Whitney	0,185
Sincrónica		7			
Tamaño metástasis mayor 1ª intervención	< 50 mm	19	U de Mann-Whitney	0,701	
	> 50 mm	3			
Lateralidad 1ª intervención	Unilobales	18	U de Mann-Whitney	0,971	
	Bilobales	4			
Tratamiento metástasis	Cirugía y/o RF 1ª intervención	Cirugía	15	Kruskal-Wallis	0,401
		RF	6		
		Cirugía+RF	1		
	Extensión hepatectomía 1ª intervención*	Mayor	5	U de Mann-Whitney	1,000
		Limitada	15		
	Márgenes resección quirúrgica 1ª intervención*	R0	19	U de Mann-Whitney	0,596
R1		1			
Rehepatectomía	Sí	3	U de Mann-Whitney	0,191	
	No	19			

\*n = 20, referido a casos en los que sólo se realizó algún tratamiento quirúrgico de las MH y no RF.

positivos y cuando existe enfermedad extrahepática. (Tabla 4).

### **Discusión**

La resección hepática por MH colorrectales se ha establecido como una práctica segura, con re-

sultados favorables en pacientes cuidadosamente seleccionados<sup>28-30</sup>, al igual que ocurre con las MH de tumores neuroendocrinos<sup>4-8</sup>. En el caso de los tumores primarios extraabdominales, por la posible diseminación a regiones extrahepáticas de forma inicial<sup>1,2</sup>, se han planteado, históricamente, dudas sobre la utilidad del tratamiento quirúrgico de las MH<sup>31</sup>. Actualmente, debido a la falta de datos que

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN NO COLORRECTAL NI NEUROENDOCRINO. TRATAMIENTO EN UN HOSPITAL...

apoyen otras modalidades terapéuticas, la mejora de los estudios preoperatorios y la seguridad de las técnicas de la cirugía hepática, el tratamiento de las MHNCNN está cobrando entusiasmo.

El presente trabajo recoge la experiencia de un centro hospitalario de segundo nivel en el que se ha realizado el tratamiento quirúrgico de las MHNCNN de 22 pacientes, con un total de 26 intervenciones, incluyendo resecciones hepáticas, acompañadas o no por RF y 6 casos en los que el tratamiento exclusivo con RF. Con el desarrollo de la embolización portal, la asociación de resección quirúrgica más RF y el uso de la ecografía intraoperatoria, han aumentado las posibilidades de resección, en particular de los pacientes con metástasis múltiples bilaterales<sup>24</sup>, utilidad que ya estaba reconocida para la RF en tumores hepáticos primarios y metastásicos de origen colorrectal<sup>32</sup>. Sin existir muchos estudios sobre el uso de la RF para el tratamiento de MHNCNN, encontramos en la literatura algunos sobre las MH del cáncer gástrico, mama y colangiocarcinoma, con buenos resultados<sup>33,34</sup>. En nuestra serie la RF se utilizó como complementario a la cirugía en un caso y, en 6 casos, como único tratamiento, pacientes estos últimos que no se consideraron aptos para poder realizar una resección quirúrgica, por ser MH bilobales o de localización que imposibilitaba la cirugía.

La supervivencia acumulada ha sido del 81% al año, 66% a los 2 años y 52% a los 5 años, con tres pacientes que sobreviven libres de enfermedad al final de nuestro estudio, con un seguimiento de 15, 41 y 75 meses y que se corresponden con pacientes intervenidos por MH de cáncer de vesícula, gástrico y mama respectivamente, poniendo de manifiesto que la resección de las MHNCNN proporciona sobrevividas a tener en cuenta. En la Tabla 1 se muestran otros estudios, observándose cómo en las series de mayor número de pacientes la supervivencia a los 5 años máxima es del 45%, estando por debajo de lo mostrado en nuestra serie (52%), aunque esta comparación en pacientes con MHNCNN puede estar interferido por la diversidad de tipos de tumores incluidos en cada serie, con diferente comportamiento biológico.

En relación a la seguridad del tratamiento quirúrgico, en nuestra serie no se presenta ningún caso de mortalidad operatoria y la morbilidad es del 23%, datos similares a los reportados en otros trabajos, en los que la mortalidad muestra valores de 0-9% y la morbilidad de 0-33%<sup>3,9,23</sup>.

En nuestra serie, únicamente dos factores han presentado significación en relación a una supervivencia inferior, la presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor primario y la presencia de enfermedad extrahepática en la cirugía de las MH, en concordancia con otros trabajos<sup>19,22</sup>.

De este modo, nuestros resultados, aún encontrándose en la misma línea de otros trabajos publicados, requieren ciertas reflexiones. En varias publicaciones<sup>19,22</sup>, se sugiere un peor pronóstico cuando los tumores primarios son de origen gástrico o esofágico, que en nuestro estudio se cumple, con la excepción de un paciente con cáncer gástrico que presenta una supervivencia superior a 4 años, falleciendo por la diseminación hepática. Se han incluido dos pacientes con carcinoma pancreático, que aunque a priori no estaría indicada la cirugía al presentar MH, se incluyeron en el tratamiento quirúrgico excepcionalmente, tratándose de un paciente de 30 años, con una MH única que se reseccó y, un segundo caso, en que el diagnóstico de carcinoma de páncreas se obtuvo tras la cirugía de una MH sin origen conocido.

Algunos estudios<sup>19,21</sup> muestran como factor de mejor supervivencia la existencia de un intervalo libre de enfermedad prolongado, en nuestra serie no ocurre lo mismo. Igualmente, no se han visto diferencias significativas en relación a los bordes de la resección hepática, al tipo de tumor primario y la histología del mismo en nuestro trabajo, factores que sí aparecen determinantes en otros estudios<sup>19,22</sup>.

Los pacientes con recurrencia de la enfermedad hepática suele ser indicativo de peor pronóstico, aunque son varios los autores que han señalado que la hepatectomía de repetición puede mejorar la supervivencia<sup>19</sup>. Nuestros pacientes sometidos a rehepatectomía presentaron una supervivencia elevada y uno de los pacientes permanece vivo al finalizar el estudio, aunque presenta recidiva tumoral hepática y retroperitoneal, correspondiendo a una paciente con un adenocarcinoma de la corteza suprarrenal, mejor supervivencia que también exponen algunas publicaciones<sup>35</sup>.

Como limitaciones de nuestro trabajo estarían el reducido número de casos tratados de MHNCNN en nuestro centro hospitalario, la elevada variedad histológica de tumores, con diferente comportamiento biológico, y el largo periodo recogido, 10 años, en los que el arsenal terapéutico oncológico para estos tipos de tumores ha ido variando de forma significativa. Igualmente se han incluido pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y pacientes sometidos a RF, con escasos pacientes en cada grupo, por lo que los resultados en la comparación de ambos también se ve limitada, necesiéndose ampliar nuestra serie de pacientes para poder obtener unos resultados más concluyentes, si bien estos son alentadores.

Con todo lo expuesto, podríamos decir que el antiguo dogma de que "No hay papel en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de los tumores no colorrectales no neuroendocrinos" ha dejado de ser válido en la actualidad, ya que la cirugía de las



A. PALOMEQUE J. y cols.

metástasis en estos pacientes está aportando sobrevidas importantes. A diferencia de lo que ocurre en el cáncer de colon, donde la cirugía de las metástasis juega un papel clave y la quimioterapia actúa como adyuvante, en los tumores no neuroendocrinos no colorrectales, podríamos decir que el tratamiento sistémico es la base del tratamiento y, una vez estabilizada la enfermedad, la cirugía actúa complementando a ésta<sup>19</sup>. El tratamiento de las MHNCNN debe llevarse a cabo en aquellos centros en los que exista un equipo multidisciplinario que valore al paciente de manera individual y equipos quirúrgicos expertos en cirugía hepática en los que se cumplan los estándares de calidad ya establecidos para la cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

### Conclusiones

Las MHNCNN representan un estadio avanzado de numerosos tumores malignos, pudiéndose tratar con seguridad y con unas tasas de supervivencia aceptables. El abordaje multidisciplinario de todos los pacientes es fundamental para un tratamiento óptimo de estos pacientes, en los que la hepatectomía y la ablación por radiofrecuencia en casos seleccionados debe ser considerada, junto con un tratamiento oncológico adecuado.

### Referencias

- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:38-46.
- Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg.* 2002;236:397-406.
- Groeschl RT, Nachmany I, Steel JL, Reddy SK, Glazer ES, de Jong MC, et al. Hepatectomy for non-colorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg.* 2013;214:769-77.
- Paineau J, Hamy A, Savigny B, Visset J. Resection of hepatic metastases from non colorectal cancers: our experience apropos of 20 cases. *J Chir.* 1995;132:1-6.
- Berney T, Mentha G, Roth AD, Morel P. Results of surgical resection of liver metastases from non-colorectal primaries. *Br J Surg.* 1998;85:1423-7.
- Lindell G, Ohlsson B, Saarela A, Andersson R, Tranberg KG. Liver resection of noncolorectal secondaries. *J Surg Oncol.* 1998;69:66-70.
- Hamy AP, Paineau JR, Mirallie EC, Bizouam P, Visset JP. Hepatic resections for non-colorectal metastases: forty resections in 35 patients. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1090-4.
- Goering JD, Mahvi DM, Niederhuber JE, Chicks D, Rikkers LF. Cryoablation and liver resection for non-colorectal liver metastases. *Am J Surg.* 2002;183:384-9.
- Harrison LE, Brennan MF, Newman E, Fortner JG, Picardo A, Blumgart LH, et al. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: a fifteen-year experience with ninety-six patients. *Surgery* 1997;121:625-32.
- Hemming AW, Sielaff TD, Gallinger S, Cattral MS, Taylor BR, Greig PD, et al. Hepatic resection of noncolorectal nonneuroendocrine metastases. *Liver Transpl.* 2000;6:97-101.
- Yamada H, Katoh H, Kondo S, Okushiba S, Morikawa T. Hepatectomy for metastases from non-colorectal and non-neuroendocrine tumors. *Anticancer Res.* 2001;21:4159-62.
- Laurent C, Rullier E, Feyler A, Masson B, Saric J. Resection of noncolorectal and nonneuroendocrine liver metastases: late metastases are the only chance of cure. *World J Surg.* 2001;25:1532-6.
- Takada Y, Otsuka M, Seino K, Taniguchi H, Koike N, Kawamoto T, et al. Hepatic resection for metastatic tumors from noncolorectal carcinoma. *Hepatoenterology* 2001;48:83-6.
- Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Sur Oncol.* 2002;28:135-9.
- Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Ramacciato G, Cescon M, Varotti G, et al. The role of liver resections for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases: experience with 142 observed cases. *Ann Surg Oncol.* 2005;12:459-66.
- Cordera F, Rea DJ, Rodríguez-Dávalos M, Hoskin TL, Nagorney DM, Que FG. Hepatic resection for noncolorectal, nonneuroendocrine metastases. *J Gastrointest Surg.* 2005;9:1361-70.
- Weitz J, Blumgart LH, Fong Y, Jarnagin WR, D'Angelica M, Harrison LE, et al. Partial hepatectomy for metastases from noncolorectal, nonneuroendocrine carcinoma. *Ann Surg.* 2005;241:269-76.
- Teo MC, Tan YM, Chung AY, Chow PK, Cheow PC, Soo KC, et al. Metastectomy for non-colorectal, non-neuroendocrine liver secondaries. *ANZ J Surg.* 2006;76:575-8.
- Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. *Ann Surg.* 2006;244:524-35.
- Lendoire J, Moro M, Andriani O, Grondona J, Gil O, Raffin G, et al. Liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases: analysis of a multicenter

## METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN NO COLORRECTAL NI NEUROENDOCRINO. TRATAMIENTO EN UN HOSPITAL...

- study from Argentina. *HPB* 2007;9:435-9.
21. O'Rourke TR, Tekkis P, Yeung S, Fawcett J, Lynch S, Strong R, et al. Long-term results of liver resection for non-colorectal, non-neuroendocrine metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:207-18.
  22. Ercolani G, Vetrone G, Grazi GL, Cescon M, Di Giola P, Ravioli M, et al. The role of liver surgery in the treatment of non-colorectal non-neuroendocrine metastases (NCRNNE). Analysis of 134 resected patients. *Minerva Chir*. 2009;64:551-8.
  23. Yáñez R, Gamboa C, Crovari F, Guzmán S, Martínez J, Janufe N, y cols. Metástasis hepática de origen no colorrectal ni neuroendocrino. Tratamiento quirúrgico. *Rev Chil Cir*. 2002;62:27-32.
  24. Fuente M. Manejo de las metástasis hepáticas de origen no colorrectales y no neuroendocrinas. *Cirujano General* 2011;33:20-2.
  25. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6.336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240:5.
  26. Couinaud C. The anatomy of the liver. *Ann Ital Chir*. 1992;63:693-7.
  27. Belghiti J, Clavien PA, Gadzijer E, Garden JO, Lau WY, Makuuchi M. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB*. 2000;2:333-9.
  28. Zhou L, Zhag G, Tang T, Lian R, Wang W. Retrospective analysis of clinical and pathologic risk factors in liver resection for hepatic colorectal metastases. *J Cancer Res Ther*. 2013;9:178-82.
  29. De Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Salliba F, Ichai P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011;253:1069-79.
  30. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg*. 2013;100:808-18.
  31. Durán H, Bellón J. Papel de la cirugía en las metástasis del cáncer de mama. *Cir Esp*. 2007;82:3-10.
  32. Earle SA, Pérez EZ, Gutiérrez JC. Hepatectomy enables prolonged a survival in select patients with isolated non-colorectal liver metastasis. *Am Coll Surg*. 2006;203:436-46.
  33. Rose DM, Essner R, Hughes TM, Tang PC, Bilchik A, Wanek LA, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg*. 2001;136:950-5.
  34. Karavias DD, Tepetes K, Karatzas T, Felekouras E, Androulakis J, et al. Liver resection for metastatic non-colorectal non-neuroendocrine hepatic neoplasms. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:135-9.
  35. Ramírez CP, Santoyo J, Domínguez ME, García CE, Cobo M, Suárez MA, et al. Carcinoma suprarrenal: supervivencia a 7 años libre de enfermedad tras resección completa del tumor primario y resecciones repetidas de recidivas locorregional y a distancia. Revisión a raíz de un caso con una pobre esperanza de vida inicial. *Arch Esp Urol*. 2005;58:115-9.

Artículo III

Estimado/a Dr./Dra. FRANCISCO NAVARRO FREIRE

Me complace confirmarle que el Comité Editorial de la REED ha resuelto aceptar su trabajo "Recurrencia de la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y repetición de la resección ", con número de referencia 3843/2015, para su publicación en la Revista Española de Enfermedades Digestivas.

Para proceder a su publicación es imprescindible que nos remita la última versión de su trabajo traducida al inglés, a través de la plataforma on line ([www.reed.es](http://www.reed.es)) en el plazo de 4 semanas.

Así mismo le invitamos a consultar todos los detalles del artículo desde la propia plataforma online de la REED ([www.reed.es](http://www.reed.es)), en el apartado "ARTÍCULOS", y desde ahí realizar las diferentes acciones según corresponda.

Muchas gracias por su colaboración y reciba un cordial saludo,

Dr. Luis Rodrigo Sáez  
Editor Jefe Revista Española de Enfermedades Digestivas

### ARTÍCULO Nº 3

#### **Recurrencia de la cirugía de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y repetición de la resección**

F. Navarro Freire<sup>1</sup>; P. Navarro Sánchez<sup>2</sup>; B. Mirón Pozo<sup>3</sup>; M. Delgado Ureña<sup>4</sup>; JA. Jiménez Ríos<sup>3</sup>; PA. García López<sup>5</sup>; JI. Arcelus Martinez<sup>1</sup>.

Departamento de Cirugía y sus Especialidades, facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Av de Madrid, 11. 18012 Granada. España<sup>1</sup>.

Departamento de Radiología, hospital de S. Lucía. C/Mezquita, s/n, paraje Los Arcos. 30202 , santa Lucía, Cartagena (Murcia). España<sup>2</sup>.

Departamento de Cirugía General y del aparato Digestivo, Hospital Universitario S. Cecilio. C/ Av. Dr. Oloriz, 1. 1012., Granada. España<sup>3</sup>.

Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario S. Cecilio. C/ Av. Dr. Oloriz, 1. 1012, Granada. España<sup>4</sup>.

Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada. C/ Dr. Severo Ochoa. 18001, Granada. España<sup>5</sup>.

**Resumen**

El objetivo de este estudio es evaluar la resecabilidad y efectividad de las rehepatectomías en metástasis hepáticas de origen colorrectal recidivadas en términos de morbimortalidad, supervivencia global y libre de enfermedad

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de una cohorte prospectiva de pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal con cirugía de repetición en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada de marzo de 2003 hasta junio de 2013. Las variables principales de resultado fueron la supervivencia y la morbilidad antes de los 30 días del postoperatorio.

Resultados: Un total de 147 pacientes con metástasis hepáticas de origen colorrectal se sometieron a la extirpación quirúrgica durante el período de estudio; 61 pacientes presentaron una recidiva hepática de los cuales 34 se sometieron a una cirugía de repetición. La tasa global de supervivencia a 5 y 10 años para los pacientes resecados (n=27/34) fue del 48 y el 48%. La estancia media hospitalaria fue de 8,9 ( $\pm 3.5$ ) días, la morbilidad del 9% y la mortalidad del 0%.

Conclusión: Las resecciones hepáticas repetidas para las metástasis hepáticas de origen colorrectal constituyen una operación segura y eficaz, con resultados similares a los obtenidos tras una primera resección hepática.

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal. Metástasis hepática. Recurrencia. Rehepatectomía. Supervivencia. Eficacia. Cirugía

**Recurrencia de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal y repetición de la resección****Introducción**

El cáncer colorrectal es el de mayor incidencia en España alcanzando un 15% en el año 2012. Entre las mujeres ocupa el segundo lugar tras el cáncer de mama, tanto en incidencia (29% vs 14,9%) como en mortalidad (15,5% vs 15,2%). Entre los hombres, ocupa el tercer lugar en cuanto a incidencia tras el cáncer de próstata y de pulmón (21,7% vs 16,9% vs 15%), pero el segundo puesto en cuanto a mortalidad respecto al de pulmón (27,4% vs 13,7%) (1). Para ese mismo año la neoplasia de colon y recto alcanzó un total de 45.380 altas hospitalarias (27.523 en hombres, 17.857 en mujeres), ocasionando un total de 577.878 estancias (354.901 en hombres, 222.977 en mujeres)

(2). A nivel mundial el cáncer colorrectal que supuso en 2004 el 1,1% de todas las muertes (vigésima posición en causa de muerte global), está previsto que aumente en el año 2030 hasta un 1,4%, situándose en la posición decimocuarta (3).

El hígado es el principal órgano donde se produce metástasis tras el desarrollo del cáncer colorrectal, hasta un 50–60% de los pacientes la padecen a lo largo de la evolución de la enfermedad, de hecho entre un 15–25% el diagnóstico es simultáneo, mientras que en el resto aparece entre los 3–4 años siguientes (4–9). En estos casos, la resección del hepática es el tratamiento más eficaz, aumentando la supervivencia del individuo hasta los 5 años en el 50% de los casos, incluso hasta los 10 años entre el 17–25% (10–12), y consiguiendo disminuir la mortalidad entre 1%–2% (13, 14). Aún así no todos los pacientes son susceptibles de esta resección, y su correcta elección es muy importante para el verdadero éxito de la intervención. En los últimos años los criterios de inclusión se han incrementado (15, 16), hasta que la única premisa para la resección es que sea posible extirpar toda la masa tumoral con un margen libre de seguridad y un remanente hepático suficiente con buena capacidad funcional (17).

Aunque las resecciones hepáticas se realizan con intención curativa, el 60 % de los pacientes operados por MHCCR desarrollarán enfermedad recurrente en los 2 años siguientes a la misma (18, 19). Entre el 20-30% de los pacientes que sufren recurrencia después de la primera resección hepática tendrá una enfermedad que potencialmente permite una rehepatectomía con los mismos criterios de inclusión que para la resección inicial (20).

**El objetivo** de este estudio es evaluar la resecabilidad y efectividad de las rehepatectomías en metástasis hepáticas de origen colorrectal recidivadas en términos de morbimortalidad, supervivencia global e intervalo libre de enfermedad.

### **Pacientes y métodos**

**Pacientes:** Se evaluaron retrospectivamente datos de una cohorte prospectiva de pacientes que se sometieron a cirugía recurrente de metástasis hepáticas de origen colorrectal, entre marzo del 2003 y junio del 2013, en la unidad de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Universitario San Cecilio de Granada.

Se identificaron 61/147 pacientes con recidiva hepática de los cuales 34/61 fueron sometidos a reintervención por cumplir criterios de inclusión; se excluyeron pacientes

que en la cirugía previa se hubiese realizado RFA o laparotomía exploradora; estos 34 pacientes presentaban recidiva local (en el margen quirúrgico) en el 41% (14/34), nuevas lesiones en el resto, además enfermedad extrahepática en un 24% (8/34) de localización en pulmón en un 12% (4/34) y el resto intrabdominales. Fig. 1.

Todos los datos demográficos, la fecha de intervención, el estadio del tumor primario, los datos de evolución perioperatoria y postoperatoria, así como la quimioterapia empleada, fueron introducidos en una base de datos prospectivamente. (Tabla 1)

La indicación del tratamiento más adecuado fue evaluado en comité de tumores digestivos. Sobre los criterios de inclusión, se han tenido en cuenta, tanto los criterios anatómicos como funcionales; los criterios anatómicos de inclusión se asociaron a la localización, tamaño y número de metástasis para su resecabilidad. Se excluyeron metástasis múltiples, metástasis de gran tamaño y parénquima sano insuficiente y presencia de recidiva extrahepática no resecable. Como criterios funcionales, posibilidad de realizar una resección RO tanto del hígado como de la enfermedad extrahepática, dos segmentos contiguos con buen flujo biliar y venoso y un remanente hepático previsible (Volumetría por TC) superior al 25% en hígado normal; superior al 30% si ha sido sometido a QT y superior al 40% si presenta insuficiencia hepática (cirrosis)

Este estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la provincia de Granada.

#### Estudio preoperatorio

A todos los pacientes se les había realizado marcadores tumorales (CEA, CA-19.9), colonoscopia completa y se revisaron los informes histológicos del tumor primario para confirmar la idoneidad de la resección cólica.

El diagnóstico de la recurrencia se realizó mediante tomografía helicoidal computarizada (TC) con protocolo de hígado (inyección rápida de 150 ml de medio de contraste por vía intravenosa con la reconstrucción de imágenes de 2,5 a 5 mm a través del hígado) o por resonancia magnética (RM). Se definió la recurrencia como recidiva local cuando se produjo en el margen quirúrgico de la resección previa, mientras que el

resto de las recaídas en el hígado se definen como nuevas lesiones. Se utilizó el PET-TC para descartar la enfermedad extrahepática y para conocer la naturaleza metastásica de las lesiones; cuando se sospechó la enfermedad recurrente pero no se confirmó por el diagnóstico por imagen, se solicitó TC y PET-TC al mes y cuando persistían las dudas se aseguraba la recurrencia con una biopsia hepática. Una vez confirmado el diagnóstico se decide en el comité de tumores digestivos la cirugía, previa evaluación del riesgo quirúrgico. La decisión de administrar la quimioterapia preoperatoria se basa en el tamaño de la recidiva, la presencia de enfermedad extrahepática, teniendo en cuenta la respuesta anterior y los efectos tóxicos de la quimioterapia, según criterio del comité.

El 29% (n=10/34) de los pacientes habían recibido quimioterapia neoadyuvante durante 3 meses con FOLFOX (**FOL**inicó + **F**luorouracilo + **O**Xaliplatino) acompañado de terapia anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) o anti-VEGF (bevacizumab) seguido de cirugía; entre el último ciclo y la cirugía, aconsejamos esperar 4 semanas y entre 4-6 semanas si se ha administrado bevacizumab (21).

A los pacientes que presentaban metástasis pulmonares asociadas a las hepáticas (4/34), se practicó primero la resección del hígado seguida de la pulmonar. (22)

### Cirugía

La indicación de la cirugía se realizó con intención curativa (extirpación completa de toda la masa tumoral); durante la laparotomía, la cavidad peritoneal fue inspeccionada para descartar recidiva extrahepática; la palpación bimanual y ultrasonografía intraoperatoria se llevaron a cabo en todos los pacientes para definir mejor la localización de las metástasis en el hígado y su relación con los pedículos de portales y las venas suprahepáticas. Todas las intervenciones han sido realizadas por el mismo cirujano (FNF) y clasificadas según la terminología anatómica de Brisbane (23).

### Índice de reseabilidad

Se excluyen los pacientes sometidos a laparotomía exploradora (LE) y RFA sin resección hepática asociada.

### Seguimiento

Tras el alta hospitalaria, los pacientes fueron presentados en sesión clínica conjunta con el Servicio de Oncología y controlados ambulatoriamente según proceso cáncer

colorrectal del servicio andaluz de salud (24). Cualquier tipo de recidiva considerada resecable fue tratada quirúrgicamente.

#### Variables de estudio

Las variables de resultado primarias fueron la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad después de la segunda intervención; para identificar en nuestro estudio los factores pronósticos de supervivencia, se han tenido en cuenta los criterios (scores) de Fong y Basingstoke (25,26) que se han incluido en el estudio univariante y para la morbilidad a 30 días del postoperatorio, la clasificación de Clavien- Dindo (27). La fecha de mortalidad fue obtenida de las historias clínicas o registros civiles.

#### Análisis estadístico

Los resultados se expresaron en forma de frecuencias y porcentajes, para las variables cualitativas, y media y desviación estándar, para las variables cuantitativas. Se analizaron los datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, calculados desde la fecha de la resección hepática hasta el fallecimiento del paciente (para la supervivencia global) o hasta la recurrencia de la enfermedad (para la supervivencia libre de neoplasia). Las curvas de supervivencia fueron calculadas mediante el método de Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia se estimaron mediante la prueba de rangos logarítmicos (Log-Rank Test). Para la comparación de frecuencias se practicó el test de la Chi cuadrado.

### **RESULTADOS**

En este estudio se analizan los resultados de los pacientes con una segunda intervención (n=34) de un total de 61/147 pacientes que presentaban MHCCR después de una primera resección hepática y que reunían criterios de resecabilidad.

El diagrama de flujo de pacientes y procedimientos se puede observar en la figura 1.

#### Características de los pacientes

De los 34 pacientes sometidos a una reintervención, 24 eran hombres (71%), con una edad media de  $63 \pm 10,95$  años ( $64,30 \pm 9,98$  en los hombres y  $60,70 \pm 12,21$  en las



mujeres). El tumor primario se localizó en el recto en 38,2% (n=13/34) y en el colon en el 62% (n=21/34), de los cuales el 52,4% (n=11/21) fue en sigma. Con respecto al CCR primario, el 59% de los pacientes estaban en estadio IV, según clasificación TNM. Según el grado de diferenciación histopatológica, el 24% (n=8/34) eran grado 1, el 71% (n=24/34) grado 2, y el 6% (n=2/43) grado 3; El KRAS estaba mutado en el 50% (n=17). En la Tabla 1, se muestran las características demográficas, clínicas y patológicas de los pacientes.

### Quimioterapia

Tras la primera intervención sobre hígado se sometieron a QT adyuvante el 62.5% (20/34); en su seguimiento y ante la presencia de recidiva hepática, se llevó a cabo quimioterapia neoadyuvante en 29% (n=10/34), con una respuesta parcial del tamaño (> 30%) en el 50% (n=5/10) y estable (<30%) en el 10% (n=1/10) según los criterios recist (27). Tras la segunda intervención fueron sometidos a QT adyuvante en el 47% (n=16/34).

Agentes quimioterápicos utilizados en los 34 pacientes: 5FU en el 93,33% (n=28/34); Oxaliplatino en el 80% (n=24/34); Irinotecan en el 30% (n=9/34); Bevacizumab en el 30% (n=9/34); AntiEGFR en el 6,67% (n=2/34). En combinaciones Folfox o Folfiri acompañado de terapia anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) o anti-VEGF (bevacizumab).

La presentación del CCR con enfermedad metastásica hepática fue sincrónica en un 59% (n=20/34) y metacrónica en el 41% (n=14/34) de los casos. El periodo libre de enfermedad después de la primera intervención sobre MHCCR hasta la recaída fue de 19,2 meses de mediana (rango intercuartil de 3 a 57 meses). En el momento de la recidiva hepática, los pacientes tenían una mediana de 2 lesiones (rango intercuartil 1-3 lesiones) y el tamaño tumoral con una mediana de 3 cm (rango intercuartil de 0,5 a 8,7) cm, el 12% (n=4/34) de los pacientes presentaban metástasis pulmonares que fueron resecaadas después de la resección hepática. La afectación metastásica de otros órganos intraabdominales fue del 12% (n=4/34); 2 peritoneales, 1 en el riñón y 1 en diafragma; todas fueron resecaadas. Un paciente presentó una recidiva a nivel de la anastomosis cólica, que fue extirpada en el mismo tiempo quirúrgico.

### Resecabilidad

Todos los pacientes (n=34) fueron reintervenidos con intención curativa, sin embargo en 7 pacientes no se pudo realizar la resección por la presencia de metástasis múltiples bilaterales de pequeño tamaño en dos pacientes y en 5 pacientes por lesiones de localización dispersa, menores de 3 cm, número no superior a 4 a los que se les aplicó RFA. El índice de resecabilidad es del 79,4% (n=27/34).

### Procedimientos quirúrgicos empleados

En cuanto al procedimiento quirúrgico empleado, además de la laparotomía exploratoria (LE) en el 6% (n=2/34) y radiofrecuencia (RFA) en el 15% (n=5/34), se practicó resección hepática en el 59,4% (n=20/34) y resección más RFA en el 21% (7/27).

### Características intraoperatorias

Las resecciones fueron en un 74% R0 según la clasificación Brisbane (n=20/27), predominando en éstas, las segmentectomías (uno o dos segmentos) y una hepatectomía mayor (más de tres segmentos); en el 26% (7/27)resección R1 por asociar la RFA. En el 59% (16/27) de los casos realizamos maniobra de Pringle intermitente.

Del total de pacientes intervenidos, el 50% (n=17/34) fueron transfundidos; con dos unidades el 65% (n=11/17) y el 35% (n=6/17) con más de dos unidades.

### Resultados postoperatorios

La mortalidad perioperatoria, a treinta días, fue de 0%. La estancia hospitalaria de 8,9 días de media (rango intercuartil de 2-15) con una desviación estándar de 9,2. El 93,8 % no han presentado complicaciones, dos pacientes (6,4%) presentaron una fistula intestinal, debida a la adhesiolisis realizada y otra pequeña fuga biliar, que se resolvieron con tratamiento médico. Estas complicaciones se clasificaron en tipo II (2%) y tipo IIIa (1%), según la clasificación de Clavien-Dindo. En el postoperatorio inmediato, el dolor fue controlado con PCA (Patient-Controlled Analgesia ) a los que se asoció un antiemético de acción central (ondasetron), a las 24h los pacientes iniciaron la ingesta oral. La mediana de seguimiento es de 6 años (rango intercuartil de 1-10 años).

### Recidiva hepática y extrahepática

La tasa de recidiva hepática después de la segunda intervención fue del 44% (n=12/27) y de recidiva extrahepática del 15% (4/27), de éstas el 7 % (n=2/27) se localizaron en pulmón y el resto óseas. Todas fueron tratadas con quimioterapia y de los 12 pacientes con recidiva hepática se rescataron 4 que fueron sometidos a nuevas resecciones hepáticas. Fig. 1.

### Factores predictivos de supervivencia.

Los resultados del análisis univariante de factores pronósticos de supervivencia se presentan en la Tabla 3. Se puede observar que los pacientes con metástasis sincrónicas, número de nódulos (>3), margen (<10mm), número de transfusiones (> 3 CH), enfermedad extrahepática y aumento del CEA, son factores predictivos de mal pronóstico a largo plazo (60 y 120 meses), pero no hay significación estadística.

### Supervivencia y tiempo libre de enfermedad

La supervivencia global 5 y 10 años fue de 48% y la tasa de supervivencia libre de progresión tumoral a los 5 y 10 años fue del 48%, es decir los pacientes que sobrevivieron a cinco años estaban vivos a los diez años (Figura 2).

### Discusión

El hígado es el sitio natural de recidiva tumoral después de una hepatectomía por metástasis de CCR. En tales casos, una nueva hepatectomía se ha asociado con una supervivencia a los 5 años equivalente a la lograda con la primera resección, con un riesgo quirúrgico igualmente bajo (28,29).

Durante los últimos 15 años, ha habido un gran desarrollo en el tratamiento de las MHCCR, incluyendo la enfermedad recurrente, principalmente, en tres campos: la oncología (agentes antineoplásicos nuevos y más eficaces), la radiología intervencionista (embolización portal y radiofrecuencia) y la cirugía (mejores instrumentos y técnicas novedosas). (30,31, 32).

En cuanto a los factores que determinan el éxito de la segunda hepatectomía, una resección mayor en la primera intervención puede estar asociado con un menor éxito en la segunda, por la posibilidad de no poder dejar un remanente hepático funcional o margen de resección adecuado. Se recomienda que en la primera intervención sólo se

realice una resección mayor en caso de que no pueda conseguirse un margen negativo (33,34).

En relación con la cirugía, el factor con mayor valor predictivo es el margen adecuado de resección y es el único sobre el que el cirujano puede actuar. La dificultad a la hora de valorar la indicación, radica en que la presencia de tumor extrahepático, la posibilidad de conseguir un margen libre de tumor y el número real de metástasis sólo se conocen en el curso de la laparotomía (35). Los factores pronósticos sirven como guía para aconsejar e informar al paciente sobre el beneficio que puede obtener de la cirugía, pero no son suficientemente fiables basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección (25,36).

Estudios previos sugirieron la viabilidad de este enfoque (28), pero la realidad es que la rehepatectomía crea una serie de cambios en la técnica, que combina las dificultades asociadas con la cirugía en un hígado potencialmente dañado por la quimioterapia y regeneración, a menudo frágiles y los de las adherencias intraabdominales entre el hígado y estructuras vecinas, incluyendo el diafragma, que están relacionados con la primera la resección (37-41).

En cuanto a la eficacia, con una mediana de seguimiento de 71 (12-120) meses, nuestra serie muestra una tasa de supervivencia global a los 5 y 10 años del 48% y una tasa de supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años del 48%, es decir, 14 de los 34 pacientes reintervenidos están vivos a los 10 años; estos resultados son similares a los publicados en las series con un número similar de pacientes y en la misma unidad temporal (42).

La recidiva hepática es del 44% (n=12/27) con intervalo de tiempo libre de 20 meses de media; en otro estudio con características similares (43), un 36,9% presentaron una recidiva hepática, de los que el 70% ocurrió a los 12 meses y alcanzó el 95% a los 2 años. Lesiones recurrentes fueron identificadas en el hígado (12), en pulmón (2) y óseas (2). Dos pacientes tuvieron recurrencias simultáneas en el hígado y el pulmón.

En cuanto a la morbilidad, en el 9% de los casos hubo complicaciones y el tratamiento de las mismas fue médico en el 100% de los casos. Otros estudios han mostrado resultados con tasas de morbilidad superiores, con una mediana de 21% (0-42) (42). La estancia media hospitalaria en nuestro estudio fue de 8,9 días ligeramente inferior a las cifras obtenidas en los estudios publicados que son similares entre 7 y 11 días (36).

En cuanto a la mortalidad a 30 días fue del 0%, a pesar de que el 63,3% de los pacientes son ASA III (*American Society of Anesthesiologists*), y el 27% mayores de 70 años. Las tasas de mortalidad en las series publicadas oscilan entre el 0 y 3% (42).

En cuanto las resecciones hepáticas, en términos generales, la mayoría de los autores recomiendan el uso de la resección anatómica en contraposición a la resección limitada o tumorectomía). Desde un punto de vista práctico, parece razonable utilizar las segmentectomías como la técnica de elección, siempre que sea factible, ya que cumplen con los criterios de radicalidad oncológica, preservar parénquima y tienen menores tasas de morbi-mortalidad que las hepatectomías mayores (37,38). La resección ampliada no garantiza mejores resultados y aumenta el riesgo de morbi-mortalidad considerablemente; lo que es más importante es lograr un margen de resección adecuado (38,39).

EL 96% de nuestras resecciones fueron anatómicas, con segmentectomías ( $n = 26/27$ ) siendo el tipo que más a menudo se realiza. Nuestro índice de resecabilidad es de 79,4% ( $n=27/34$ ), aunque en siete pacientes se asoció la RFA en una lesión contralateral a la resección.

En el análisis univariado, los predictores de resultado, el tamaño ( $> 5\text{cm}$ ), número de transfusiones ( $>3$ ), el número de metástasis ( $>3$ ), la presencia de enfermedad extrahepática y márgenes quirúrgicos ( $<10\text{mm}$ ) se asociaron con una peor supervivencia global. (Tabla 2).

No hay variables estadísticamente significativas en esta serie, posiblemente debido al tamaño de la muestra, aunque en nuestra serie global de 147 pacientes, el número de metástasis  $> 3$ , tamaño y la presencia de enfermedad extrahepática fueron significativas (36).

A pesar de los buenos resultados de supervivencia a cinco años (48%), se observó una alta tasa de recurrencia después de una rehepatectomía del 44%. La discrepancia relativa entre la alta tasa de supervivencia global y riesgo significativo para su posterior recurrencia puede explicarse por el hecho de que en un 37,5% de los pacientes que desarrollaron la recurrencia después de una hepatectomía de repetición fueron tratados con cirugía más RFA o margen de resección fue inferior a 10 mm. Entre los factores

pronósticos relacionados con la segunda hepatectomía, únicamente los márgenes quirúrgicos negativos (>10mm) se asociaron con un menor riesgo de recurrencia adicional y una supervivencia global a 5 años del 72%. Hasta la fecha y en ausencia de otras variables importantes, la capacidad de lograr márgenes negativos es probablemente el principal factor que debe ser tenido en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes para una nueva resección; los resultados oncológicos de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos en la re-resección son inferiores al 25%. Tabla 2.

Por otra parte, al igual que el hígado es el sitio más común de recidiva después de la primera resección lo es también después de segunda (12/27). El presente hallazgo refuerza la dificultad de erradicar completamente la enfermedad usando una combinación de cirugía y quimioterapia sistémica. En nuestra serie hemos utilizado esquemas de tratamiento quimioterápico en el que hemos asociado anticuerpos monoclonales, sin embargo, no tenemos evidencia de que estos agentes reducen las tasas de recurrencia en comparación con la quimioterapia, sin agentes, utilizada en el estadio III CCR (44). Lo más probable es que estos pacientes con tasas elevadas de supervivencia global y libres de progresión tumoral, se hayan beneficiado de una combinación de un abordaje quirúrgico agresivo y una biología tumoral relativamente favorable. Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes de cinco años sufren una muerte relacionada con el cáncer, mientras que los que sobreviven 10 años parecen estar curados (45).

La principal debilidad de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra lo que ha limitado la posibilidad de alcanzar significación estadística. Dado que el análisis es de una unidad temporal de 10 años y ha habido cambios tanto en el diagnóstico por la imagen, nuevos agentes quimioterápicos y en las técnicas quirúrgicas como la biparticipación hepática, es posible que algunos de nuestros pacientes se hubiesen podido beneficiar de esta mejora en el tratamiento de las MHCCR. Sin embargo, el hecho de que todos los pacientes hayan sido valorados por el mismo equipo multidisciplinar e intervenidos por el mismo cirujano reduciría el sesgo derivado de la variabilidad de tratamiento en estos pacientes.

En conclusión, estos datos refuerzan la utilidad de una hepatectomía repetición para MHCCR recurrente, como un tratamiento seguro asociado con una excelente

supervivencia a largo plazo, similares a los publicados tras resecciones hepáticas primarias.

### **Bibliografía**

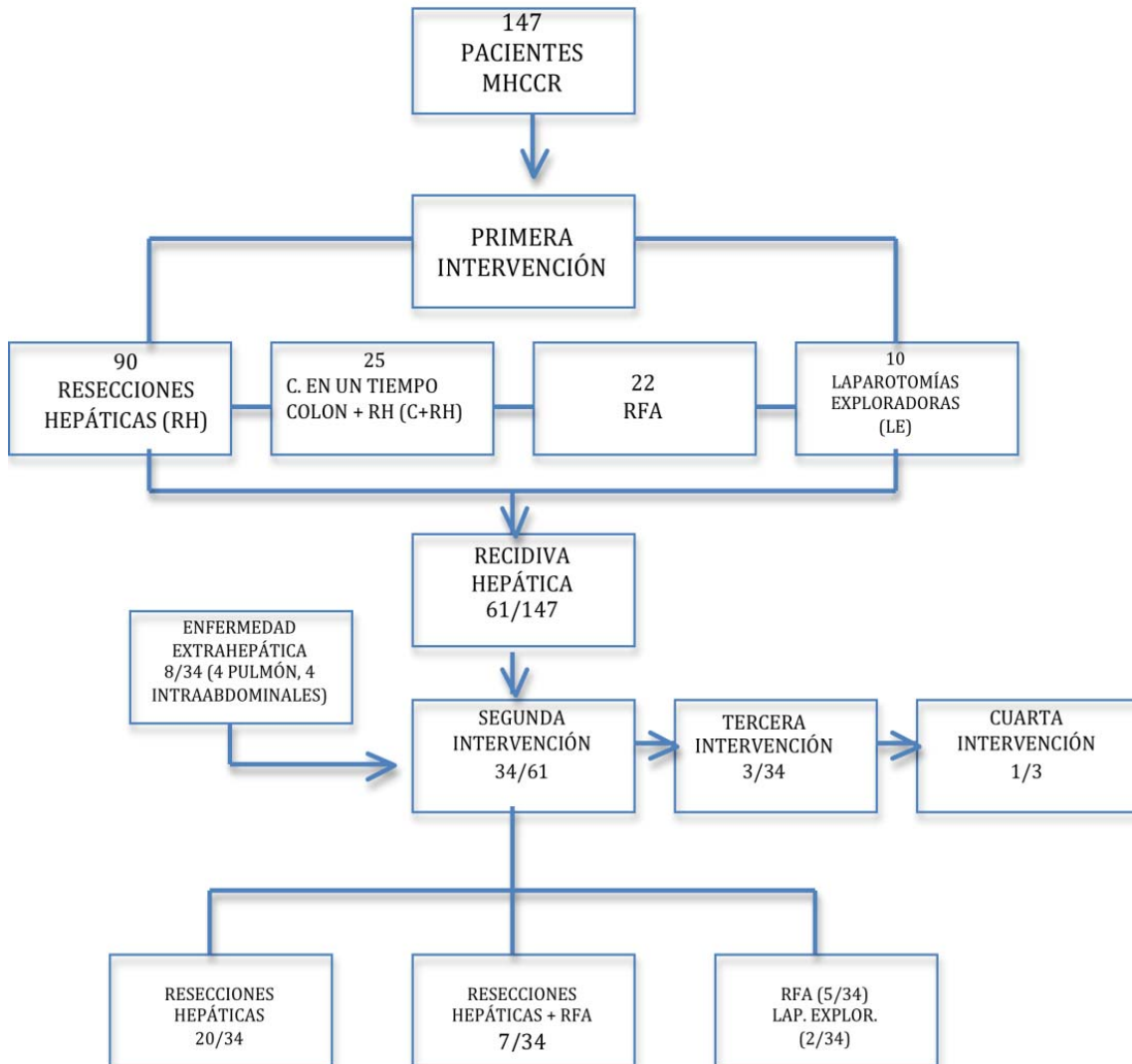
1. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Accessed 7-7-2014.
2. Spanish Statistical Office. Hospital Morbidity Survey. Available at: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15%2Fp414&file=inebase&L=1>. Accessed 7-7-2014.
3. World Health Organization. World health statistics 2008. Available at: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf). Accessed 7-7-2014.
4. Nordlinger B, Van CE, Gruenberger T, et al. Combination of Surgery and Chemotherapy and the Role of Targeted Agents in the Treatment of Patients With Colorectal Liver Metastases: Recommendations From an Expert Panel. *Ann Oncol* 2009. 20(6): 985-92.
5. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2006. 244(2): 254-9.
6. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, et al. A Population-Based Study of the Incidence, Management and Prognosis of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. *Br J Surg* 2006. 93(4): 465-74. Mayo SC,
7. Heckman JE, Shore AD, Nathan H, et al. Shifting Trends in Liver-Directed Management of Patients With Colorectal Liver Metastasis: a Population-Based Analysis. *Surgery* 2011. 150(2): 204-16.
8. Andres A, Toso C, Adam R, et al. A Survival Analysis of the Liver-First Reversed Management of Advanced Simultaneous Colorectal Liver Metastases: a LiverMetSurvey-Based Study. *Ann Surg* 2012. 256(5): 772-8.
9. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, et al. Detailed Pathologic Characteristics of the Primary Colorectal Tumor Independently Predict Outcome After Hepatectomy for Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013. 20(1): 148-54.
10. Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome Following Hepatic Resection of Metastatic Renal Tumors: the Paul Brousse Hospital Experience. *HPB (Oxford)* 2006. 8(2): 100-5.
11. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009. 27(22): 3677-83.
12. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *J Clin Oncol* 2007. 25(29): 4575-80.
13. House MG, Ito H, Gonen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Trends in Outcomes for 1,600 Patients During Two Decades at a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2010. 210(5): 744-5.

14. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival After Liver Resection in Metastatic Colorectal Cancer: Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *Clin Epidemiol* 2012. 4: 283-301.
15. Weiss MJ, D'Angelica MI. Patient Selection for Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *J Gastrointest Oncol* 2012. 3(1): 3-10.
16. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for Hepatic Resection of Colorectal Liver Metastases: Expert Consensus Statement. *HPB (Oxford)* 2013. 15(2): 91-103.
17. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *Oncologist* 2008. 13(1): 51-64.
18. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440-48.
19. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1096-03.
20. Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976–82.
21. Qing-Yang F, Ye W, Jing-Wen C et al. Anti-EGFR and anti-VEGF agents: Important targeted therapies of colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 4263–75.
22. Reid B. Adams, Thomas A, et al: Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: expert consensus statement. *HPB (Oxford)*. Feb 2013; 15: 91-103
23. Strasberg SM. Nomenclature of Hepatic Anatomy and Resections: a Review of the Brisbane 2000 System. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2005; 12:351-5.
24. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision-making. *Ann of Oncology* 2012; 23: 2479–16.
25. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, 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: 1254-62.
26. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999; 230: 309-18.
27. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications: Five-Year Experience. *Ann Surg* 2009; 250: 187-96.
28. EA Eisenhauer, P Therasse, J Bogaerts, et al. [New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline \(version 1.1\)](#). *European journal of cancer* 45 (2009) 228 –247.
29. Adam R, Bismuth H, Castaing D, Waechter F, Navarro F, et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery* 1997; 225: 51-62.
30. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 2012; 23: 2479–16.



31. Adam, R; Hoti, E; Breddt, LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico. *Cir Esp* 2011; 89: 10-9.
32. Adam R, Levi F, Navarro F et al. Combined treatment of irresectable liver metastases of colorectal cancer by chemotherapy and subsequent hepatic resection. *Br J Surg* 1992; 79: S79 (abstract).
33. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-99.
34. Nishio H, Hamady ZZR, Malik HZ, et al. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33:729-734.
35. Luo LX, Yu ZY, Huang JW, Wu H. Selecting patients for a second hepatectomy for colorectal metastases: An systemic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2014;40:1036-48.
36. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer* 2006; 94: 982-99.
37. Navarro-Freire, F; Navarro-Sánchez, P; García-Agua, N; et al. Effectiveness of surgery in liver metastasis from colorectal cancer: experience and results of a continuous improvement process. *Clinical and Translational Oncology*. 2015; ISSN 1699-048X *Clin Transl Oncol* DOI 10.1007/s12094-015-1277-z.
38. Kanazawa A, Shiozawa M, Inagaki D, *et al.* Risk factors for intrahepatic recurrence after curative surgical treatment of colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology* 2010; 57:1183–86.
39. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238:871–83.
40. Belghiti J, Guevara OA, Noun R, et al. Liver hanging maneuver: a safe approach to right hepatectomy without liver mobilization. *J Am Coll Surg* 2001; 193:109–11.
41. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2007; 94:274–86.
42. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, *et al.* Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg* 2008.
43. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaux P. Repeat hepatectomy for Liver metastases from colorrectal primary cancer: A review of the literature. *J Visc Surg* 2012; 149:97-99.
44. Langenhoff BS, Krabbe PF, Ruers TJ. Efficacy of Follow-Up After Surgical Treatment of Colorectal Liver Metastases. *Eur J Surg Oncol* 2009. 35(2): 180-6.
45. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, *et al.* (2009) Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 27:3385–3390.
46. Adam R, De Gramont A, Figueras J, et al. The oncosurgery approach to managing liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. *Oncologist* 2012; 17: 1225-39.

FIGURA 1: DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES Y PROCEDIMIENTOS



Figura'2:'Supervivencia'global

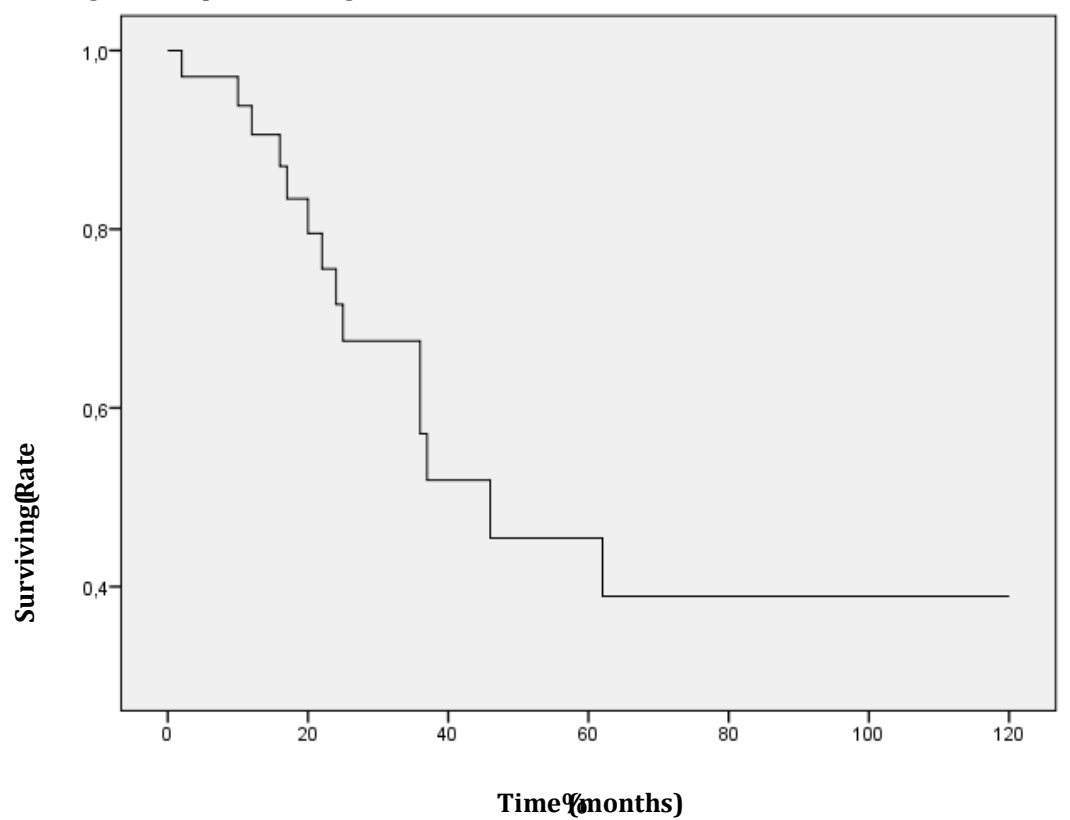


Tabla 1: Características demográficas y clínicas

	Pacientes (n=34)	
	n	%
Sexo		
Hombre	24	71
Mujer	10	29
Edad		
Media	62.99±10.9 (28-85)	
≥ 70 años	9	
Metástasis		
Sincrónicas	20	59
Metacrónicas	14	41
Número de nódulos		
≤ 3	28	82
≥ 3	6	18
Tamaño (mm)		
≤ 30	25	74
≥ 30	9	26
Localización tumor primitivo		
Colon	21	71
Recto	13	38
Estadio tumor primitivo		
Estadio IV	20	59
Estadio III <sub>B</sub>	9	26
Estadio II <sub>A</sub>	5	15
Grado		
Grado I	8	24
Grado II	24	71
Grado III	2	6
KRAS		
Mutado	17	50
No mutado	17	50
Quimioterapia		
Neoadyuvante	10	29
Adyuvante	16	47
Enfermedad Extrahepática		
Pulmón	4	12
Otras	4	12

\*Se han excluido los pacientes con LE (Laparotomía Exploradora).

Tabla 2. Factores pronósticos de mortalidad. Análisis univariante

Parámetros (meses)	Casos (n=34)		Supervivencia actuarial					Test de rangos Logarítmicos
	N	%	12	24	36	60	120	
Hombre	24	71	87	72	58	46	31	P<0.898
Mujer	10	29	100	75	63	50	50	
<=3 nódulos	28	82	96	74	62	44	44	P<0.672
> 3 nódulos	6	18	67	67	50	33	33	
Sincrónica	20	59	100	71	51	51	0	P<0.757
Metacrónica	14	41	88	73	62	46	46	
Tamaño <5	25	74	96	76	63	42	42	P<0.661
Tamaño >5	9	26	87	71	47	0	0	
Enfermedad extrahepática SÍ	10	29	80	70	59	46	31	P<0.741
Enfermedad extrahepática NO	24	71	96	74	58	48	48	
Transfusiones NO	17	50	88	80	63	54	42	P<0.859
Transfusiones <=3 CH	11	32	91	61	45	45	45	
Transfusiones > 3 CH	6	18	100	78	78	0	0	
Margen de resección <10mm	16	47	87	74	52	34	25	P<0.235
Margen de resección >=10mm	18	53	94	72	72	72	72	
CEA<5	14	41	100	76	66	51	51	P<0.453
CEA>5	20	59	84	71	54	45	33	
RFA	5	15	100	100	78	78	39	P<0.698
R. Hepática	20	59	95	67	54	54	54	
R. hepática+ RFA	7	20	100	86	71	43	43	
Global*	34	100	91	73	59	47	40	

\*Se han excluido 2 pacientes con LE

**Descripción de las figuras:**

Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes y procedimientos: 147 pacientes; Recidivan 61/147 y se reintervienen 34/61.

Figura 2: Supervivencia global de la serie a cinco y diez años: 48%. Tasa de supervivencia libre de progresión tumoral del 48%

## Artículo relacionado:

Rev Chil Cir. Vol 67 - Nº 2, Abril 2015; pág. 158-166

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

**METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL SINCRÓNICAS: ¿INTERVENCIÓN SIMULTÁNEA O SECUENCIAL?\***Drs. Beatriz Pérez-Cabrera<sup>1</sup>, Antonio Palomeque-Jiménez<sup>1</sup>, Patricia Navarro-Sánchez<sup>2</sup>, Amanda Rocío González-Ramírez<sup>3</sup>, Francisco Navarro-Freire<sup>1</sup><sup>1</sup> Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática.<sup>2</sup> Servicio de Radiodiagnóstico.<sup>3</sup> Fundación Pública andaluza para la investigación biosanitaria de Andalucía oriental (FIBAO).  
Hospital Universitario San Cecilio.  
Granada, España.**Abstract****Simultaneous or sequential treatment of liver metastases of colon cancer? Experience in 76 patients**

**Background:** Synchronous liver metastases of colon cancer can be managed with sequential or simultaneous surgical management of the primary tumor and the metastases. **Aim:** To compare the evolution of patients whose liver metastases were treated sequentially or simultaneously. **Material and Methods:** Retrospective analysis of 76 patients aged  $63 \pm 11$  years (67% males). In 25, metastases were managed simultaneously and in 51 there were treated sequentially after a period of chemotherapy. All interventions were performed by the same surgeon. **Results:** Patients treated sequentially had a higher number of metastases and more lymph nodes involved than their counterparts treated simultaneously. The overall resectability index was 78%. Eighteen major and 28 minor hepatic resections were carried out. Significantly more major resections were carried out in the sequential treatment group. Mean hospital stay was 11 days and 20% of patients had complications, with no differences between groups. Survival at one, three and five years was 75, 45 and 36% in the simultaneous treatment and 76, 49 and 29% in the sequential treatment group (with no significant differences between groups). **Conclusions:** In this group of patients no differences in complications or survival were observed when liver metastases were treated simultaneously or sequentially. However groups were not homogeneous.

**Key words:** Liver metastases, colon cancer, surgical treatment.

**Resumen**

**Introducción:** Existen distintas estrategias para el tratamiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal sincrónicas (MHCRS): cirugía secuencial, según respuesta a quimioterapia, intervención simultánea.

\*Recibido el 11 de junio de 2014 y aceptado para publicación el 14 de julio de 2014.

Los autores no refieren conflictos de interés.

Correspondencia: Dra. Beatriz Pérez-Cabrera  
bperezcabrera@ugr.es

nea del tumor y las metástasis o cirugía hepática previa al tumor primario; el uso de una u otra estrategia es aún controvertido. **Objetivo:** Comparar la morbimortalidad y supervivencia en dos grupos de pacientes con MHCRS intervenidos de forma simultánea versus secuencial. **Pacientes y Métodos:** Definimos las MHCRS como aquellas que se diagnostican antes o durante la intervención del tumor primario. Se comparan dos grupos de pacientes con MHCRS, 25 sometidos a intervención simultánea (grupo 1) y 51 tras quimioterapia (intervención secuencial: grupo 2). La cirugía hepática la realizó el mismo cirujano. Revisamos datos del paciente, del tumor primario, intervención quirúrgica, transfusión perioperatoria, morbimortalidad y supervivencia. **Resultados:** 76 pacientes, con edad media de  $62,79 \pm 11,3$  años. El número de metástasis y la invasión ganglionar del tumor primario fueron mayores en el grupo 2 de forma estadísticamente significativa. Índice de reseabilidad: 77,6%: 18 resecciones hepáticas mayores y 28 menores, con diferencias significativas entre ambos grupos ( $p = 0,05$ ). La estancia media (10,89 días), Índice de morbilidad (19,7%) y supervivencia actuarial a 1,3 y 5 años fueron similares (75%, 45% y 36% en el grupo 1 y de 76%, 49% y 29% en el grupo 2). Mortalidad: 1,6%. **Conclusiones:** Las MHCRS pueden ser intervenidas de forma simultánea al tumor primario en pacientes seleccionados siempre que el equipo sea especializado. La morbimortalidad y la supervivencia son similares tanto en la intervención simultánea como en la secuencial.

**Palabras clave:** Metástasis hepáticas sincrónicas, cáncer colorrectal, hepatectomía.

## Introducción

Las metástasis hepáticas (MH) ocurren entre un 5 y un 40% de los pacientes con carcinoma colorrectal; un 15-25% se presentarán de forma sincrónica (MHCRS) y un 25-40% serán metacrónicas<sup>1</sup>. La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo y, en el caso de las metástasis sincrónicas, se debate si se deben resear simultáneamente, antes o después del tumor primario; hasta ahora, la resección por etapas o secuencial (primario-quimioterapia-metástasis), ha sido el *gold estándar* para las MHCRS entendiéndose que la cirugía simultánea presentaba altas tasas de morbimortalidad. Actualmente aumentan los grupos que optan por una cirugía simultánea del primario y de las metástasis si se cumplen algunas condiciones: que no haya enfermedad extrahepática; que las metástasis puedan ser reseadas por el mismo abordaje que el tumor primario; que se pueda hacer una resección R0 dejando un volumen aceptable de hígado sano; que el cirujano sea experto y que el paciente no presente comorbilidad importante<sup>2,3</sup>. Existen publicaciones en las que la morbimortalidad es mayor en la cirugía simultánea<sup>4,5</sup>, en tanto que otras obtienen resultados similares con ambas estrategias<sup>5-7</sup>. El objetivo de este trabajo es evaluar la morbimortalidad y supervivencia de los pacientes con MHCRS intervenidos de forma simultánea con el tumor primario y aquellos que fueron intervenidos de forma secuencial, previa quimioterapia.

## Pacientes y Métodos

Definimos las MHCRS en este estudio, como aquellas diagnosticadas antes o durante la resección del tumor primario. Todos los pacientes han sido

evaluados por un equipo multidisciplinario en el que se sigue un protocolo para el tratamiento de las MH, que ha cambiado a lo largo de los años: hasta 2005, las MH se trataban después de haber reseado el tumor primario y recibido quimioterapia. Posteriormente, se consideró la intervención simultánea siempre que el número de metástasis fuera  $\leq 3$  y de localización abordable por la misma incisión para ambos procedimientos.

Hemos realizado un estudio retrospectivo comparativo entre dos grupos de pacientes con MHCRS, intervenidos en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, desde marzo de 2003 a junio de 2013. El grupo 1 incluye a los pacientes intervenidos de MH simultáneamente con el tumor primario ( $n = 25$ ) y el grupo 2 a los intervenidos de forma secuencial, tras resección del primario y quimioterapia ( $n = 51$ ). En este último grupo, hay 35 pacientes con un número de metástasis  $\leq 3$ , que no se han intervenido de forma simultánea por venir de otros hospitales con el primario reseado, o ser anteriores al 2005. También hemos comparado la supervivencia de este sub-grupo (al que hemos denominado a efectos prácticos grupo 3) con el grupo 1.

La información se ha recogido de una base de datos diseñada en 2000 en la que se incluyeron todos los datos de forma prospectiva. Hemos revisado datos epidemiológicos, localización del tumor primario, tamaño y número de metástasis, marcadores tumorales, intervención quirúrgica, transfusión intraoperatoria, morbimortalidad, estancia hospitalaria y estado actual de los pacientes.

El diagnóstico por imagen de las metástasis se realizó con ecografía y tomografía axial computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes dudosos o con sospecha de recurrencia.



B. PÉREZ-CABRERA y cols.

Los pacientes del grupo 2 fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante después de reseca el tumor primario.

La intervención hepática la realizó el mismo cirujano en todos los grupos. La incisión en las intervenciones secuenciales ha sido siempre subcostal en tanto que en las sincrónicas ha variado dependiendo de la localización del tumor primario. Denominamos resección mayor si se han resecado más de 3 segmentos hepáticos<sup>8</sup>. Las complicaciones postoperatorias se han descrito siguiendo los criterios de Clavien-Dindo<sup>9</sup>.

El análisis se realizó con el programa IBM-SPSS Versión 21, aplicándose pruebas estadísticas paramétricas ( $\chi^2$  y T de Student) y no paramétricas (Mann-Whitney y Kruskal-Wallis), dependiendo del tamaño muestral y del tipo de variable. El análisis de supervivencia fue estimado usando el método de Kaplan-Meier, la significación estadística entre los tiempos de supervivencia se determinó con el test de Log-Rank. Se ha considerado significativo un valor de  $p \leq 0,05$ .

## Resultados

Los resultados de nuestro estudio se exponen en la Tabla 1.

### *Pacientes y características del tumor primario*

En los últimos 10 años se han realizado en nuestro centro 225 intervenciones sobre metástasis hepáticas y de ellas se han extraído los 76 pacientes con MHCRS objeto del estudio, 25 intervenidos simultáneamente (32,8%) y 51 de forma secuencial (67,2%). La edad media global fue de 62,8 años  $\pm$  11,3; el 67% fueron hombres. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la edad, sexo, riesgo anestésico (ASA), localización o tamaño del tumor primario, ni valor del antígeno carcinoembrionario (CEA). Sin embargo, sí encontramos diferencias en la invasión nodal que fue significativamente mayor en el grupo 2 ( $p = 0,02$ ).

### *Metástasis y tratamiento quirúrgico*

El número de metástasis osciló entre 1 y 10, siendo mayor de forma significativa ( $p = 0,05$ ) en el grupo 2.

El índice de reseabilidad global fue de 77,6%. Se realizaron 18 resecciones hepáticas (RH) mayores y 28 menores, siendo las resecciones mayores más frecuentes en el grupo de cirugía secuencial con una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,05$ ); en 13 pacientes se combinó RH y radiofrecuencia (RF) y en otros 13 se realizó una ablación

con RF sola o combinada con embolización portal (3 casos). Todos los pacientes con resección hepática (mayor o menor) tienen margen quirúrgico negativo en el estudio histológico.

En 4 pacientes sólo se realizó exploración hepática sin ningún otro gesto, por metástasis múltiples y afectación extrahepática no sospechada. Tres pacientes fueron sometidos a una segunda resección hepática, 2 a una tercera y 1 a una cuarta. Se transfundieron 10 pacientes del grupo 1 y 25 del grupo 2.

### *Morbimortalidad*

Se complicaron 15 pacientes, 7 del grupo 1, destacando una colección en Douglas por fallo de la anastomosis colorectal que precisó reintervención y 8 en el grupo 2, entre las que hubo una colección subhepática drenada por punción radioguiada. El resto de las complicaciones fueron 2 infecciones de herida, 2 flebitis de la vía central, un cuadro de demencia, 5 cuadros de anemia que precisaron transfusión, una fístula colónica, un derrame pleural y una disfunción cardiorespiratoria y renal (Tabla 2).

Un paciente del grupo 1 de 83 años, al que se realizó hemicolectomía derecha y segmentectomía IVb, falleció por insuficiencia cardíaca congestiva (1,3%).

### *Supervivencia*

La mediana de supervivencia para el grupo 1 fue de 40,66 meses (rango 0-97) y para el grupo 2 de 34,05 meses (rango 1-154). La supervivencia actuarial a uno, tres y cinco años es de 75%, 45% y 36% en el grupo 1 y de 76%, 49% y 29% en el grupo 2, sin diferencias entre ambos grupos. El tiempo medio libre de enfermedad fue de 10,18  $\pm$  1,4 meses.

Las curvas de supervivencia quedan reflejadas en la Figura 1 (curva de supervivencia de toda la serie), Figura 2 (curvas de supervivencia de los grupos 1 y 2) y Figura 3, en la que hemos representado la supervivencia del grupo 1 frente al grupo 3 (pacientes del grupo 2 con número de MH  $\leq 3$ ) y, como se observa, son prácticamente superponibles. Los 4 pacientes a los que sólo les realizamos una laparotomía exploradora, no fueron incluidos en el análisis de supervivencia entendiendo que, realmente, no se había realizado ningún gesto quirúrgico sobre las MH, pero sí en el resto de parámetros descriptivos por entender que la laparotomía exploradora ya es en sí misma una intervención que puede conllevar morbi-mortalidad.

## Discusión

El concepto de metástasis sincrónica es diferente según autores; algunos, las definen como aquellas que se diagnostican junto al tumor primario<sup>2,10,11</sup>

METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL SINCRÓNICAS: ¿INTERVENCIÓN SIMULTÁNEA O ...

Tabla 1. Resultados en los grupos 1 y 2 y diferencias estadísticas

	Grupo 1 (n = 25)	Grupo 2 (n = 51)	Significación estadística (p < 0,05)
Edad media	65,4	61,4	Ns
<b>ASA</b>			NS
1	1	1	
2	7	21	
3	17	29	
<b>Sexo</b>			NS
Hombre	18	33	
Mujer	7	18	
<b>Localización primario</b>			NS
Colon derecho	6	9	
Colon izquierdo	5	17	
Recto	8	13	
Colon transverso	6	8	
No consta (otro centro)	0	4	
<b>Tamaño primario</b>			NS
T1/T2	2	7	
T3/T4	23	40	
<b>Invasión nodal</b>			p = 0,02
N-	13	10	
N+	12	37	
<b>Número MTT (media)</b>	2	2,99	p = 0,05
Tamaño medio MTT	37,8 mm	27 mm	NS
<b>CEA (valor medio)</b>	23,6	21,6	NS
<b>Pacientes transfundidos</b>	10	25	NS
<b>Intervención</b>			p = 0,05
RH mayor vs RH menor	3 vs 16	15 vs 12	
RH+RF	3	10	NS
RF/OTROS	3	10	NS
LE	0	4	-
<b>Morbilidad (19,7%)</b>	7 (28%)	8 (15,6%)	NS
<b>Mortalidad (1,3%)</b>	1 (4%)	0	-
<b>Estancia hospitalaria</b>	13,8d (8-32)	11d (4-19)	NS
<b>Supervivencia</b>			NS
1 Año	75%	76%	
3 Años	45%	49%	
5 Años	36%	29%	
<b>Mediana supervivencia</b>	40,66 m	34,05 m	NS

NS: Sin significación estadística. MTT: Metástasis. RH: Resección hepática. RF: Radiofrecuencia. LE: Laparotomía exploradora.

Tabla 2. Complicaciones según clasificación de Dindo y Clavien

	Tipo I	Tipo II	Tipo IIIa	Tipo IIIb	Tipo IV	Total
<b>Grupo 1</b>	2	4	0	1	0	7
<b>Grupo 2</b>	0	6	1	0	1	8

B. PÉREZ-CABRERA y cols.

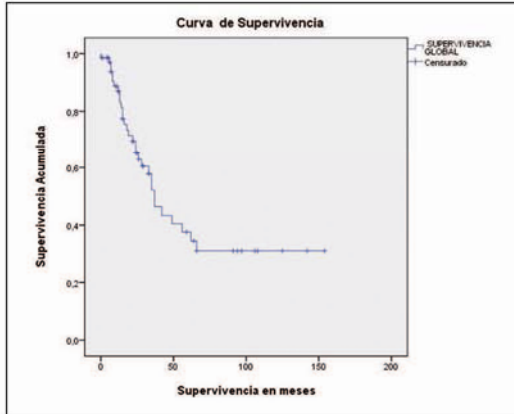


Figura 1. Curva de supervivencia global.

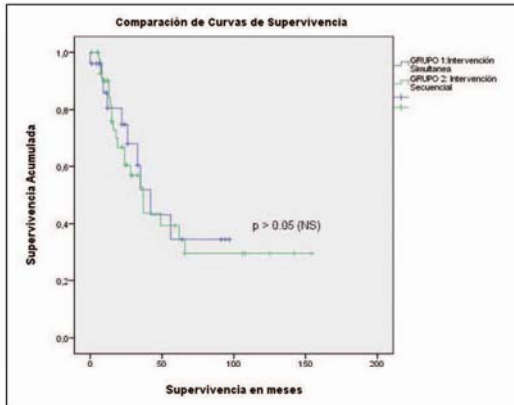


Figura 2. Supervivencia comparada grupos 1 y 2.

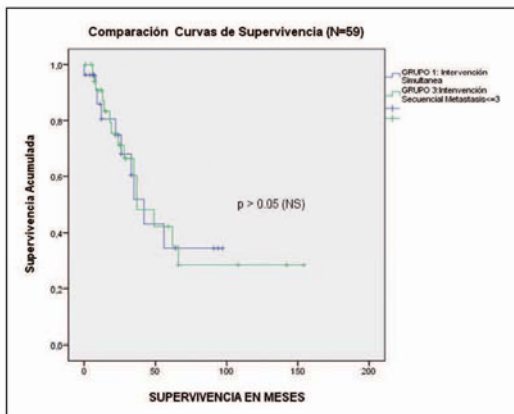


Figura 3. Supervivencia comparada grupos 1 y 3 (aquellos del grupo 2 con un número de metástasis  $\leq 3$ ;  $n = 35$ ).

en tanto que otros incluyen las que aparecen hasta 12 meses después, entendiéndose que pasaron desapercibidas en el diagnóstico del tumor primario<sup>12</sup>. Nosotros las hemos definido como aquellas diagnosticadas antes o durante la intervención del primario, para poder comparar dos grupos más homogéneos como opinan otros autores<sup>11</sup>.

Existen varias estrategias para el tratamiento de las MHCRS: Clásicamente, se ha defendido la cirugía secuencial con resección del primario, quimioterapia y cirugía de las metástasis en pacientes con buena respuesta, ya que, aquellos sin respuesta a quimioterapia, tenían un mal pronóstico con o sin cirugía<sup>13-15</sup>. Actualmente se está cuestionando esa estrategia en favor de una cirugía simultánea que ofrece un solo ingreso con menor coste global, el paciente va menos inmunodeprimido y con menor toxicidad hepática a la cirugía y hay menos posibilidad de diseminación tumoral<sup>5,7,12,16,17</sup>. Además, las posibles complicaciones tras la resección colorrectal podrían contribuir a retrasar el inicio de la quimioterapia y, por tanto, del abordaje de las MH en el caso de la cirugía secuencial<sup>5</sup>. La morbilidad era otro argumento a favor de la cirugía secuencial pero cada vez existen más publicaciones con similar morbilidad entre ambos procedimientos<sup>5,6,7,17,18</sup>.

Un tercer enfoque es el de "liver first" que consiste en QT seguida de resección hepática y, después de 8 semanas, cirugía del tumor primario; la desventaja principal es que en este período, el primario puede complicarse o progresar<sup>19,20</sup>. En el cáncer de recto, la neoadyuvancia en casos de T3, T4 y/o N+ es un índice de calidad en su manejo porque proporciona más resecciones R0, aumenta las tasas de conservación esfintérica y controla los síntomas pelvianos<sup>18</sup>. Sin embargo, en los casos T1, T2 y N0 donde no hay indicación de RQT neoadyuvante, la situación es la misma que para los de colon.

Ante todas estas estrategias, se ha intentado aclarar qué actitud es la mejor. Existen varios trabajos de revisiones<sup>17,21,23,24</sup> y en todas ellas los autores encuentran los mismos problemas: 1) La definición de MHCRS no es la misma para todos los autores; 2) Son trabajos retrospectivos; 3) No siempre se comparan grupos con MHCRS y estrategias diferentes sino que son series de resultados con una u otra estrategia y 4) En general, los candidatos a cirugía simultánea son mejores que los de cirugía secuencial. Con estos datos, la mayoría coinciden en que la cirugía simultánea se puede realizar con los mismos resultados sólo en casos seleccionados, pero, en pacientes con peor *status* preoperatorio o candidatos a resecciones hepáticas mayores, la cirugía secuencial sería la indicada, con menor morbimortalidad y ahorrando posiblemente alguna intervención hepática innecesaria<sup>15,17,23,24</sup>.

Entonces, para hacer una buena selección de los candidatos a una u otra estrategia, hay que responder a una serie de preguntas: ¿hay cirujanos expertos en ambas cirugías? ¿hay disponibilidad logística? ¿hay riesgo de complicaciones del tumor primario? ¿el paciente tiene comorbilidades que pueden agravarse con una cirugía más agresiva? ¿la localización del primario permite una cirugía simultánea? ¿hay extensión extrahepática? ¿se puede realizar una cirugía R0 del primario y de las MTT? ¿queda suficiente parénquima hepático sano después de la resección? En el caso del Ca de recto bajo: ¿qué esquema terapéutico en función de la extensión del primario y de las MH es el más idóneo?

Todas estas preguntas son de una gran complejidad y engloban problemas del paciente, del tumor primario, de las metástasis, del equipo quirúrgico, de la logística del centro hospitalario, etc. Deben ser contestadas y elegir la mejor estrategia de forma multidisciplinar e individualizando cada caso, siempre teniendo en cuenta que se debe intentar la resección R0 tanto en el primario como en las metástasis<sup>3</sup>.

En nuestro Centro todos los pacientes son tratados después de consensuar la estrategia en el comité oncoquirúrgico y esta cambió a partir de 2005, año en el que iniciamos la cirugía simultánea. El grupo de intervenciones secuenciales es mayor porque incluye pacientes intervenidos antes de esta fecha y aquellos procedentes de otros hospitales, con el primario ya resecaado.

Los dos grupos son homogéneos en cuanto a edad, sexo, localización y riesgo anestésico (ASA) y similares a los de otras series<sup>12,20,22</sup>. El número de MH fue mayor en el grupo 2, algo esperable, ya que la cirugía simultánea la realizamos sólo en casos de 3 o menos metástasis hepáticas tal y como recomiendan la mayoría de los autores<sup>12,21,23,24</sup>. Por el mismo motivo el índice de reseccabilidad fue mayor en el grupo 1 así como el porcentaje de resecciones hepáticas aunque sin significación estadística. Sin embargo, el número de resecciones mayores entre ambos grupos fue significativamente mayor en el grupo de cirugía secuencial. No siempre pudimos realizar cirugía con intención curativa; a pesar de que todos los pacientes tenían un estudio de extensión preoperatoria, encontramos discrepancias con los hallazgos intraoperatorios en 17 pacientes (22,6%) lo que derivó en 13 casos de ablación por RF (en tres casos acompañada de embolización portal para una cirugía posterior) y 4 laparotomías exploradoras. Esto no es infrecuente y a pesar de la mejora de los medios diagnósticos, Elias et al., refieren en su revisión un 30% de laparotomías exploradoras, por encontrar hallazgos no esperados con las pruebas de imagen preoperatorias<sup>25</sup>. En pre-

B. PÉREZ-CABRERA y cols.

sencia de enfermedad extrahepática, aún cuando no es una contraindicación absoluta de resección de las metástasis (si se pueden resecar también las otras), los resultados son peores<sup>26</sup>, por lo que nosotros en esos casos, preferimos realizar radiofrecuencia y quimioterapia posterior. No tenemos experiencia en otras estrategias como el *liver first*.

El Índice de resecabilidad global fue de 77,6%, menor que en otras series de nuestro entorno y tal vez por eso, unido a que las intervenciones hepáticas fueron realizadas por el mismo cirujano, la morbilidad global es menor y no hemos tenido complicaciones mayores ni diferencias entre ambos grupos<sup>4,7,12,15,21-23,27,28</sup> (Tabla 3), a pesar de que tenemos 46 pacientes ASA 3, por lo que no creemos que el *status* preoperatorio deba influir para elegir una u otra estrategia.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años fue de 75%, 45% y 36% en el grupo 1 y de 76%, 49% y 29% en el grupo 2, cifras similares a las encontradas en la literatura<sup>5-7,12,15,20-24,29</sup> (Tabla 3) sin diferencias significativas entre ambos grupos.

La debilidad de este estudio es que se trata de un análisis retrospectivo, aunque de una base prospectiva, y que los grupos no coinciden en el mismo espacio temporal. Por otra parte, los dos grupos son comparables en cuanto a las características epidemiológicas de los pacientes, localización del

tumor primario e incluso riesgo anestésico pero no en lo que respecta a la invasión ganglionar y metastásica. El grupo de cirugía secuencial tiene un mayor número de metástasis y más resecciones mayores; podríamos esperar que este grupo tuviera más complicaciones postoperatorias y menor supervivencia; sin embargo, no observamos diferencias estadísticamente significativas. Por esto, quisimos comparar la supervivencia de los 25 pacientes de cirugía simultánea con aquellos de grupo 2 que podrían haberse beneficiado de la misma, por tener un número de MH  $\leq 3$ , si hubieran sido de nuestro Hospital o se hubieran intervenido después de 2005 (a los que denominamos grupo 3); de este modo compararíamos dos grupos homogéneos pero tampoco encontramos diferencias significativas en la supervivencia (Figura 3).

A la vista de nuestros resultados y comparando con otras series, creemos que las MHCRS, pueden ser intervenidas de forma simultánea al tumor primario en pacientes con un número de MH  $\leq 3$  y de localización abordable por la misma incisión para ambos procedimientos, siempre que el equipo sea especializado. La morbimortalidad y la supervivencia son similares tanto en la intervención simultánea como en la secuencial. Serán los estudios comparativos prospectivos los que dicten la conducta a seguir en el futuro.

Tabla 3. Morbimortalidad y supervivencia actuarial de las series más recientes consultadas

Autor	Año	Resección: simultánea Secuencial	Morbilidad	Mortalidad	Supervivencia 3-5 años
Figuera (4)	2001	37 213	49% 35%	9% 2,3%	60,1%-36,1%
De Santibañes (6)	2010	185 -	21,08% -	1,08% -	-
Martin (12)	2009	70 160	55% 56%	2% 2%	-
Reddy (15)	2009	135 475	36% 18%	1% 0,5%	-
Brouquet (20)	2010	43 72	47% 51%	5% 3%	65%-55% 58%-48%
Slupski (22)	2009	28 61	- -	- -	70%-45% 55%-38%
Capussotti (28)	2007	31 48	32,6% 56,3%	3,2% 0	- -
Yan (29)	2007	73 30	56% 67%	0 0	53%-36% 49%-37%
Nuestra serie	2013	25 51	28% 15,6%	4% 0	45%-36% 49%-29%

## METÁSTASIS HEPÁTICAS DE ORIGEN COLORRECTAL SINCRÓNICAS: ¿INTERVENCIÓN SIMULTÁNEA O ...

## Referencias

1. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático. *Cir Esp*. 2011;89:10-9.
2. Penna C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie. Les métastases hépatiques des cancers colorectaux. *Bull Cancer* 2003;90:79-83.
3. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer. Longterm results. *Ann Surg*. 2000;231:487-99.
4. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E, Lama C, Busquets J, et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorectal. Índice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp*. 2001;70:27-33.
5. Hillings JG, Jorgensen PW. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review. *Colorectal Dis*. 2008;2:3-10.
6. De Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C, Quintana GO, Bonadeo F, Pekolj J, et al. Short-Term and Long-Term Outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases. *World J Surg*. 2010;34:2133-40.
7. De Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J, Quintana GO, Vaccaro C, et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes. *J Am Coll Surg*. 2002;195:196-202.
8. Strasberg SM. Nomenclature of hepatic anatomy and resection: a review of the Brisbane 2000 system. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2005;12:351-5.
9. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg*. 2009;250:187-96.
10. Martínez J, Jarufe N, González R, Álvarez M. Alternativas terapéuticas actuales de las metástasis hepáticas. *Rev Med Chile* 2008;136:376-84.
11. Yoshioka R, Hasegawa K, Mise Y, Oba M, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Evaluation of the safety and efficacy of simultaneous resection of primary colorectal cancer and synchronous colorectal liver metastases. *Surgery* 2014;155:476-85.
12. Martín RC, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous Versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Am Coll Surg*. 2009;208:842-50.
13. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1007-16.
14. Adam R, Bhangui P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg*. 2010;252:774-87.
15. Reddy SK, Zorzi D, Lum YW, Barbas AS, Pawlik TM, Ribero D, et al. Timing of multimodality therapy for resectable synchronous colorectal liver metastases: a retrospective multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1809-19.
16. Abbott DE, Cantor SB, Hu CY, Aloia TA, You YN, Nguyen S, et al. Optimizing clinical and economic outcomes of surgical therapy for patients with colorectal cancer and synchronous liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2012;215:262-70.
17. Mayo SC, Pulitano C, Marques H, Lamelas J, Wolfgang CL, de Saussure W, et al. Surgical management of patients with synchronous colorectal liver metastasis: A multicenter International analysis. *J Am Coll Surg*. 2013;216:707-16.
18. Dupré A, Gagnière J, Chen Y, Rivoire M. Prise en charge des métastases hépatiques synchrones d'origine colorectale. *Bull Cancer* 2013;100:363-71.
19. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. "Liver first" approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25:430-5.
20. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy. *J Am Coll Surg*. 2010;210:934-41.
21. Lycoudis PM, Reilly DO, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101:605-12.
22. Slupski M, Włodarczyk Z, Jasinski M, Masztalerz M, Tujakowski J. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases. *Can J Surg*. 2009;52:241-4.
23. Slessor AAP, Simillis C, Goldin R, Brown G, Mudan S, Tekkis PP. A meta-analysis comparing simultaneous versus delayed resections in patients with synchronous colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2013;22:36-47.
24. Yin Z, Liu C, Chen Y, Bai Y, Shang C, Yin R, et al. Timing of Hepatectomy in Resectable Synchronous Colorectal Liver Metastases: Simultaneous or Delayed? *Hepatology* 2013;57:2346-57.
25. Elias D, Sidreis L, Pocard M, De Baere T, Dromain C, Lassau N, et al. Incidence of unsuspected and treatable metastatic disease associated with operable colorectal liver metastases discovered only at laparotomy (and not treated when performing percutaneous radiofrequency ablation). *Ann Surg Oncol*. 2005;12:298-302.
26. Ramia JM, Figueras J, de la Plaza R, García-Parreño. Resección de metástasis hepáticas en presencia de enfermedad extrahepática. *Cir Esp*. 2012;90:483-9.
27. Hu JJ, Zhou ZX, Liang JW, Wang Z, Zhou HT, Zhong

B. PÉREZ-CABRERA y cols.

- YX. Outcome analysis of simultaneous liver resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Chin J Oncol.* 2013;35:63-6.
28. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Ribero D, Lo Tesoriere R, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:195-201.
29. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. *World J Surg.* 2007;31:1496-501.

## Artículo en proceso

Estudio de concordancia entre el diagnóstico preoperatorio e intraoperatorio de las metástasis hepáticas de origen colorrectal.

P. Navarro Sánchez<sup>2</sup>; B. Mirón Pozo<sup>3</sup>; M. Delgado Ureña<sup>4</sup>; JA. Jiménez Ríos<sup>3</sup>; PA. García López<sup>5</sup>; JI. Arcelus Martínez<sup>1</sup>; F. Navarro Freire<sup>1</sup>.

Departamento de Cirugía y sus Especialidades, facultad de Medicina de la Universidad de Granada. Av de Madrid, 11. 18012 Granada. España<sup>1</sup>.

Departamento de Radiología, hospital de S. Lucía. C/Mezquita, s/n, paraje Los Arcos. 30202 , santa Lucía, Cartagena (Murcia). España<sup>2</sup>.

Departamento de Cirugía General y del aparato Digestivo, Hospital Universitario S. Cecilio. C/ Av. Dr. Oloriz, 1. 1012., Granada. España<sup>3</sup>.

Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario S. Cecilio. C/ Av. Dr. Oloriz, 1. 1012, Granada. España<sup>4</sup>.

Departamento de Estadística e Investigación Operativa, Facultad de Ciencias, Universidad de Granada. C/ Dr. Severo Ochoa. 18001, Granada. España<sup>5</sup>.

**Resumen**

Introducción: En el período preoperatorio, una vez diagnosticada la naturaleza del tumor metastásico en el hígado, hay que conocer exactamente el número, el tamaño, la localización segmentaria y la extensión, y prever el volumen de hígado sano que quedará tras la resección. El diagnóstico por imagen preoperatorio es fundamental, pues de él depende la decisión quirúrgica.

Metodología: pacientes y métodos. El estudio se ha realizado en 147 pacientes intervenidos de resección hepática por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, en la unidad de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, durante el período comprendido entre 2003 y 2013. De estos, 34 pacientes (%) fueron reintervenidos, dos o más veces, por recurrencia o persistencia de la enfermedad, por lo que la serie la conforman 185 casos. Análisis estadístico: Para las variables cualitativas (categóricas) el análisis descriptivo ha consistido en tablas de frecuencias y proporciones. Para las variables cuantitativas se ha calculado la media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95%.



Se utilizó la estadística inferencial (estadístico T-Student para muestras relacionadas o pareadas) para conocer la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el diagnóstico clínico y quirúrgico en cuanto al número y tamaño de las metástasis.

Para calcular la concordancia entre el diagnóstico clínico y quirúrgico (respecto a la localización y tamaño de las metástasis) se han realizado tablas de contingencia calculando el estadístico KAPPA, que representa la proporción de acuerdos observados más allá del azar respecto del máximo acuerdo posible más allá del azar. Este índice se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico (2 o más categorías).

En nuestro análisis, sin embargo, puede ocurrir que en el diagnóstico clínico se observen tumoraciones en los segmentos III, V y VI, mientras que en el quirúrgico solo se encuentre en el segmento V y VI. Para mejorar este grado de concordancia “parcial” se revisaron la localización y tamaño de cada uno de los tumores y segmentos y se procedió a realizar una tabla de correlaciones (Coeficiente de Spearman) que nos permitió obtener una nueva variable cuantitativa que osciló entre el 0% (no hay ningún tipo correlación) y 100% (total concordancia) entre los diagnósticos clínicos y quirúrgicos respecto al tamaño y localización de los tumores. Posteriormente esta variable fue recodificada en 5 categorías según el grado de concordancia (\*): pobre (< 20%); débil (21-40%); moderada (41-60%); buena (61-80%) y muy buena (81-100%).

Para evaluar la calidad de los procedimientos empleados (clínico y quirúrgico) se procedió al Análisis ROC (Receiver Operating Characteristics), metodología desarrollada para analizar un sistema de decisión que permite evaluar la calidad de un procedimiento diagnóstico. Podríamos decir que el Análisis ROC se ha transformado actualmente, en Medicina, en una tecnología para evaluar y analizar las peculiaridades de un sistema diagnóstico.

Conclusión:

Palabras clave: Concordancia, cirugía, metástasis, Kappa.

**Introducción.**

La supervivencia a los cinco años de los pacientes con metástasis hepáticas secundarias a cáncer colorrectal no tratadas es prácticamente nula (1,2). Sin embargo cuando son tratados mediante resección quirúrgica, la supervivencia se incrementa de manera significativa alcanzando en algunas series hasta el 60 % a los 5 años (3).

En el período preoperatorio, una vez diagnosticada la naturaleza del tumor, hay que conocer exactamente el número, el tamaño, la localización segmentaria y la extensión<sup>2</sup>, y prever el volumen de hígado sano que quedará tras la resección. El diagnóstico por imagen preoperatorio es fundamental, pues de él depende la decisión quirúrgica (4,5).

Actualmente, las imágenes radiológicas obtenidas con ecografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) proporcionan una excelente resolución espacial de las estructuras abdominales. Estas técnicas se han convertido en una herramienta esencial en el diagnóstico, estadificación, valoración de la respuesta al tratamiento y seguimiento de las metástasis hepáticas de origen colorrectal sin necesidad de llevar a cabo procedimientos invasivos (6,7).

Es evidente que el diagnóstico precoz y la estadificación preoperatoria son factores fundamentales para decidir si un paciente es candidato a cirugía y, en el caso de que sea operado, que la enfermedad sea completamente resecable (8,9).

Para el diagnóstico de extensión intrahepática en los pacientes con MHCCR (número de nódulos, tamaño, relación con pedículos portales y venas suprahepáticas, etc.) la exploración más sensible, específica y coste-efectiva es la TC en fase portal y de equilibrio, en la que es fundamental para aumentar su sensibilidad, el volumen y el débito de inyección de contraste. Para la exclusión de enfermedad extrahepática debe practicarse TC torácica (no obstante, la presencia de metástasis pulmonares resecables no es contraindicación para la cirugía hepática). La RM complementa o sustituye a la TC en pacientes con marcada esteatosis hepática, en los pacientes que han recibido QT neoadyuvante y en alérgicos al contraste yodado.

Aunque todas estas exploraciones tienen una sensibilidad y especificidad muy altas, para el diagnóstico de extensión hepática (y poder determinar así la mejor opción de tratamiento), su fiabilidad para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática a distancia es baja. La TC por emisión de positrones (PET) es un método muy sensible y específico para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática y la recidiva después del tratamiento quirúrgico. No obstante, es una exploración costosa y habría que definir muy bien en qué pacientes estaría indicada su realización. Tampoco está establecido si la mayor sensibilidad y especificidad de la PET para el diagnóstico de la enfermedad extrahepática podría evitar tratamientos quirúrgicos innecesarios ni cuál es la eficacia de esta exploración comparada con su coste. En este aspecto hay que mencionar el equipo híbrido PET-TC, que combina la PET con una TC helicoidal multicorte (10,11).

Como suplemento a los exámenes preoperatorios, la ecografía realizada durante la operación permite reexaminar el hígado bajo visión directa y simultáneamente con la palpación, lo que ha supuesto que el hígado sea "transparente" para el cirujano. Ello determina una excelente sensibilidad del procedimiento respecto a la detección de nódulos tumorales pequeños previamente omitidos, a la vez que permite la biopsia bien orientada de las lesiones sospechosas más profundas (12).

Una segunda razón para la utilización rutinaria de la ecografía intraoperatoria radica en su gran precisión. Asimismo, facilita en gran manera la resección planificada y, en especial, la realización de cirugía hepática orientada por segmentos (13,14).

La incesante proliferación de la tecnología médica hace que sea más importante que nunca la capacidad del clínico para evaluar los exámenes diagnósticos.

### **Objetivo**

Analizar la concordancia entre el diagnóstico preoperatorio y la exploración intraoperatoria en el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal en cuanto a número, localización y tamaño.

## **METODOLOGÍA: PACIENTES Y MÉTODOS**

El estudio se ha realizado en 147 pacientes intervenidos de resección hepática por metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, en la unidad de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, durante el período comprendido entre 2003 y 2013. De estos, 34 pacientes (%) fueron reintervenidos, dos o más veces, por recurrencia o persistencia de la enfermedad, por lo que la serie la conforman 185 casos.

Definición de caso: paciente intervenido de metástasis hepáticas de origen colorrectal al que se le ha evaluado preoperatoriamente mediante ecografía, TC y RM e intraoperatoriamente usando la palpación y la ecografía intraoperatoria.

VARIABLES MEDIDAS: número, localización y tamaño.

Definición operativa de las variables: la variable número ha sido agrupada, por criterio clínico, en cuatro categorías (1, 2, 3 y >3). La localización, se ha tenido en cuenta los ocho segmentos que componen la anatomía del hígado. De otra parte se ha dividido el hígado en dos hemihígados, derecho (segmentos V, VI, VII y VIII) e izquierdo (segmentos IV, III y II). Por último, la variable tamaño se ha cuantificado como el tamaño de la masa tumoral total según cada prueba.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se ha realizado con software SPSS v21 licenciado para la Universidad de Granada.

Para las variables cualitativas (categóricas) el análisis descriptivo ha consistido en tablas de frecuencias y proporciones. Para las variables cuantitativas se ha calculado la media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95%.

Se utilizó la estadística inferencial (estadístico T-Student para muestras relacionadas o pareadas) para conocer la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el diagnóstico clínico y quirúrgico en cuanto al número y tamaño de las metástasis.

Para calcular la concordancia entre el diagnóstico clínico y quirúrgico (respecto a la localización y tamaño de las metástasis) se han realizado tablas de contingencia calculando el estadístico KAPPA, que representa la proporción de acuerdos observados más allá del azar respecto del máximo acuerdo posible más allá del azar. Este índice se usa para evaluar la concordancia o reproducibilidad de instrumentos de medida cuyo resultado es categórico (2 o más categorías).

En nuestro análisis, sin embargo, puede ocurrir que en el diagnóstico clínico se observen tumoraciones en los segmentos III, V y VI, mientras que en el quirúrgico solo se encuentre en el segmento V y VI. Para mejorar este grado de concordancia “parcial” se revisaron la localización y tamaño de cada uno de los tumores y segmentos y se procedió a realizar una tabla de correlaciones (Coeficiente de Spearman) que nos permitió obtener una nueva variable cuantitativa que osciló entre el 0% (no hay ningún tipo correlación) y 100% (total concordancia) entre los diagnósticos clínicos y quirúrgicos respecto al tamaño y localización de los tumores. Posteriormente esta variable fue recodificada en 5 categorías según el grado de concordancia (\*): pobre (< 20%); débil (21-40%); moderada (41-60%); buena (61-80%) y muy buena (81-100%).

Para evaluar la calidad de los procedimientos empleados (clínico y quirúrgico) se procedió al Análisis ROC (Receiver Operating Characteristics), metodología desarrollada para analizar un sistema de decisión que permite evaluar la calidad de un procedimiento diagnóstico. Podríamos decir que el Análisis ROC se ha transformado actualmente, en Medicina, en una tecnología para evaluar y analizar las peculiaridades de un sistema diagnóstico.

El Análisis ROC trabaja con las nociones de Sensibilidad y Especificidad. La Sensibilidad es el cociente: P/E; o sea, la proporción de positivos que tenemos entre los que tienen la enfermedad. Evidentemente interesa un método diagnóstico con alta sensibilidad, que la mayor parte de enfermos con esa patología den positivo para la prueba diagnóstica. La Especificidad mide la proporción de negativos que hay en el grupo de los que no padecen la enfermedad que estudiamos. La Especificidad será, pues, el cociente: N/NE. La Especificidad también interesa que sea alta. Interesa que quien no esté enfermo nos dé negativo en la prueba, evidentemente.

En consecuencia, las curvas ROC son útiles para conocer el rendimiento global de una prueba y esto se mide mediante el Área bajo la curva. Así, en nuestro estudio se procedió a realizar dicho análisis para comprobar la concordancia (o discriminación) entre los diagnósticos clínicos y el procedimiento quirúrgico, considerando este último como “patrón oro”.

## RESULTADOS

El número total de intervenciones analizadas fueron 184 en 147 pacientes, de los cuales 37 fueron reintervenidos.

Respecto al sexo de los pacientes el 65,2% fueron hombres (tabla 1). La edad media fue de 63 años (IC 95%: 61-64 años) (tabla 6).

El tipo de metástasis halladas fueron en un 46,4% sincrónicas y en el 53,6% metacrónicas (tabla 2).

Para el diagnóstico clínico se empleó la ecografía casi en el 5% de los pacientes, la tomografía axial computerizada en el 62% de los casos, la resonancia magnética nuclear en el 24% y la tomografía por emisión de positrones en el 9%. (tabla 3). Fig. 1

En el acto quirúrgico el método más empleado fue la ecografía junto a la inspección y palpación del hígado en el 89% de los casos (tabla 4).

En la tabla 5 se pueden observar las frecuencias y porcentajes de las metástasis operadas clasificadas por segmentos y tipo de exploración.

Respecto a la localización de las metástasis, los segmentos hepáticos más afectados fueron: el VII (Dx clínico: 39,7%; Dx quirúrgico: 37,5%); el IV (Dx clínico: 32,6%; Dx quirúrgico: 34,8%) y el VIII (Dx clínico: 34,8%; Dx quirúrgico: 29,3%).

El total de tumores resecados fueron 412. El número promedio de metástasis por intervención fue de  $2,13 \pm 1,79$  (IC 95%: 1,86-2,39) y el tamaño medio fue de  $31 \pm 25,52$  mm (IC 95%: 27,89 – 33,51 mm). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni respecto al tamaño ni al número de metástasis según el diagnóstico clínico o quirúrgico ( $p= 0,864$  y  $p= 0,783$ , respectivamente) (tabla 7 y 8).

El grado de concordancia medido con el índice Kappa en total fue del 32%. Pero este índice fue diferente según el segmento hepático afectado fluctuando entre un 47,2% para el segmento VI y un 72,2% en el segmento II (tablas 9 a 16).

En la tabla 17 se presenta el grado de correlación (coeficiente de Spearman) entre el diagnóstico clínico y quirúrgico donde se muestran el grado de correlación (valor R) y la significación estadística ( $p=0,000$ ) en todos los casos.

El acuerdo entre ambos tipos de diagnóstico fue buena o muy buena en el 50,3 % de los casos, moderada en el 22,3 % y débil o pobre en el 27,4 % de los casos (tabla 18).

Los análisis de las curvas ROC se presentan en las tablas 19 a 23 y gráficas de 1 a 4.

Respecto a la localización de los tumores, la concordancia entre el diagnóstico clínico y el quirúrgico fue cercano al 40% (tabla 19). Sin embargo, si analizamos por el tamaño de los tumores esta concordancia sube hasta el 70% (tabla 20 y gráfica 1).

La concordancia total (número de metástasis y localización de las mismas) fue algo mayor del 67% (tabla 21, gráfica 2). Respecto al análisis según lóbulos hepáticos, la concordancia fue mayor para los lóbulos izquierdos (71%) que en los lóbulos derechos (61%). consideró el enfoque individual a la gestión, la concordancia (15).

## TABLAS DE FRECUENCIAS DE LAS VARIABLES CUALITATIVAS ANALIZADAS

Tabla 1. Tabla de frecuencia para la variable: SEXO

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	hombre	120	65,2
	mujer	64	34,8
	Total	184	100,0

Tabla 2. Tabla de frecuencia para la variable: TIPO DE METASTASIS

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	Sincrónicas	84	46,4
	Metacrónicas	97	53,6
	Total	181	100,0
Perdidos	Sistema	3	
Total		184	

Tabla 3. Tabla de frecuencia para la variable: DIAGNÓSTICO CLÍNICO

	Frecuencia	Porcentaje
ECO	9	4,9
TAC	113	61,7
RMN	44	24,0
PET	17	9,3
Total	183	100,0

Tabla 4. Tabla de frecuencia para la variable: TIPO DIAGNÓSTICO ACTO QUIRÚRGICO

	Frecuencia	Porcentaje
ECO	1	,6
PALPACIÓN	18	10,1
ECO+INSPECCION+PALPACION	159	89,3
Total	178	100,0



**Tabla 5. Tabla de frecuencia para la variable: METÁSTASIS POR SEGMENTO Y TIPO DE EXPLORACIÓN**

		Exploración clínica		Exploración quirúrgica	
Segmento I		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	180	97,8	179	97,3
	si	4	<b>2,2</b>	5	<b>2,7</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento II		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	135	73,4	135	73,4
	si	49	<b>26,6</b>	49	<b>26,6</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento III		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	134	72,8	123	66,8
	si	50	<b>27,2</b>	61	<b>33,2</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento IV		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	124	67,4	120	65,2
	si	60	<b>32,6</b>	64	<b>34,8</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento V		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	137	74,5	132	71,7
	si	47	<b>25,5</b>	52	<b>28,3</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento VI		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	131	71,2	126	68,5
	si	53	<b>28,8</b>	58	<b>31,5</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento VII		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	111	60,3	115	62,5
	si	73	<b>39,7</b>	69	<b>37,5</b>
	Total	184	100,0	184	100,0
Segmento VIII		Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Válidos	no	120	65,2	130	70,7
	si	64	<b>34,8</b>	54	<b>29,3</b>
	Total	184	100,0	184	100,0

**Tabla 6. Estadísticos descriptivos de variables cuantitativas – anova one way.**

	N	Media	Desviación típica	Intervalo de confianza para la media al 95%		Sig Estadística (valor p)	
				Límite inferior	Límite superior		
Edad	Sin	84	63,18	11,319	60,72	65,63	0,589
	Meta	97	62,31	10,278	60,24	64,38	
	<b>Total</b>	<b>181</b>	<b>62,71</b>	<b>10,752</b>	<b>61,14</b>	<b>64,29</b>	
Nº metastasis (expl clinica)	Sin	84	2,54	2,125	2,07	3,00	0,001
	Meta	97	1,68	1,114	1,46	1,90	
	<b>Total</b>	<b>181</b>	<b>2,08</b>	<b>1,711</b>	<b>1,83</b>	<b>2,33</b>	
tamaño (mm) 1 (expl clinica)	Sin	72	28,97	28,582	22,25	35,68	0,277
	Meta	88	33,13	19,484	29,00	37,25	
	<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>31,25</b>	<b>24,017</b>	<b>27,50</b>	<b>35,00</b>	
tamaño (mm) 2 (expl clinica)	Sin	38	23,94	19,598	17,50	30,38	0,783
	Meta	32	22,81	13,202	18,05	27,57	
	<b>Total</b>	<b>70</b>	<b>23,42</b>	<b>16,869</b>	<b>19,40</b>	<b>27,45</b>	
tamaño (mm) 3 (expl clinica)	Sin	18	19,56	10,673	14,25	24,86	0,518
	Meta	10	16,90	9,492	10,11	23,69	
	<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>18,61</b>	<b>10,170</b>	<b>14,66</b>	<b>22,55</b>	
tamaño (mm) 4 (expl clinica)	Sin	11	17,27	14,663	7,42	27,12	0,217
	Meta	6	26,17	11,125	14,49	37,84	
	<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>20,41</b>	<b>13,866</b>	<b>13,28</b>	<b>27,54</b>	
Nº metastasis hepaticas (expl quir)	Sin	82	2,59	2,271	2,09	3,08	0,002
	Meta	97	1,74	1,130	1,51	1,97	
	<b>Total</b>	<b>179</b>	<b>2,13</b>	<b>1,793</b>	<b>1,86</b>	<b>2,39</b>	
tamaño (mm) 1 (expl quirurg)	Sin	71	29,57	23,335	24,05	35,10	0,055
	Meta	89	36,89	24,113	31,81	41,97	
	<b>Total</b>	<b>160</b>	<b>33,64</b>	<b>23,976</b>	<b>29,90</b>	<b>37,39</b>	
tamaño (mm) 2 (expl quirurg)	Sin	30	22,26	18,216	15,46	29,06	0,720
	Meta	23	24,00	16,360	16,93	31,07	
	<b>Total</b>	<b>53</b>	<b>23,02</b>	<b>17,293</b>	<b>18,25</b>	<b>27,78</b>	
tamaño (mm) 3 (expl quirurg)	Sin	11	19,91	8,994	13,87	25,95	0,215
	Meta	13	15,23	8,918	9,84	20,62	
	<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>17,38</b>	<b>9,074</b>	<b>13,54</b>	<b>21,21</b>	
tamaño (mm) 4 (expl quirurg)	Sin	5	17,20	9,011	6,01	28,39	0,888
	Meta	8	18,25	14,548	6,09	30,41	
	<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>17,85</b>	<b>12,280</b>	<b>10,43</b>	<b>25,27</b>	

Tabla 7. T de Student para muestras relacionadas: Número de Metástasis

Tipo de diagnóstico	Tipo de metástasis	N	Nº de metástasis media ± DE	IC 95%	Sig. Estadíst (valor p)
Clínico	Todas	181	2,08 ± 1,71	1,83 – 2,32	0,783
Quirúrgico		179	2,13 ± 1,79	1,86 – 2,39	
Clínico	Sincrónicas	84	2,54 ± 2,12	2,07 – 3,00	0,885
Quirúrgico		82	2,59 ± 2,27	2,09 – 3,08	
Clínico	Metacrónicas	97	1,68 ± 1,11	1,46 – 1,90	0,701
Quirúrgico		97	1,74 ± 1.13	1,51 – 1,97	

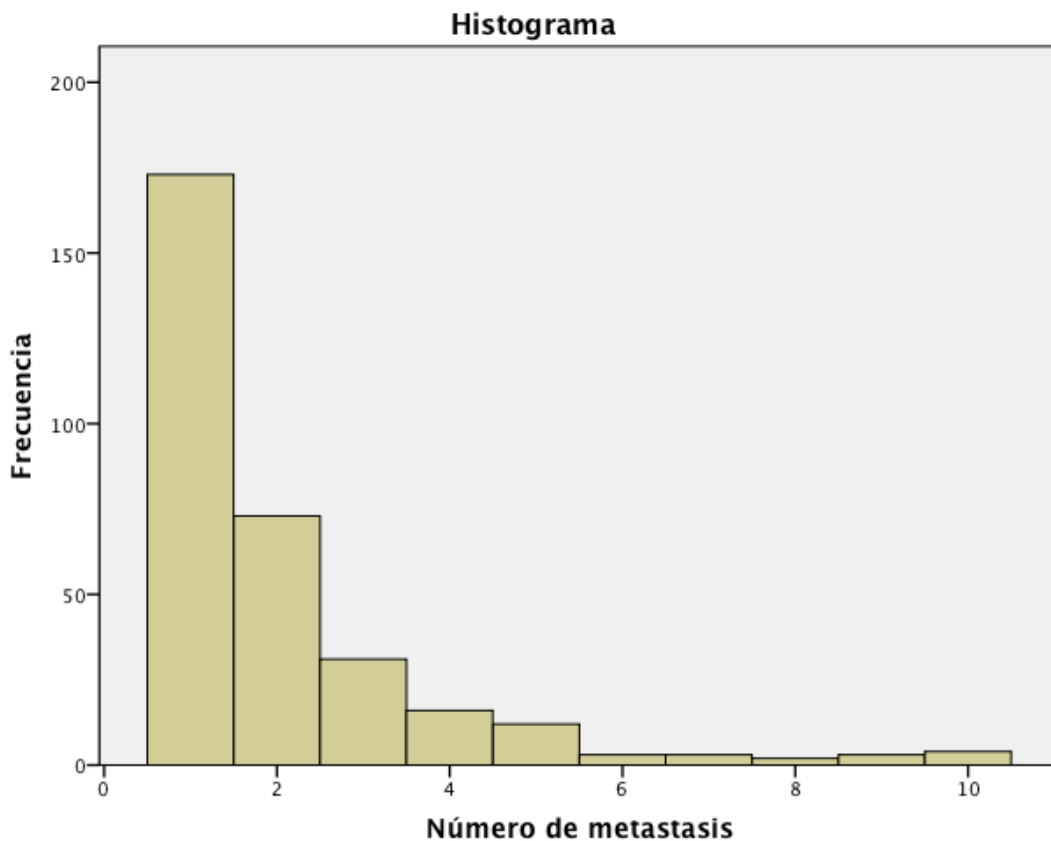
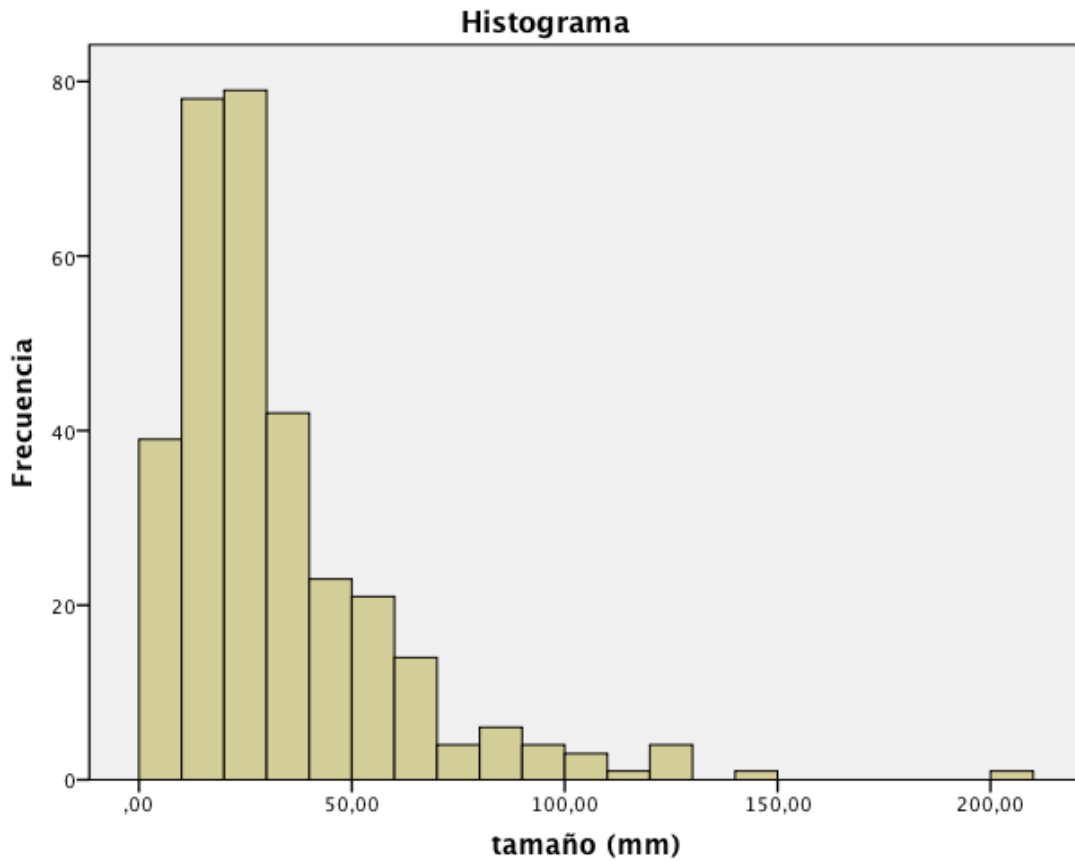


Tabla 8. T de Student para muestras relacionadas: Tamaño de las Metástasis

Tipo de diagnóstico		N	Tamaño (mm) media ± DE	IC 95%	Sig. Estadíst (valor p)
Clínico	Todas	165	30,94 ± 25,92	26,95 – 34,93	0,864
Quirúrgico		155	30,45 ± 25,16	26,46 – 34,44	
Clínico	Sincrónicas	73	28,08 ± 29,15	21,28 – 34,88	0,503
Quirúrgico		72	25,10 ± 24,11	19,43 – 30,76	
Clínico	Metacrónicas	89	32,81 ± 21,63	28,25 – 37,36	0,616
Quirúrgico		80	34,56 ± 23,64	29,29 – 39,82	



**Tabla 9. Segmento I. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

**Tabla de contingencia SEGMENTO I**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	178	2	180
		% dentro de segmento III (expl clinica)	98,9%	1,1%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	99,4%	40,0%	97,8%
		% del total	96,7%	1,1%	97,8%
	si	Recuento	1	3	4
		% dentro de segmento III (expl clinica)	25,0%	75,0%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	0,6%	60,0%	2,2%
		% del total	0,5%	1,6%	2,2%
	Total	Recuento	123	179	5
		% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	97,3%	2,7%
	% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	66,8%	97,3%	2,7%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,658</b>	,185	8,990	,000
N de casos válidos	184	184		

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 10. Segmento II. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	125	10	135
		% dentro de segmento III (expl clinica)	92,6%	7,4%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	92,6%	20,4%	73,4%
		% del total	67,9%	5,4%	73,4%
	si	Recuento	10	39	49
		% dentro de segmento III (expl clinica)	20,4%	79,6%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	7,4%	79,6%	26,6%
		% del total	5,4%	21,2%	26,6%
	Total	Recuento	123	135	49
		% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	73,4%	26,6%
	% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	66,8%	73,4%	26,6%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,722</b>	,058	9,792	,000
N de casos válidos	184	184	184	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 11. Segmento III. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total		
		no	si			
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	113	21	134	
		% dentro de segmento III (expl clinica)	84,3%	15,7%	100,0%	
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	91,9%	34,4%	72,8%	
		% del total	61,4%	11,4%	72,8%	
	si	Recuento	10	40	50	
		% dentro de segmento III (expl clinica)	20,0%	80,0%	100,0%	
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	8,1%	65,6%	27,2%	
		% del total	5,4%	21,7%	27,2%	
	Total		Recuento	123	123	61
			% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	66,8%	33,2%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
		% del total	66,8%	66,8%	33,2%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,602</b>	,064	8,246	,000
N de casos válidos	184	184		

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 12. Segmento IV. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	103	21	124
		% dentro de segmento III (expl clinica)	83,1%	16,9%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	85,8%	32,8%	67,4%
		% del total	56,0%	11,4%	67,4%
	si	Recuento	17	43	60
		% dentro de segmento III (expl clinica)	28,3%	71,7%	100,0%
Total		% dentro de segmento III (expl quirurg)	14,2%	67,2%	32,6%
		% del total	9,2%	23,4%	32,6%
		Recuento	123	123	120
		% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	66,8%	65,2%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	66,8%	66,8%	65,2%

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,538</b>	,066	7,307	,000
N de casos válidos	184	184	184	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.



**Tabla 13. Segmento V. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	116	21	137
		% dentro de segmento III (expl clinica)	84,7%	15,3%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	87,9%	40,4%	74,5%
		% del total	63,0%	11,4%	74,5%
	si	Recuento	16	31	47
		% dentro de segmento III (expl clinica)	34,0%	66,0%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	12,1%	59,6%	25,5%
		% del total	8,7%	16,8%	25,5%
	Total	Recuento	123	123	132
	% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	66,8%	71,7%	
	% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	66,8%	66,8%	71,7%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,489</b>	,072	6,652	,000
N de casos válidos	184	184	184	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 14. Segmento VI. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	108	23	131
		% dentro de segmento III (expl clinica)	82,4%	17,6%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	85,7%	39,7%	71,2%
		% del total	58,7%	12,5%	71,2%
	si	Recuento	18	35	53
		% dentro de segmento III (expl clinica)	34,0%	66,0%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	14,3%	60,3%	28,8%
		% del total	9,8%	19,0%	28,8%
	Total	Recuento	123	123	126
	% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	66,8%	68,5%	
	% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	66,8%	66,8%	68,5%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,472</b>	,071	6,410	,000
N de casos válidos	184	184	184	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 15. Segmento VII. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	92	19	111
		% dentro de segmento III (expl clinica)	82,9%	17,1%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	80,0%	27,5%	60,3%
		% del total	50,0%	10,3%	60,3%
	si	Recuento	23	50	73
		% dentro de segmento III (expl clinica)	31,5%	68,5%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	20,0%	72,5%	39,7%
		% del total	12,5%	27,2%	39,7%
	Total	Recuento	123	123	115
		% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	66,8%	62,5%
	% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	66,8%	66,8%	62,5%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,519</b>	,065	7,042	,000
N de casos válidos	184	184	184	

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

**Tabla 16. Segmento VIII. Tabla de contingencia entre exploración clínica y exploración quirúrgica. Índice de Kappa.**

Exploración clínica VS Exploración quirúrgica		EXPLORACIÓN QUIRÚRGICA		Total	
		no	si		
EXPLORACIÓN CLÍNICA	no	Recuento	106	14	120
		% dentro de segmento III (expl clinica)	88,3%	11,7%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	81,5%	25,9%	65,2%
		% del total	57,6%	7,6%	65,2%
	si	Recuento	24	40	64
		% dentro de segmento III (expl clinica)	37,5%	62,5%	100,0%
		% dentro de segmento III (expl quirurg)	18,5%	74,1%	34,8%
		% del total	13,0%	21,7%	34,8%
	Total	Recuento	123	130	54
	% dentro de segmento III (expl clinica)	66,8%	70,7%	29,3%	
	% dentro de segmento III (expl quirurg)	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	66,8%	70,7%	29,3%	

**Medidas simétricas**

	Valor	Error típ. asint. <sup>a</sup>	T aproximada <sup>b</sup>	Sig. aproximada
Medida de acuerdo <b>Kappa</b>	<b>0,528</b>	,067	7,212	,000
N de casos válidos	184	184		

a. Asumiendo la hipótesis alternativa.

b. Empleando el error típico asintótico basado en la hipótesis nula.

Tabla 17. Correlaciones bivariadas entre acuerdo diagnóstico y quirúrgico.  
Coeficiente de Spearman.

CLÍNICA QUIRÚRGICA	SEGMENTOS HEPÁTICOS								
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
SEGMENTOS HEPÁTICOS	I	<b>0,663</b>							R
		<b>0,000</b>							sig p
		<b>184</b>							n
	II		<b>0,722</b>						
			<b>0,000</b>						
			<b>184</b>						
	III			<b>0,608</b>					
				<b>0,000</b>					
				<b>184</b>					
	IV				<b>0,539</b>				
					<b>0,000</b>				
					<b>184</b>				
	V					<b>0,490</b>			
						<b>0,000</b>			
						<b>184</b>			
	VI						<b>0,473</b>		
							<b>0,000</b>		
							<b>184</b>		
	VII							<b>0,519</b>	
								<b>0,000</b>	
								<b>184</b>	
	VIII								<b>0,528</b>
									<b>0,000</b>
									<b>184</b>

Tabla 18. Tabla de frecuencias de acuerdo diagnóstico: clínico vs quirúrgico

Tipo de concordancia	Frecuencia	Porcentaje
pobre	24	13,4
débil	25	14,0
moderada	40	22,3
buena	24	13,4
Muy buena	66	36,9
Total	179	100

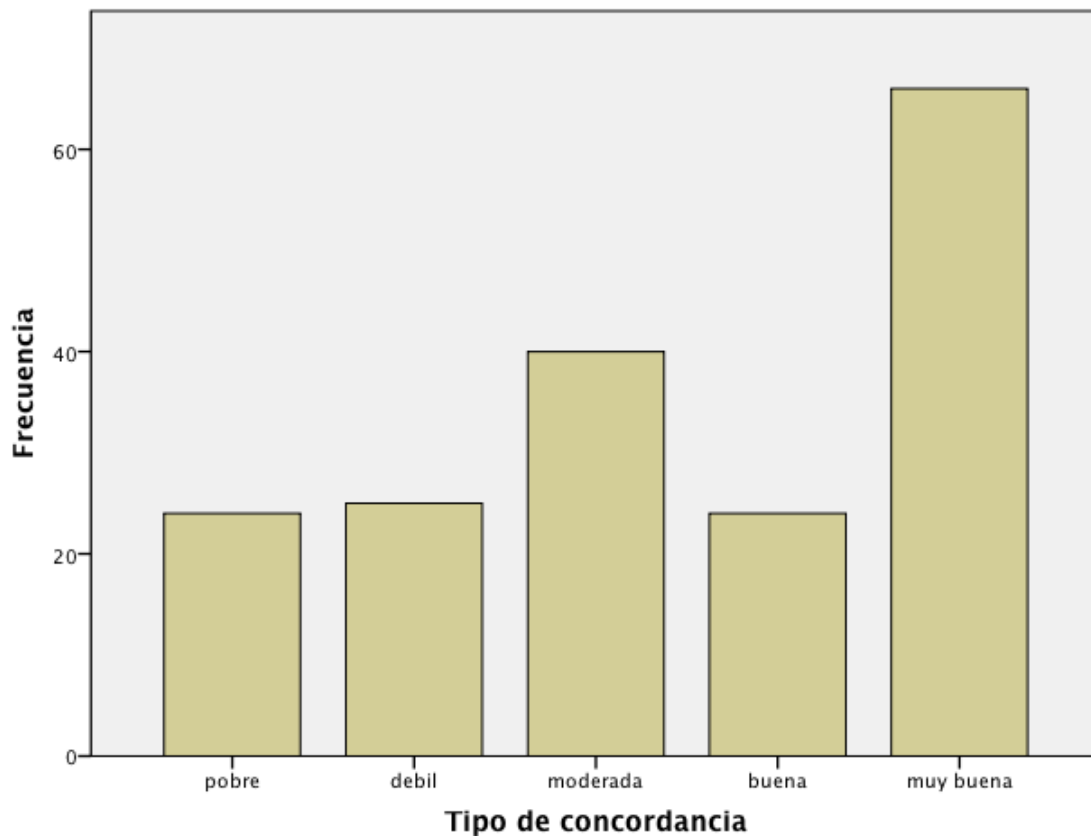
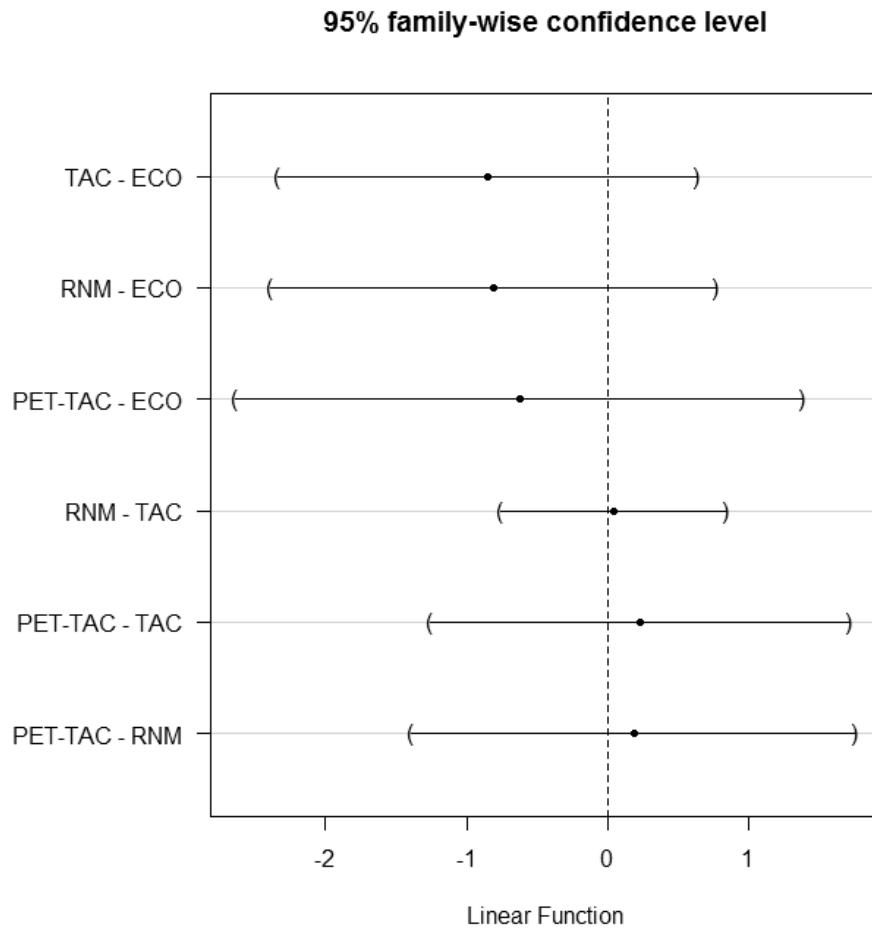


Figura 1.



**Tabla 19. Análisis de concordancia entre diagnóstico clínico y cirugía en localización de tumores.**

		Criterio de referencia (Dx clínico)		Total
		LD	LI	
Resultado cirugía	Positivo	83	120	203
	Negativo	101	64	165

Positivo: concordancia con Dx clínico

Negativo: no concordancia con Dx clínico

	media	IC 95%
Pacientes correctamente diagnosticados	39,9%	34,9% a 45,2%
Sensibilidad	45,1%	38,1% a 52,3%
Especificidad	34,8%	28,3% a 41,9%
Valor predictivo positivo	40,9%	34,4% a 47,8%
Valor predictivo negativo	38,8%	31,7% a 46,4%
Falsos positivos	65,2%	58,1% a 71,7%
Falsos negativos	54,9%	47,7% a 61,9%
Odds Ratio diagnóstica	0,44	0,29 a 0,67



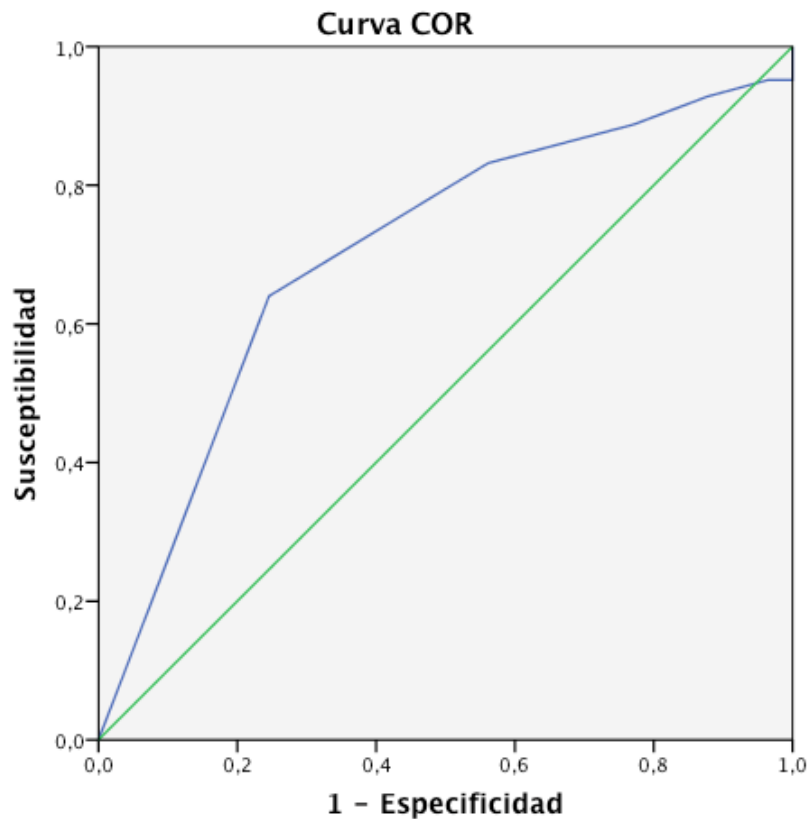
Tabla 20 y Gráfica 1. Análisis de concordancia entre diagnóstico clínico y cirugía según el número de metástasis.

Concordancia en el nº de metástasis		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	57	31,3
	SI	125	68,7
	Total	182	100,0

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Nº metástasis

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,704	0,042	0,000	0,622	0,785



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Tabla 21 y Gráfica 2. Análisis de concordancia entre diagnóstico clínico y cirugía según el número de metástasis y localización.**

		Frecuencia	Porcentaje válido
<b>Concordancia (Dx-Cir) en el nº de metástasis</b>			
Válidos	NO	57	31,3
	SI	125	68,7
	Total	182	100,0
<b>Concordancia (Dx-Cir) localización (segmentos)</b>			
Válidos	NO	121	65,8
	SI	63	34,2
	Total	182	100,0

		Criterio de referencia (Dx clínico)		
		Nº metástasis	Localización	Total
<b>Concordancia con cirugía</b>	Positivo	125	63	188
	Negativo	57	121	178
Total		182	184	366

Positivo: concordancia con Dx clínico

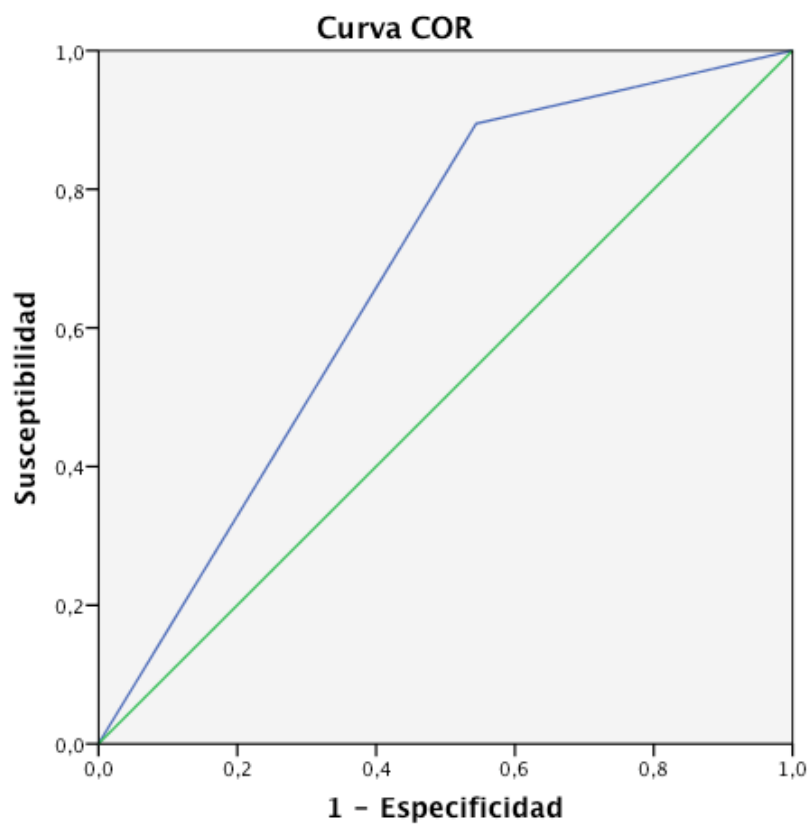
Negativo: no concordancia con Dx clínico

	media	IC 95%
Pacientes correctamente diagnosticados	67,2%	62,1% a 72,0%
Sensibilidad	68,7%	61,6% a 75,0%
Especificidad	65,8%	58,6% a 72,2%
Valor predictivo positivo	66,5%	59,5% a 72,8%
Valor predictivo negativo	68,0%	60,8% a 74,4%
Falsos positivos	34,2%	27,8% a 41,4%
Falsos negativos	31,3%	25,0% a 38,4%
Odds Ratio diagnóstica	4,2	2,7 a 6,5

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Concordancia\_Lobulos

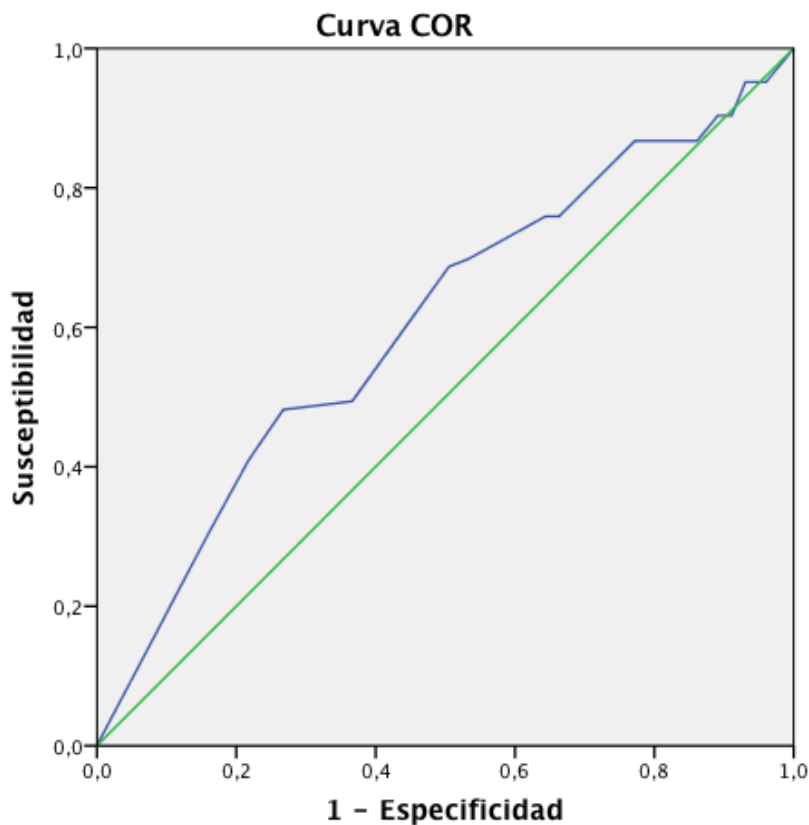
Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,675	0,040	0,000	0,596	0,755



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Tabla 22 y Gráfica 3. Análisis de concordancia entre metástasis por diagnóstico clínico y cirugía en lóbulo derecho.

Concordancia Lóbulo Derecho		Frecuencia	Porcentaje válido
Válidos	NO	101	54,9
	SI	83	45,1
	Total	184	100,0



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

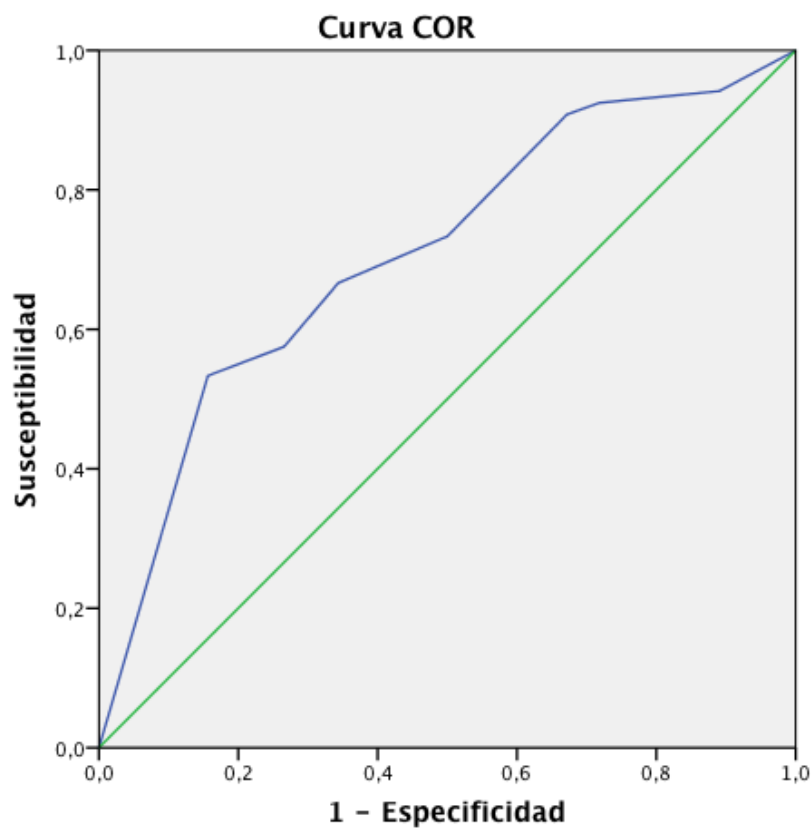
**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Lóbulo derecho

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,608	0,042	0,012	0,525	0,690

**Tabla 23 y Gráfica 4. Análisis de concordancia entre metástasis por diagnóstico clínico y cirugía en lóbulo izquierdo.**

Concordancia Lóbulo Izquierdo		Frecuencia	Porcentaje válido
	NO	64	34,8
Válidos	SI	120	65,2
	Total	184	100,0



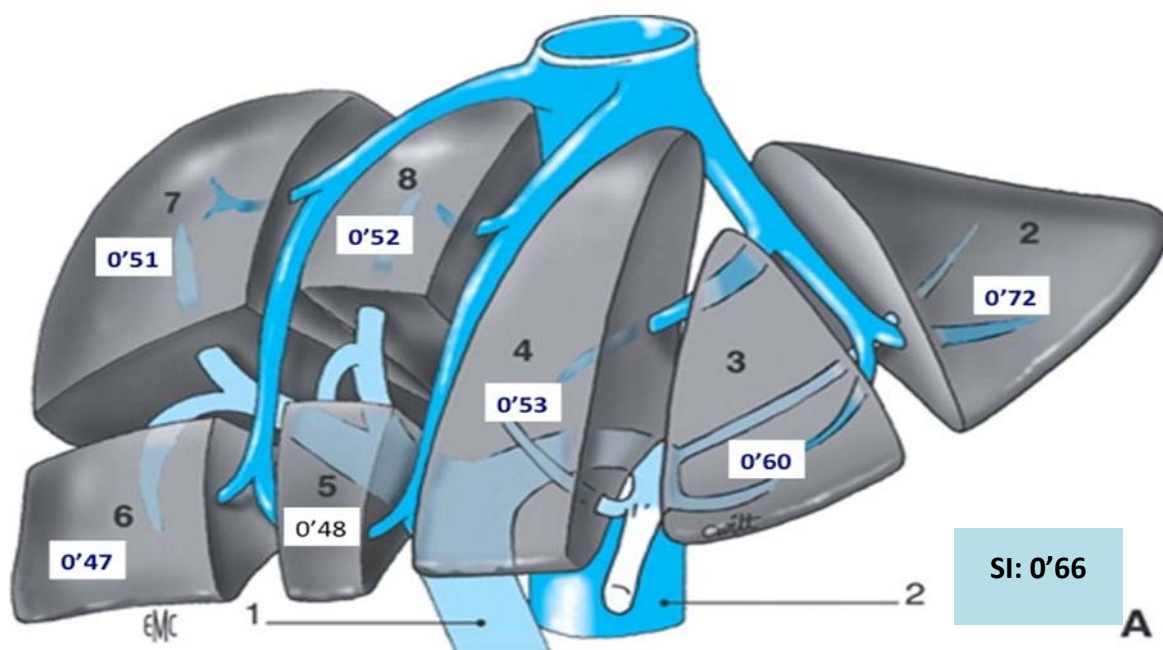
Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

**Área bajo la curva**

Variables resultado de contraste: Lóbulo izquierdo

Área	Error típ. <sup>a</sup>	Sig. asintótica <sup>b</sup>	Intervalo de confianza 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,711	0,039	0,000	0,634	0,788

Figura 2.



**Bibliografía**

1. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin. 2010;60:277-300. [ [Links](#) ]
2. Zárate AJ, Garmendia ML, Alonso F, López-Köstner F. Significant increase in colorectal cancer mortality in a developing South American country. (enviada a publicación) [ [Links](#) ]
3. López-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW. Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. Surgery 1998;124:612-7. [ [Links](#) ]
4. Piscatelli N, Hyman N, Osler T. Localizing colorectal cancer by colonoscopy. Arch Surg 2005;140:932-5. [ [Links](#) ]
5. Schoellhammer HF, Gregorian AC, Sarkisyan GG, Ptrie BA. How important is rigid proctosigmoidoscopy in localizing rectal cancer? Am J Surg 2008;196:904-8. [ [Links](#) ]
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines <sup>TM</sup> ). Rectal cancer. Version 4.2011. Disponible en <http://www.nccn.org> [ [Links](#) ]
7. Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 1975;36:2251-70. [ [Links](#) ]
8. Nielsen MB, Laurberg S, Holm T. Current management of locally recurrent rectal cancer. Colorectal Dis 2011;13:732-42. [ [Links](#) ]
9. Camilleri-Brennan J, Steele RJ. The impact of recurrent rectal cancer on quality of life. Eur J Surg Oncol 2001;27:349-53. [ [Links](#) ]
10. Coco C, Valentini V, Manno A, Rizzo G, Gambacorta MA, Mattana C, et al. Functional results after radio-chemotherapy and total mesorectal excision for rectal cancer. Int J Colorectal Dis 2007;22:903-10. [ [Links](#) ]
11. Latkauskas T, Paskauskas S, Dambrauskas Z, Gudaityte J, Saladzinskas S, Tamelis A, et al. Preoperative chemoradiation vs radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer: a meta-analysis. Colorectal Dis 2010;12:1075-83. [ [Links](#) ]
12. American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual. 7th ed., New York, Springer-Verlag, 2009. [ [Links](#) ]
13. McSherry CK, Cornell GN, Glenn F. Carcinoma of the colon and rectum. Ann Sur 1969;169: 502-9. [ [Links](#) ]

14. Beynon J. An evaluation of the role of rectal endo-sonography in rectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1989;71:131-9. [ [Links](#) ]
15. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.
16. Smith A, Farmer KC, Chapple K. Clinical and endorectal ultrasound staging of circumferential rectal cancers. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2008;52:161-3. [ [Links](#) ]
17. Hildebrandt U, Feifel G. Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Dis Colon Rectum* 1985;28:42-6. [ [Links](#) ]
18. García-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernández de Anda E, Mellgren A, Wong WD, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002;45:10-5. [ [Links](#) ]
19. Li JC, Liu SY, Lo AW, Hon SS, Ng SS, Lee JF, et al. The learning curve for endorectal ultrasonography in rectal cancer staging. *Surg Endosc* 2010;24:3054-9. [ [Links](#) ]
20. López-Kostner F, Zárate A, García-Huidobro M, Pinedo G, Molina M, Kronberg U, et al. Indicaciones y resultados de la endosonografía ano-rectal: Análisis de las primeras 1000 endosonografías. *Rev Chil Cir* 2007;59:31-7. [ [Links](#) ]
21. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Virjee J, Goddard P. Pre-operative assessment of local invasion in rectal cancer: digital examination, endoluminal sonography or computed tomography? *Br J Surg* 1986;73:1015-7. [ [Links](#) ]
22. Marusch F, Koch A, Schmidt U, Zippel R, Kuhn R, Wolff S, et al. Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2002;34: 385-90. [ [Links](#) ]
23. López-Kostner F, Pinedo G, Zárate A, Avendaño R, Soto G. Utilidad de la endosonografía rectal en la etapificación preoperatoria del cáncer de recto. *Rev Chil Cir* 2003;55:136-40. [ [Links](#) ]
24. Skandarajah AR, Tjandra JJ. Preoperative loco-regional imaging in rectal cancer. *ANZ J Surg* 2006;76:497-504. [ [Links](#) ]
25. Soto G, López Kostner F, Zárate A, Pinedo G, Zúñiga A, Rahmer A. Endosonografía rectal y radioquimioterapia preoperatoria en cáncer de recto. *Rev Chil Cir* 2003;55:356-62. [ [Links](#) ]
26. Vanagunas A, Lin DE, Stryker SJ. Accuracy of endoscopic ultrasound for restaging rectal cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy. *Am J Gastroenterol* 2004;99:109-12. [ [Links](#) ]



27. Solomon MJ, McLeod RS. Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Dis Colon Rectum* 1993;36:200-5. [ [Links](#) ]
28. Akasu T, Sugihara K, Moriya Y, Fujita S. Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1997;40:S10-15. [ [Links](#) ]
29. Kim JC, Kim HC, Yu CS, Han KR, Kim JR, Lee KH, et al. Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *Am J Surg* 2006;192:89-97. [ [Links](#) ]
30. Santoro GA, Gizzi G, Pellegrini L, Battistella G, Di Falco G. The value of high-resolution three-dimensional endorectal ultrasonography in the management of submucosal invasive rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2009;52:1837-43. [ [Links](#) ]
31. Murad-Regadas SM, Regadas FS, Rodrigues LV, Barreto RG, Monteiro FC, Landim BB, et al. Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: preliminary results. *Surg Endosc* 2009;23:1286-91. [ [Links](#) ]
32. Guinet C, Buy JN, Ghossain MA, Sézeur A, Mallet A, Bigot JM, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and computed tomography in the preoperative staging of rectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:385-8. [ [Links](#) ]
33. Hunerbein M, Pegios W, Rau B, Vogl TJ, Felix R, Schlag PM. Prospective comparison of endorectal ultrasound, three-dimensional endorectal ultrasound, and endorectal MRI in the preoperative evaluation of rectal tumors. Preliminary results. *Surg Endosc* 2000;14:1005-9. [ [Links](#) ]
34. Indinnimeo M, Grasso RF, Cicchini C, Pavone P, Stazi A, Catalano C, et al. Endorectal magnetic resonance imaging in the preoperative staging of rectal tumors. *Int Surg* 1996;81:419-22. [ [Links](#) ]
35. McNicholas MM, Joyce WP, Dolan J, Gibney RG, MacErlaine DP, Hyland J. Magnetic resonance imaging of rectal carcinoma: a prospective study. *Br J Surg* 1994;81:911-4. [ [Links](#) ]
36. Kwok H, Bissett IP, Hill GL. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 2000;15:9-20. [ [Links](#) ]
37. Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, Moran B, Blomqvist L, Swift I, et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer. *Br J Surg* 2011;98:872-9. [ [Links](#) ]
38. Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, Sasada T, Okumura R, Kohno S, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg* 2011;35:895-9. [ [Links](#) ]

39. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-9. [ [Links](#) ]
40. Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, de Bruine AP, von Meyenfeldt MF, van Engelshoven JM, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria. *Radiology* 2008;246:804-11. [ [Links](#) ]
41. Koh DM, George C, Temple L, Collins DJ, Toomey P, Raja A, et al. Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:505-13. [ [Links](#) ]
42. Mainenti PP, Mancini M, Mainolfi C, Camera L, Maurea S, Manchia A, et al. Detection of colo-rectal liver metastases: prospective comparison of contrast enhanced US, multidetector CT, PET/CT, and 1.5 Tesla MR with extracellular and reticulo-endothelial cell specific contrast agents. *Abdom Imaging* 2010;35:511-21. [ [Links](#) ]
43. Ahmetoglu A, Cansu A, Baki D, Kul S, Cobanoglu U, Alhan E, et al. MDCT with multiplanar reconstruction in the preoperative local staging of rectal tumor. *Abdom Imaging* 2011;36:31-7. [ [Links](#) ]
44. Sinha R, Verma R, Rajesh A, Richards CJ. Diagnostic value of multidetector row CT in rectal cancer staging: comparison of multiplanar and axial images with histopathology. *Clin Radiol*. 2006;61:924-31. [ [Links](#) ]
45. Vliegen R, Dresen R, Beets G, Daniels-Gooszen A, Kessels A, van Engelshoven J, et al. The accuracy of Multi-detector row CT for the assessment of tumor invasion of the mesorectal fascia in primary rectal cancer. *Abdom Imaging* 2008;33:604-10. [ [Links](#) ]
46. Beynon J, Mortensen NJ, Foy DM, Channer JL, Rigby H, Virjee J. Preoperative assessment of mesorectal lymph node involvement in rectal cancer. *Br J Surg* 1989;76:276-9. [ [Links](#) ]
47. Brent A, Talbot R, Coyne J, Nash G. Should indeterminate lung lesions reported on staging CT scans influence the management of patients with colorectal cancer? *Colorectal Dis* 2007;9:816-8. [ [Links](#) ]
48. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R. Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2006;13:397-404. [ [Links](#) ]
49. Mainenti PP, Iodice D, Segreto S, Storto G, Magliulo M, Palma GD, et al. Colorectal cancer and 18FDG-PET/CT: What about adding the T to the N parameter in loco-regional staging? *World J Gastroenterol* 2011;17:1427-33. [ [Links](#) ]

- 
50. Tsunoda Y, Ito M, Fujii H, Kuwano H, Saito N. Preoperative diagnosis of lymph node metastases of colorectal cancer by FDG-PET/CT. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:347-53. [ [Links](#) ]
51. Martoni AA, Di Fabio F, Pinto C, Castellucci P, Pini S, Ceccarelli C, et al. Prospective study on the FDG-PET/ CT predictive and prognostic values in patients treated with neoadjuvant chemoradiation therapy and radical surgery for locally advanced rectal cancer. *Ann Oncol* 2011;22:650-6. [ [Links](#) ]
52. Wiering B, Krabbe PF, Dekker HM, Oyen WJ, Ruers TJ. The role of FDG-PET in the selection of patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol* 2007;14:771-9. [ [Links](#) ]
53. Sietses C, Meijerink MR, Meijer S, van den Tol MP. The impact of intraoperative ultrasonography on the surgical treatment of patients with colorectal liver metastases. *Surg Endosc* 2010;24:1917-22. [ [Links](#) ]
54. Agrawal N, Fowler AL, Thomas MG. The routine use of intra-operative ultrasound in patients with colorectal cancer improves the detection of hepatic metastases. *Colorectal Dis* 2006;8:192-4. [ [Links](#) ]
55. van Vledder MG, Pawlik TM, Munireddy S, Hamper U, de Jong MC, Choti MA. Factors determining the sensitivity of intraoperative ultrasonography in detecting colorectal liver metastases in the modern era. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2756-63. [ [Links](#) ]
56. Shah AJ, Callaway M, Thomas MG, Finch-Jones MD. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improves detection of liver metastases during surgery for primary colorectal cancer.
57. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. New York: Chapman and Hall; 1991.

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN.

Durante los últimos 15 años, se ha realizado un progreso importante en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico del hígado. Junto con la mayor eficacia de la quimioterapia y los avances en la cirugía hepática, el número de pacientes candidatos a una resección ha aumentado, con menor riesgo de mortalidad y una mayor esperanza de supervivencia a largo plazo [30].

En relación con la cirugía, el factor con mayor valor predictivo es el margen adecuado de resección y es el único sobre el que el cirujano puede actuar. La dificultad a la hora de valorar la indicación es que la presencia de tumor extrahepático, la posibilidad de conseguir un margen libre de tumor y el número real de metástasis sólo se conocen en el curso de la laparotomía [31]. Los factores pronósticos sirven como guía para aconsejar e informar al paciente sobre el beneficio que puede obtener de la cirugía, pero no son suficientemente fiables basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección.

Aunque no es imprescindible que la cirugía se realice en grandes centros, sí es indispensable disponer de unos mínimos requisitos técnicos y humanos exigibles según los estándares actuales que condicionen la acreditación para realizar este tipo de tratamiento quirúrgico [32]. Actualmente un tratamiento multidisciplinario que incluya cirujanos digestivos, oncólogos, y radiólogos, es esencial para obtener un resultado óptimo con mejores datos de supervivencia [19, 33].

### Datos generales

Sobre la efectividad nuestra serie presenta una supervivencia global del 38% a 5 años y una supervivencia libre de enfermedad del 19%. Resultados similares a los publicados en un metanálisis en el año 2012 [34] donde se incluyeron 19 estudios con más de 2.000 pacientes, y con unos resultados de supervivencia global a los 5 años de un 38,4% (32,6 - 40,3) y una supervivencia libre de enfermedad de 27,6% (22,4 - 32,8).

Sobre la morbilidad, el 85% no han presentado complicaciones. El tratamiento de las complicaciones fue médico en el 98% de los casos, radiología intervencionista en el 1,3 %, y sólo en un caso fue necesaria la reintervención. Otros estudios presentan resultados similares con una morbilidad entre el 15% y el 46% [17,18]. La estancia media hospitalaria en nuestro estudio fue de 10,4 días, similares a obtenidas en publicaciones del mismo entorno que se sitúan entre 7 y 11 días [35,36].

Sobre la mortalidad, sólo falleció un paciente a los 28 días de cirugía en un solo tiempo,

con 82 años y un riesgo de anestesia nivel ASA III (American Society of Anesthesiologists), valorando además que el 63,5% de los pacientes eran ASA III. La mortalidad en series publicadas [2,15,3] oscila entre 1 y 4%.

Solamente 3 variables han tenido significación estadística en nuestra serie: número de metástasis >3 ( $p<0,042$ ), la enfermedad extrahepática ( $p<0,036$ ), y el tamaño >30 mm ( $p<0,017$ ).

#### Resecciones hepáticas

En general, la mayor parte de los autores recomiendan el uso de resecciones anatómicas frente a las resecciones limitadas. Las ventajas de unas técnicas sobre otras no están plenamente demostradas, pero desde el punto de vista práctico parece razonable utilizar como técnica de elección las segmentectomías, siempre que sean factibles, ya que cumplen los criterios oncológicos de radicalidad, conservan parénquima y tienen menos morbimortalidad que las hepatectomías [37,38]. Una mayor resección no asegura un mejor resultado y aumenta considerablemente la morbimortalidad; lo realmente importante es conseguir un adecuado margen de resección [38,39]. Nuestras resecciones fueron anatómicas en el 60%, siendo las segmentectomías ( $n=70$ ) las más realizadas, y limitadas en el 13%.

Las publicaciones sobre resecciones hepáticas presentan una supervivencia de 35% [25] y 47% [22] a 5 años, morbilidad entre 23% y 21%, y mortalidad del 3% y 0,4%, para ambas series respectivamente. Nuestros resultados están en consonancia, con datos de supervivencia de 39%, morbilidad de un 18% y mortalidad nula.

#### Cirugía en un tiempo

Para realizar una resección simultánea se debe descartar enfermedad extrahepática en la estadificación preoperatoria, asegurar una resección completa del tumor colorrectal sin complicaciones, y la posibilidad de resección radical completa de la metástasis. Según datos publicados no hay diferencia en supervivencia ni de morbilidad (nivel de evidencia IIa y grado de recomendación III) [40]. En la actualidad, y en centros especializados, si se dispone de dos equipos quirúrgicos competentes en cirugía colorrectal y hepática es una opción válida [41]. Una revisión sistemática de la literatura publicada en 2006 [31] que analizó todos los estudios desde 1980 (un total de 529 estudios), que incluyesen al menos 100 pacientes con un seguimiento de al menos 30 días para valorar posibles complicaciones postoperatorias y de al menos 24 meses para

valorar supervivencia, mostró valores de un 30% a los 5 años, de los cuales dos tercios estaban libres de enfermedad.

En nuestra unidad y en colaboración con la de coloproctología se han intervenido 25 pacientes, obteniendo mejores resultados que los publicados en estudios similares con 37 pacientes [36]. Nuestra

supervivencia a los 5 años es de un 35% frente a un 22% del otro artículo, una morbilidad del 24% frente a un 49% y una mortalidad de 0,6% frente a 9%.

No existe consenso respecto a si la intervención simultánea se puede considerar mejor que el abordaje en dos tiempos (resección hepática o de colon en primer lugar) [42], pero es una opción que podría ofrecer mayor calidad de vida y menores costos globales. También podría contribuir a una menor inmunosupresión en comparación con la asociada a las dos intervenciones separadas, con menores posibilidades de diseminación tumoral. Además, las posibles complicaciones tras la resección colorrectal podrían contribuir a retrasar el inicio de la quimioterapia y, por tanto, del abordaje de la metástasis hepática.

Radiofrecuencia.

A medida que se fueron ampliando los criterios de reseabilidad de las metástasis hepáticas, la RFA ha ganado protagonismo como adyuvante a la resección quirúrgica y en el planteamiento de hepatectomías en 2 etapas, con excelentes resultados [43].

Entre los pacientes de estudio se realizaron 22 RFA por laparotomía exploradora, con una supervivencia del 9% a los 5 años, muy parecida a los resultados obtenidos por otros estudios con un 10,2% [44].

En 17 pacientes se asoció la RFA con cirugía con similares datos en cuanto a morbilidad frente a otros estudios, 12% y 19,8%. [44].

Enfermedad extrahepática

La presencia de enfermedad metastásica extrahepática también se asocia con un pronóstico desfavorable. En el artículo de Elias [45] plantearon la posibilidad de que el factor más determinante de la supervivencia de los pacientes a los que se consiguió resear tanto las metástasis hepáticas como las lesiones extrahepáticas fuese el número total de éstas, independientemente de su localización en el hígado o fuera del mismo, incluyendo la carcinomatosis peritoneal o las metástasis viscerales en pulmón, adrenales, ovario o bazo. En nuestros resultados la presencia de enfermedad extrahepática es

estadísticamente significativa ( $p < 0,024$ ), con una supervivencia a 5 años del 16%, frente a un 45% que no la presenta.

En una revisión del 2012 [46] (22 estudios con 1.142 pacientes) se concluyó que la presencia de enfermedad metastásica extrahepática, sincrónica o no a las metástasis hepáticas, actualmente ya no se considera una contraindicación absoluta para la resección en pacientes seleccionados, siempre y cuando

sea posible una resección R0 en ambas. Los autores también concluyen que la morbimortalidad de la resección sincrónica hepática y extrahepática es muy baja ( $< 28\%$  y  $< 1\%$ , respectivamente).

#### Recidiva hepática

Desde hace décadas se ha demostrado la efectividad de realizar una re-hepatectomía en aquellos pacientes que sufren una recidiva hepática [47-49]. En la actualidad, se plantea como la única opción válida [50], con similares resultados de supervivencia que en la primera intervención [51]. En cuanto a los factores que determinan el éxito de la segunda hepatectomía, una mayor resección en la primera intervención está asociado con un menor éxito en la segunda. Se recomienda que en la primera intervención sólo se realice un mayor resección en caso de que no pueda conseguirse un margen negativo con una menor [52]. La elaboración de unos criterios que ayuden a los médicos a poder elegir los mejores candidatos para una segunda hepatectomía mejora los resultados de supervivencia de los pacientes [53].

En cuanto a los factores que determinan el éxito de la segunda hepatectomía, una resección mayor en la primera intervención puede estar asociado con un menor éxito en la segunda, por la posibilidad de no poder dejar un remanente hepático funcionando o margen de resección adecuado. Se recomienda que en la primera intervención sólo se realice una resección mayor en caso de que no pueda conseguirse un margen negativo (33,34).

En relación con la cirugía, el factor con mayor valor predictivo es el margen adecuado de resección y es el único sobre el que el cirujano puede actuar. La dificultad a la hora de valorar la indicación, radica en que la presencia de tumor extrahepático, la posibilidad de conseguir un margen libre de tumor y el número real de metástasis sólo se conocen en el curso de la laparotomía (35). Los factores pronósticos sirven como



guía para aconsejar e informar al paciente sobre el beneficio que puede obtener de la cirugía, pero no son suficientemente fiables basar en ellos una contraindicación absoluta para la resección (25,36).

Estudios previos sugirieron la viabilidad de este enfoque (28), pero la realidad es que la rehepatectomía crea una serie de cambios en la técnica, que combina las dificultades asociadas con la cirugía en un hígado potencialmente dañado por la quimioterapia y regeneración, a menudo frágiles y los de las adherencias intraabdominales entre el hígado y estructuras vecinas, incluyendo el diafragma, que están relacionados con la primera la resección (37-41).

En cuanto a la eficacia, con una mediana de seguimiento de 71 (12-120) meses, nuestra serie muestra una tasa de supervivencia global a los 5 y 10 años del 48% y una tasa de supervivencia libre de progresión a 5 y 10 años del 48%, es decir, 14 de los 34 pacientes reintervenidos están vivos a los 10 años; estos resultados son similares a los publicados en las series con un número similar de pacientes y en la misma unidad temporal (42).

La recidiva hepática es del 44% (n=12/27) con intervalo de tiempo libre de 20 meses de media; en otro estudio con características similares (43), un 36,9% presentaron una recidiva hepática, de los que el 70% ocurrió a los 12 meses y alcanzó el 95% a los 2 años. Lesiones recurrentes fueron identificadas en el hígado (12), en pulmón (2) y óseas (2). Dos pacientes tuvieron recurrencias simultáneas en el hígado y el pulmón.

En cuanto a la morbilidad, en el 9% de los casos hubo complicaciones y el tratamiento de las mismas fue médico en el 100% de los casos. Otros estudios han mostrado resultados con tasas de morbilidad superiores, con una mediana de 21% (0-42) (42). La estancia media hospitalaria en nuestro estudio fue de 8,9 días ligeramente inferior a las cifras obtenidas en los estudios publicados que son similares entre 7 y 11 días (36).

En cuanto a la mortalidad a 30 días fue del 0%, a pesar de que el 63,3% de los pacientes son ASA III (*American Society of Anesthesiologists*), y el 27% mayores de 70 años. Las tasas de mortalidad en las series publicadas oscilan entre el 0 y 3% (42).

En cuanto las resecciones hepáticas, en términos generales, la mayoría de los autores recomiendan el uso de la resección anatómica en contraposición a la resección limitada o tumorectomía). Desde un punto de vista práctico, parece razonable utilizar las segmentectomías como la técnica de elección, siempre que sea factible, ya que cumplen

con los criterios de radicalidad oncológica, preservar parénquima y tienen menores tasas de morbi-mortalidad que las hepatectomías mayores (37,38). La resección ampliada no garantiza mejores resultados y aumenta el riesgo de morbi-mortalidad considerablemente; lo que es más importante es lograr un margen de resección adecuado (38,39).

EL 96% de nuestras resecciones fueron anatómicas, con segmentectomías (n = 26/27) siendo el tipo que más a menudo se realiza. Nuestro índice de reseccabilidad es de 79,4% (n=27/34), aunque en siete pacientes se asoció la RFA en una lesión contralateral a la resección.

En el análisis univariado, los predictores de resultado, el tamaño (> 5cm), número de transfusiones (>3), el número de metástasis (>3), la presencia de enfermedad extrahepática y márgenes quirúrgicos (<10mm) se asociaron con una peor supervivencia global. (Tabla 2).

No hay variables estadísticamente significativas en esta serie, posiblemente debido al tamaño de la muestra, aunque en nuestra serie global de 147 pacientes, el número de metástasis > 3, tamaño y la presencia de enfermedad extrahepática fueron significativas (36).

A pesar de los buenos resultados de supervivencia a cinco años (48%), se observó una alta tasa de recurrencia después de una re-hepatectomía del 44%. La discrepancia relativa entre la alta tasa de supervivencia global y riesgo significativo para su posterior recurrencia puede explicarse por el hecho de que en un 37,5% de los pacientes que desarrollaron la recurrencia después de una hepatectomía de repetición fueron tratados con cirugía más RFA o margen de resección fue inferior a 10 mm. Entre los factores pronósticos relacionados con la segunda hepatectomía, únicamente los márgenes quirúrgicos negativos (>10mm) se asociaron con un menor riesgo de recurrencia adicional y una supervivencia global a 5 años del 72%. Hasta la fecha y en ausencia de otras variables importantes, la capacidad de lograr márgenes negativos es probablemente el principal factor que debe ser tenido en cuenta a la hora de seleccionar a los pacientes para una nueva resección; los resultados oncológicos de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos en la re-resección son inferiores al 25%. Tabla 2.

Por otra parte, al igual que el hígado es el sitio más común de recidiva después de la primera resección lo es también después de segunda (12/27). El presente hallazgo refuerza la dificultad de erradicar completamente la enfermedad usando una combinación de cirugía y quimioterapia sistémica. En nuestra serie hemos utilizado esquemas de tratamiento quimioterápico en el que hemos asociado anticuerpos monoclonales, sin embargo, no tenemos evidencia de que estos agentes reducen las tasas de recurrencia en comparación con la quimioterapia, sin agentes, utilizada en el estadio III CCR (44). Lo más probable es que estos pacientes con tasas elevadas de supervivencia global y libres de progresión tumoral, se hayan beneficiado de una combinación de un abordaje quirúrgico agresivo y una biología tumoral relativamente favorable. Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes de cinco años sufren una muerte relacionada con el cáncer, mientras que los que sobreviven 10 años parecen estar curados (45).

La principal debilidad de este estudio es el pequeño tamaño de la muestra lo que ha limitado la posibilidad de alcanzar significación estadística. Dado que el análisis es de una unidad temporal de 10 años y ha habido cambios tanto en el diagnóstico por la imagen, nuevos agentes quimioterápicos y en las técnicas quirúrgicas como la biparticipación hepática, es posible que algunos de nuestros pacientes se hubiesen podido beneficiar de esta mejora en el tratamiento de las MHCCR. Sin embargo, el hecho de que todos los pacientes hayan sido valorados por el mismo equipo multidisciplinar e intervenidos por el mismo cirujano reduciría el sesgo derivado de la variabilidad de tratamiento en estos pacientes.

La resección hepática por MH colorrectales se ha establecido como una práctica segura, con resultados favorables en pacientes cuidadosamente seleccionados<sup>28-30</sup>, al igual que ocurre con las MH de tumores neuroendocrinos<sup>4-8</sup>. En el caso de los tumores primarios extraabdominales, por la posible diseminación a regiones extrahepáticas de forma inicial<sup>1,2</sup>, se han planteado, históricamente, dudas sobre la utilidad del tratamiento quirúrgico de las MH<sup>31</sup>. Actualmente, debido a la falta de datos que apoyen otras modalidades terapéuticas, la mejora de los estudios preoperatorios y la seguridad de las técnicas de la cirugía hepática, el tratamiento de las MHNCNN está cobrando entusiasmo. El presente trabajo recoge la experiencia de un centro hospitalario de

segundo nivel en el que se ha realizado el tratamiento quirúrgico de las MHNCNN de 22 pacientes, con un total de 26 intervenciones, incluyendo resecciones hepáticas, acompañadas o no por RF y 6 casos en los que el tratamiento exclusivo con RF. Con el desarrollo de la embolización portal, la asociación de resección quirúrgica más RF y el uso de la ecografía intraoperatoria, han aumentado las posibilidades de resección, en particular de los pacientes con metástasis múltiples bilaterales<sup>24</sup>, utilidad que ya estaba reconocida para la RF en tumores hepáticos primarios y metastásicos de origen colorrectal<sup>32</sup>. Sin existir muchos estudios sobre el uso de la RF para el tratamiento de MHNCNN, encontramos en la literatura algunos sobre las MH del cáncer gástrico, mama y colangiocarcinoma, con buenos resultados<sup>33,34</sup>. En nuestra serie la RF se utilizó como complementario a la cirugía en un caso y, en 6 casos, como único tratamiento, pacientes estos últimos que no se consideraron aptos para poder realizar una resección quirúrgica, por ser MH bilobales o de localización que imposibilitaba la cirugía.

La supervivencia acumulada ha sido del 81% al año, 66% a los 2 años y 52% a los 5 años, con tres pacientes que sobreviven libres de enfermedad al final de nuestro estudio, con un seguimiento de 15, 41 y 75 meses y que se corresponden con pacientes intervenidos por MH de cáncer de vesícula, gástrico y mama respectivamente, poniendo de manifiesto que la resección de las MHNCNN proporciona sobrevivias a tener en cuenta. En la Tabla 1 se muestran otros estudios, observándose cómo en las series de mayor número de pacientes la supervivencia a los 5 años máxima es del 45%, estando por debajo de lo mostrado en nuestra serie (52%), aunque esta comparación en pacientes con MHNCNN puede estar interferido por la diversidad de tipos de tumores incluidos en cada serie, con diferente comportamiento biológico.

En relación a la seguridad del tratamiento quirúrgico, en nuestra serie no se presenta ningún caso de mortalidad operatoria y la morbilidad es del 23%, datos similares a los reportados en otros trabajos, en los que la mortalidad muestra valores de 0-9% y la morbilidad de 0-33%<sup>3,9-23</sup>. En nuestra serie, únicamente dos factores han presentado significación en relación a una supervivencia inferior, la presencia de ganglios positivos en la cirugía del tumor primario y la presencia de enfermedad extrahepática en la cirugía de las MH, en concordancia con otros trabajos<sup>19-22</sup>.

De este modo, nuestros resultados, aún encontrándose en la misma línea de otros

trabajos publicados, requieren ciertas reflexiones. En varias publicaciones<sup>19,22</sup>, se sugiere un peor pronóstico cuando los tumores primarios son de origen gástrico o esofágico, que en nuestro estudio se cumple, con la excepción de un paciente con cáncer gástrico que presenta una supervivencia superior a 4 años, falleciendo por la diseminación hepática. Se han incluido dos pacientes con carcinoma pancreático, que aunque a priori no estaría indicada la cirugía al presentar MH, se incluyeron en el tratamiento quirúrgico excepcionalmente, tratándose de un paciente de 30 años, con una MH única que se resecó y, un segundo caso, en que el diagnóstico de carcinoma de páncreas se obtuvo tras la cirugía de una MH sin origen conocido.

Algunos estudios<sup>19-21</sup> muestran como factor de mejor supervivencia la existencia de un intervalo libre de enfermedad prolongado, en nuestra serie no ocurre lo mismo. Igualmente, no se han visto diferencias significativas en relación a los bordes de la resección hepática, al tipo de tumor primario y la histología del mismo en nuestro trabajo, factores que sí aparecen determinantes en otros estudios<sup>19,22</sup>.

Los pacientes con recurrencia de la enfermedad hepática suele ser indicativo de peor pronóstico, aunque son varios los autores que han señalado que la hepatectomía de repetición puede mejorarla supervivencia<sup>19</sup>. Nuestros pacientes sometidos a rehepatectomía presentaron una supervivencia elevada y uno de los pacientes permanece vivo al finalizar el estudio, aunque presenta recidiva tumoral hepática y retroperitoneal, correspondiendo a una paciente con un adenocarcinoma de la corteza suprarrenal, mejor supervivencia que también exponen algunas publicaciones<sup>35</sup>.

Como limitaciones de nuestro trabajo estarían el reducido número de casos tratados de MHNCNN en nuestro centro hospitalario, la elevada variedad histológica de tumores, con diferente comportamiento biológico, y el largo período recogido, 10 años, en los que el arsenal terapéutico oncológico para estos tipos de tumores ha ido variando de forma significativa.

Igualmente se han incluido pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico y pacientes sometidos a RF, con escasos pacientes en cada grupo, por lo que los resultados en la comparación de ambos también se ve limitada, necesitando ampliarse nuestra serie de pacientes para poder obtener unos resultados más concluyentes, si bien estos son alentadores.

Con todo lo expuesto, podríamos decir que el antiguo dogma de que “No hay papel en

el tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de los tumores no colorrectales no neuroendocrinos” ha dejado de ser válido en la actualidad, ya que la cirugía de las metástasis en estos pacientes está aportando sobrevidas importantes. A diferencia de lo que ocurre en el cáncer de colon, donde la cirugía de las metástasis juega un papel clave y la quimioterapia actúa como adyuvante, en los tumores no neuroendocrinos no colorrectales, podríamos decir que el tratamiento sistémico es la base del tratamiento y, una vez estabilizada la enfermedad, la cirugía actúa complementando a ésta<sup>19</sup>. El tratamiento de las MHNCNN debe llevarse a cabo en aquellos centros en los que exista un equipo multidisciplinario que valore al paciente de manera individual y equipos quirúrgicos expertos en cirugía hepática en los que se cumplan los estándares de calidad ya establecidos para la cirugía de las metástasis hepáticas de origen colorrectal

## **CONCLUSIONES**

**CONCLUSIONES:**

- 1) Los resultados obtenidos en nuestra unidad de cirugía en cuanto a morbilidad, mortalidad y supervivencia actuarial a cinco años son equiparables a los de otras unidades de grandes centros, que se consideran en la actualidad como estándares de calidad. La mortalidad asumible se sitúa en torno al 5%, estando en nuestra serie en el 0,6%, la morbilidad inferior al 20%, y entre nuestros resultados una tasa de complicaciones global del 18%, y una supervivencia actuarial a 5 años superior al 30% mientras la nuestra se encuentra en el 38%. Es evidente, que nuestra unidad en cuanto a la cirugía de las metástasis hepáticas, cumple con los estándares de calidad, y puede compararse con los centros de referencia.
- 2) Las MHCRS pueden ser intervenidas de forma simultánea al tumor primario en pacientes seleccionados siempre que el equipo sea especializado. La morbimortalidad y la supervivencia son similares tanto en la intervención simultánea como en la secuencial.
- 3) Las MHNCNN representan un estadio avanzado de numerosos tumores malignos, pudiéndose tratar con seguridad y con unas tasas de supervivencia aceptables. El abordaje multidisciplinario de todos los pacientes es fundamental para un tratamiento óptimo de estos pacientes, en los que la hepatectomía y la ablación por radiofrecuencia en casos seleccionados debe ser considerada, junto con un tratamiento oncológico adecuado.
- 4) Nuestros datos refuerzan la utilidad de una hepatectomía repetición para MHCCR recurrente, como un tratamiento seguro asociado con una excelente supervivencia a largo plazo, similares a los publicados tras resecciones hepáticas primarias.



## **BIBLIOGRAFÍA DEL PROYECTO**

**BIBLIOGRAFÍA DEL POYECTO**

1. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. Available at: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Accessed 7-7-2014.
2. Spanish Statistical Office. Hospital Morbidity Survey. Available at: [http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15%2Fp414&file=ine\\_base&L=1](http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15%2Fp414&file=ine_base&L=1). Accessed 7-7-2014.
3. World Health Organization. World health statistics 2008. Available at: [http://www.who.int/gho/publications/world\\_health\\_statistics/EN\\_WHS08\\_Full.pdf](http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/EN_WHS08_Full.pdf). Accessed 7-7-2014.
4. Nordlinger B, Van CE, Gruenberger T, et al. Combination of Surgery and Chemotherapy and the Role of Targeted Agents in the Treatment of Patients With Colorectal Liver Metastases: Recommendations From an Expert Panel. *Ann Oncol* 2009. 20(6): 985-92.
5. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, et al. Epidemiology and Management of Liver Metastases From Colorectal Cancer. *Ann Surg* 2006. 244(2): 254-9.
6. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, et al. A Population-Based Study of the Incidence, Management and Prognosis of Hepatic Metastases From Colorectal Cancer. *Br J Surg* 2006. 93(4): 465-74. Mayo SC,
7. Heckman JE, Shore AD, Nathan H, et al. Shifting Trends in Liver-Directed Management of Patients With Colorectal Liver Metastasis: a Population-Based Analysis. *Surgery* 2011. 150(2): 204-16.
8. Andres A, Toso C, Adam R, et al. A Survival Analysis of the Liver-First Reversed Management of Advanced Simultaneous Colorectal Liver Metastases: a LiverMetSurvey-Based Study. *Ann Surg* 2012. 256(5): 772-8.
9. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, et al. Detailed Pathologic Characteristics of the Primary Colorectal Tumor Independently Predict Outcome After Hepatectomy for Metastases. *Ann Surg Oncol* 2013. 20(1): 148-54.
10. Aloia TA, Adam R, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D. Outcome Following Hepatic Resection of Metastatic Renal Tumors: the Paul Brousse Hospital Experience. *HPB (Oxford)* 2006. 8(2): 100-5.
11. Kopetz S, Chang GJ, Overman MJ, et al. Improved Survival in Metastatic Colorectal Cancer Is Associated With Adoption of Hepatic Resection and Improved Chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009. 27(22): 3677-83.
12. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Actual 10-Year Survival After Resection of Colorectal Liver Metastases Defines Cure. *J Clin Oncol* 2007. 25(29): 4575-80.
13. House MG, Ito H, Gonen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival After Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer: Trends in Outcomes for 1,600 Patients During Two Decades at a Single Institution. *J Am Coll Surg* 2010. 210(5): 744-5.
14. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, et al. Survival After Liver Resection in Metastatic Colorectal Cancer: Review and Meta-Analysis of Prognostic Factors. *Clin Epidemiol* 2012. 4: 283-301.

15. Weiss MJ, D'Angelica MI. Patient Selection for Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Cancer. *J Gastrointest Oncol* 2012. 3(1): 3-10.
16. Adams RB, Aloia TA, Loyer E, et al. Selection for Hepatic Resection of Colorectal Liver Metastases: Expert Consensus Statement. *HPB (Oxford)* 2013. 15(2): 91-103.
17. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding Criteria for Resectability of Colorectal Liver Metastases. *Oncologist* 2008. 13(1): 51-64.
18. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440-48.
19. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Effect on outcome of recurrence patterns after hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1096-03.
20. Portier G, Elias D, Bouche O et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4976-88
21. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. *Am J Surg*. 1963; 105:
22. López R, Montalvá E, Moya A et al. Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. . *Cir Esp*. 2007; 81(5): 269-75
23. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, et al. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982-99.
24. Durán Jiménez-Rico H y cols. Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?. *Cir Esp* 2005; 78: 75
25. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238:871-83.
26. De Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg* 2009; 250: 440-48.
27. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y., et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002; 236: 397-406.
28. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004; 239: 818-25.
29. [Pawlik TM](#)<sup>1</sup>, [Izzo F](#), [Cohen DS](#), [Morris JS](#), [Curley SA](#). Resección combinada y la ablación por radiofrecuencia de tumores malignos hepáticos avanzados: resultados en 172 pacientes. [Ann Surg Oncol](#) 2003 Nov; 10 (9): 1059-1069.
30. López R, Montalvá E, Moya A et al. Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. . *Cir Esp*. 2007; 81(5): 269-75

31. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Brit J Surg*. 2007; 94:145–61
32. Martí J, Marta M, Fuster J et al. Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis. *World J Gastroenterol*. 2009; 15: 2587-94.
33. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1271-80.
34. Figueras J, Torras J, Valls C et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir esp*. Vol. 70, Julio 2001, Número 1
35. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastásico. *Cir Esp*. 2011; 89: 10-19.
36. Adam R, Levi F, Navarro F et al. Combined treatment of irresectable liver metastases of colorectal cancer by chemotherapy and subsequent hepatic resection. *Br J Surg* 1992; 79(suppl): S79 (abstract).
37. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB*. 2011; 13:71-2.
38. Figueras J, Valls C, Rafecas A et al. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2001; 88: 980-5.
39. Bismuth H, Adam R, MD, Navarro F, et al. Re-resection for colorectal liver metastases. *The Surgical Oncology Clinics of North America*. Vol. 5. n° 2. April, 1996, 353-363.
40. Adam R, MD, Bismuth H, MD, Castaing D et al., M.D. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases. *Annals of Surgery*, vol. 225, n°. 1, 1997, 51-62. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238:871–83.
41. Adam R, Pascal G, Azoulay D, et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg* 2003; 238:871–83.
42. DeMatteo R, Palese C, Jarnagin W, et al. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 178-184.
43. Vauthey JN1, Choti MA, Helton WS. AHPBA/SSO/SSAT Consensus Conference on hepatic colorectal metastases: rationale and overview of the conference. January 25, 2006. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1259-60. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choti%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=16952025](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Choti%20MA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=16952025).
44. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, 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: 1254-62.

45. Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg.*1999; 230: 309-18.
46. Clavien PA, Barkun J, deOliveira ML. et al. TheClavien- Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250: 187-96.

**ANEXOS**

ANEXO: 1. BASE DE DATOS.

<b>Hepatectomía por metástasis de los tumores colorrectales</b>			
Tipo de protocolo:		Número de protocolo:	
Nº	<b>141</b>		
<b>Datos del paciente</b>			
NHC		DNI	
Nombre			
Fecha de nacimiento	Edad	Sexo	ASA
<b>Reconocimiento colorrectal</b>			
Localización:	(1=Drch / 2=Transverso / 3=Izq / 4=Recto)		
Fecha resección			Hospital Clínico: (1=Si/2=NO)
TNM:	(1=A / 2=B / 3=C)		Colectomía: (1 = D / 2 = I / 3 =R)
Invasión ganglionar:	(1=Si/2=NO)		Organos vecinos
Quimio adyudante	(1=Quicio/ 2=Cromo)		
Tipo:			
Duración:	Ciclos		
<b>Estudio hepatico</b>			
Aparición de metástasis hepática:		Tipo: (1=Sin/2=Meta)	
		Diagnóstico por imagen:	
Número de metástasis:			
Segmento:	I:	II:	III:
	IV:	V:	VI:
	VII:	VIII:	
Tamaño (mm):	1:	2:	3:
	4:		
Resecabilidad posible:	Operatorio		ECO-TAC:
Resecabilidad imposible:	Operatorio		ECO-TAC:
<b>Intervención</b>			
Intervención: 1=Resección hepática / 2=PAC arterial / 3= Exploración / 4=Radiofrecuencia / 5=1+4			
Fecha:			
Primer tratamiento: 1=SI / 2= NO			
Sistemática:	Tipo:	Duración:	Ciclos:
Arterial:	Tipo:	Duración:	Ciclos:
Indicación Quicio:	De principio: 1=SI / 2= NO		
Intervalo colectomía:			
Irrescabilidad:	1=SI / 2= NO		Causa irrescabilidad: 1=<50% / 2=>50%
Respuesta a la quimio:			

<b>Resección</b>					
Fecha:	Intervalo quimio:			Ciclos:	
Hepatectomía reglada	(1=HD / 2=LD / 3= HG / 4= LG / 5= LG+)				
Segmentectomía:					
Subsegmento					
Metastasectomía: (1= Si / 2= NO)	Número:				
Total					
Resección: (1= Curativa / 2= Paliativa)	Causa:				
BT:	GOT:	GPT:	LDH:	PA:	GGT:
	ACE:		CA19-9:		

<b>Intervención</b>					
Clampage pedicular:	Duración:				
Total					
Selectiva:	Tipo (1=D / 2=G / 3=Sect.)				
Excl. vasc. Total:					
Transf. Preoperatorio: (1=Si / 2= No)	Concentrados de hemátis:	Plasma:	Autotransfusión:		

<b>Exploración quirúrgica</b>							
Número de metástasis hepáticas:				Exploración:			
Localización y talla (1-4):							
I:	II:	III:	IV:	V:	VI:	VII:	VIII:
Invasión tumoral (%):				Localización:			
Metástasis extrahepáticas abdom:							

<b>Anatomía Patológica</b>			
Necrosis:	Esteatosis:	Nod. Sat.:	Invasión vasc:
Margen de reducción:			
Remisión quirúrgica:	(1=completa / 2= Parcial)		

<b>Epidemiología</b>	
Mortalidad operatoria:	Causa:
DEH:	
Complicaciones locales:	Complicaciones generales:
Reincidencia hepática: (1=Si / 2= No)	Tratamiento posterior: (1=Quimio / 2=Resección)
Reincidencia extrahepática: (1=Si / 2= No)	Tratamiento posterior: (1=Quimio / 2=Resección)
Estado: (1=vivo / 2= Muerto)	Fecha última visita:
Causa de la muerte:	Fecha:



ANEXO 2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Parámetros	Casos		Supervivencia actuarial					Test de rangos logarítmicos
	nn	%	12	24	36	60	120	
Hombre								
Mujer								
<=3 nódulos								
> 3 nódulos								
Sincrónica								
Metacrónica								
Tamaño <5								
Tamaño >5								
Enfermedad extrahepática SÍ								
Enfermedad extrahepática NO								
Transfusiones NO								
Transfusiones <=3 CH								
Transfusiones > 3 CH								
Margen de resección <10mm								
Margen de resección >=10mm								
CEA<5								
CEA>5								
Tipo Resec. RF								
Tipo Resec. RH								
Tipo Resec. RF+RH								

VARIABLES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO Y COMO SE HACEN OPERATIVAS.

## ANEXO: 3. FACTORES DE SUPERVIVENCIA

**Factores de riesgo incluidos en las distintas escalas predictivas.**

	Nordlinger	MSKCC	Basingstoke
Características primario	+	--	+
N1 Primario	+	+	+
Intervalo primario/M1	+	+	--
Número de metástasis	+	+	+
Tamaño máximo mtx	+	+	+
Edad	+	--	--
Margen de resección	+	+	+
Enfermedad extrahepática	--	+	+
CEA preoperatorio	--	+	+

**Fong Y, Fortner J, Sun RL, et al. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. Ann Surg.1999; 230: 309-18**

## ANEXO: 4. CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES

Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgica, endoscópica y radiológica
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas distintas de las permitidas para las complicaciones de grado I; incluye transfusiones de sangre
III	Requerimiento de intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
IIIa	Sin anestesia general
IIIb	Bajo anestesia general
IV	Complicación con riesgo de vida que requiere manejo en terapia intensiva
IVa	Disfunción simple de órgano (incluyendo diálisis)
IVb	Disfunción múltiple de órganos
V	Muerte del paciente

Clavien PA, Barkun J, deOliveira ML. et al. TheClavien- Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009; 250: 187-96.

## **ANEXO: 5. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS**

**Declaraciones y firmas:**

D./D<sup>a</sup>: [redacted], con DNI: [redacted]

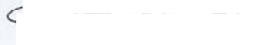
- DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del procedimiento (RESECCIÓN HEPÁTICA POR CIRUGÍA ABIERTA) que se me va a realizar así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran producirse por el acto quirúrgico propiamente dicho, por la localización de la lesión o por complicaciones de la intervención, pese a que los médicos pongan todos los medios a su alcance.
- Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

D<sup>ra</sup>: Navarro Freire

D./D<sup>a</sup>: [redacted]



Colegiado nº 1692  
Fecha: 26/04/2007

D./D<sup>a</sup>: ..... con DNI: .....  
en calidad de ..... a causa de ..... doy mi consentimiento  
a que se le realice el procedimiento propuesto.

Firma del representante

Fecha: 26/04/2007

**Revocación del consentimiento:**

D./D<sup>a</sup>: [redacted] con DNI: [redacted]


REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

Firma del paciente

Firma del representante

Fecha: 26/04/2007

<b>CENTRO SANITARIO HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN CECILIO</b>		<b>SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL</b>	
<b>2</b>	<b>CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> HEPATECTOMIA PARCIAL O NO ESPECIFICADA		
<b>2.1</b>	<b>DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE</b> (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)		
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE	

<b>2.2</b>	<b>PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO</b>		
Francisco Navarro Freire	30/08/2012	FIRMA	
	30/08/2012	FIRMA	
	30/08/2012	FIRMA	
	30/08/2012	FIRMA	
	30/08/2012	FIRMA	

<b>2.3</b>	<b>CONSENTIMIENTO</b>		
Yo, D/Dña J , manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.			
<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.			
<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.			
<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.			
<input checked="" type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.			
NOTA: Márquese con una cruz.			
En Granada		a 30 de agosto	de 2012
EL/LA PACIENTE		EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)	
Fdo.:		Fdo.:	

**ANEXO: 6. INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA PROVINCIA DE GRANADA.**

Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**DON FRANCISCO JAVIER SALMERÓN ESCOBAR, EN CALIDAD DE PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA PROVINCIA DE GRANADA,**

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado favorablemente, en su reunión celebrada el día 31 de marzo de 2014, el proyecto presentado **titulado:** "Cirugía de las metástasis hepáticas." **I.P.** Dr. Francisco Navarro Freire, F.E.A. de Cirugía **del Hospital Universitario San Cecilio de Granada**".

Que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el mencionado estudio.

Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado. Además de acuerdo con la disposición transitoria segunda de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica: podrán tratarse muestras identificadas con fines de investigación, cuando la obtención de dicho consentimiento represente un esfuerzo no razonable.

Y que este Comité acepta que dicho proyecto sea realizado en el **Hospital Universitario San Cecilio de Granada**.

Lo que firmo en Granada, a uno de junio de dos mil catorce.


Nº 72

HOSPITAL UNIVERSITARIO "San Cecilio"  
Avda. Dr. Olóriz, 16. 18012 - GRANADA  
Tfno.: 958 02 30 00