



**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES**

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**

**Tesis Doctoral**

**Morbimortalidad y factores pronósticos de supervivencia en el tratamiento quirúrgico de los pacientes afectos de metástasis hepáticas de origen colorrectal en un hospital de segundo nivel.**

**ANTONIO PALOMEQUE JIMÉNEZ**

**GRANADA. 2015**

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autor: Antonio Palomeque Jiménez

ISBN: 978-84-9125-273-3

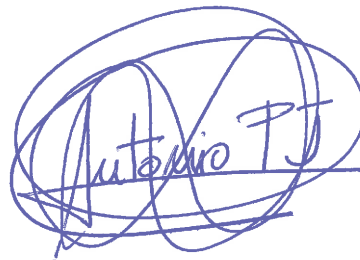
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40440>

El doctorando **D. ANTONIO PALOMEQUE JIMÉNEZ** y el director de la tesis **D. JUAN IGNACIO ARCELUS MARTÍNEZ** garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección del director de la tesis y, hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada a 7 de Julio de 2015



Director/es de la Tesis



Doctorando

Fdo.: Juan Ignacio Arcelus Martínez

Fdo.: Antonio Palomeque Jiménez



**A MIS PADRES, HERMANO**

**Y RESTO DE MI FAMILIA**



# **AGRADECIMIENTOS**





El presente trabajo no hubiera podido realizarse sin la dirección, apoyo, consejos y estímulo continuo y desinteresado de las personas a las que quiero expresar mi agradecimiento.

A mi director de tesis, Prof. Juan Ignacio Arcelus Martínez, que me ha aconsejado y guiado, en todo momento, en la elaboración del trabajo.

Al Dr. José Antonio Jiménez Ríos, como jefe de la Unidad de Cirugía del Complejo Hospitalario Universitario de Granada, por el apoyo continuo y su gestión en los momentos de dificultad.

Al Prof. Francisco Navarro Freire, por ofrecerme la posibilidad de trabajar en este tema de investigación, del cual es un gran conocedor.

A la Dra. Beatriz Pérez Cabrera, porque sin ella creo no hubiera podido realizar esta tesis. Por su apoyo continuo, ánimo, consejos, conocimientos científicos y metodológicos, y por su gran capacidad de dar sin buscar nada a cambio, muchas gracias Beatriz.

A FIBAO y, en especial, a Amanda Rocío González Ramírez, por su asesoramiento en el aspecto metodológico y estadístico.

A mis compañeros de trabajo del Hospital Universitario San Cecilio, Santa Ana de Motril y del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, por ser partícipes de mi formación como cirujano y de mi desarrollo profesional. A mi familia y mis amigos, que siempre han confiado en mí y me han apoyado en todos mis proyectos.



# ÍNDICE



<b>ÍNDICE</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>1.1. CÁNCER COLORRECTAL.</b>	<b>16</b>
1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.	16
1.1.2. ESTADIFICACIÓN.	22
1.1.3. FACTORES PRONÓSTICOS.	26
1.1.4. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO Y RADIOTERÁPICO.	33
1.1.4.1. Tratamiento quimioterápico en el cáncer colorrectal.	33
1.1.4.1.1. Cáncer de colon.	33
1.1.4.1.2. Cáncer de recto.	34
1.1.4.1.3. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.	34
1.1.4.2. Tratamiento radioterápico (RT) en el cáncer colorrectal.	35
1.1.4.2.1. Cáncer de colon.	35
1.1.4.2.2. Cáncer de recto.	36
1.1.4.2.2.1. Consideraciones tumores de recto T3 y/o N+.	36
1.1.4.2.2.2. Tratamiento general.	37
1.1.4.2.2.3. Tumores T4 o irresecables con margen circunferencial afecto por RNM.	37
1.1.4.2.2.4. Pacientes no sometidos a radioterapia preoperatoria.	38
1.1.5. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE CCR NO METASTÁSICO INTERVENIDOS MEDIANTE RESECCIÓN QUIRÚRGICA CON FINALIDAD RADICAL.	39
<b>1.2. METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL.</b>	<b>41</b>
1.2.1. ESTADO ACTUAL.	41
1.2.2. VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON MHCCR.	43
1.2.2.1. Estudios de laboratorio.	43
1.2.2.2. Clasificación Child-Pugh.	44
1.2.2.3. Escala MELD.	45
1.2.2.4. Marcadores tumorales.	46
1.2.2.5. Pruebas de imagen.	47
1.2.2.6. Estudios de la función hepática orientados a la cirugía de las MHCCR.	47
1.2.2.6.1. Volumetría hepática.	47
1.2.2.6.2. Aclaramiento del verde de indocianina.	49
1.2.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS POR IMAGEN Y ESTADIFICACIÓN.	51
1.2.3.1. Valor de las pruebas complementarias por imagen en el manejo de los pacientes con MHCCR potencialmente resecables.	51
1.2.3.2. Ecografía de abdomen convencional.	54
1.2.3.3. Ecografía de abdomen con contraste intravenoso (CEUS).	55
1.2.3.4. Ecografía intraoperatoria (IOUS).	55
1.2.3.5. Resonancia nuclear magnética (RNM).	56
1.2.3.6. Tomografía axial computarizada multicorte (TCMC).	58
1.2.3.7. Tomografía por emisión de positrones (FDG-PET).	60
1.2.4. INDICACIONES QUIRÚRGICAS.	62
1.2.5. CIRUGÍA HEPÁTICA ACTUAL.	67
1.2.5.1. Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Descripción de la segmentectomía hepática. Terminología de Brisbane.	67
1.2.5.2. Tipos de resección hepática.	70
1.2.5.2.1. Resecciones regladas.	74
1.2.5.2.2. Resecciones “conservadoras” o limitadas.	76
1.2.5.3. Técnicas de control y oclusión vascular.	78
1.2.5.3.1. Preacondicionamiento isquémico (PI).	79
1.2.5.3.2. Oclusión del pedículo hepático (maniobra de Pringle).	81
1.2.5.3.3. Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar.	82
1.2.5.3.4. Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal.	83

1.2.5.3.5. Exclusión vascular total.	84
1.2.5.3.6. Cirugía hepática “extrema” y exclusión vascular total con refrigeración.	85
1.2.5.3.7. Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava.	86
1.2.5.3.8. Control vascular aferente-eferente.	86
1.2.5.3.9. Control vascular sin interferencia aferente ni eferente.	88
1.2.5.3.10. Control vascular aferente no eferente.	88
<b>1.2.6. FACTORES PRONÓSTICOS.</b>	<b>90</b>
1.2.6.1. Marcadores moleculares.	90
1.2.6.1.1. Proteína p53.	90
1.2.6.1.2. Ki-67.	93
1.2.6.1.3. Número de copias del gen EGFR.	94
1.2.6.1.4. Telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT).	94
1.2.6.1.5. Pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18.	94
1.2.6.1.6. Inestabilidad de microsatélites.	95
1.2.6.1.7. Mutaciones genes K-ras, N-ras, B-RAF, PIK3CA y PTEN.	96
1.2.6.1.8. Marcadores de superficie de las stem cells CD133, CD44, CD166.	97
1.2.6.2. Factores pronósticos clinicopatológicos y nuevos factores pronósticos. Scores pronósticos.	99
<b>1.2.7. PLANTEAMIENTOS ONCOQUIRÚRGICOS DEL PACIENTE CON MHCCR.</b>	<b>110</b>
1.2.7.1. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO NEOADYUVANTE.	110
1.2.7.1.1. Tratamiento quimioterápico neoadyuvante en MHCCR no resecables.	110
1.2.7.1.1.1. Tratamiento con QT convencional.	111
1.2.7.1.1.2. Terapias dirigidas.	114
1.2.7.1.2. Tratamiento quimioterápico neoadyuvante en MHCCR resecables.	117
1.2.7.1.3. Tratamiento quirúrgico de las MHCCR tras quimioterapia neoadyuvante.	120
1.2.7.1.4. Desaparición completa de las MHCCR tras el tratamiento con QT neoadyuvante.	121
1.2.7.1.5. Terapias locorregionales para el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.	125
1.2.7.1.5.1. Quimioterapia Intraarterial hepática (QTIH).	125
1.2.7.1.5.2. Quimioembolización Intraarterial.	127
1.2.7.1.5.3. Radioembolización.	128
1.2.7.2. MHCCR METACRÓNICAS Y SINCRÓNICAS.	129
1.2.7.2.1. MHCCR metacrónicas.	129
1.2.7.2.1.1. Hepatectomía de MHCCR en un tiempo (one stage hepatectomy).	129
1.2.7.2.1.2. Hepatectomía de las MHCCR en dos tiempos (two stage hepatectomy).	130
1.2.7.2.2. MHCCR sincrónicas.	130
1.2.7.2.2.1. Metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal resecables.	131
1.2.7.2.2.2. Metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal irresecables.	141
1.2.7.3. ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA AVANZADA.	147
1.2.7.3.1. Técnicas para aumentar las posibilidades de resecabilidad de las MHCCR.	147
1.2.7.3.1.1. Quimioterapia sistémica.	147
1.2.7.3.1.2. Embolización venosa portal (EVP).	149
1.2.7.3.1.3. Hepatectomía en dos tiempos (two-stage hepatectomy).	151
1.2.7.3.1.4. Ligadura portal y transección parenquimatosa. Associated Liver Partition with Portal vein ligation Staged hepatectomy (ALPPS).	153
1.2.7.3.2. Tratamiento no resectivo. Tratamientos de destrucción local.	155
1.2.7.3.2.1. Radiofrecuencia.	156
1.2.7.3.2.2. Crioterapia o crioablación.	158
1.2.7.3.2.3. Ablación mediante microondas.	159
1.2.7.4. ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA.	160
1.2.7.4.1. Metástasis peritoneales.	160
1.2.7.4.2. Metástasis pulmonares.	162
1.2.7.4.3. Metástasis ganglionares.	164
1.2.7.4.4. Enfermedad extrahepática de otras localizaciones.	167
1.2.7.4.4.1. Recurrencia locorregional.	167
1.2.7.4.4.2. Metástasis suprarrenales.	168
1.2.7.4.4.3. Metástasis cerebrales y óseas.	168

1.2.7.5. ENFERMEDAD HEPÁTICA RECIDIVANTE. REHEPATECTOMÍAS.	169
1.2.8. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE MHCCR.	174
<b>CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>177</b>
2.1. JUSTIFICACIÓN.	179
2.2. OBJETIVOS.	180
<b>CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>181</b>
3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.	183
3.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO.	183
3.3. DURACIÓN DEL ESTUDIO.	184
3.4. PACIENTES.	185
3.5. RECOGIDA DE DATOS.	185
3.6. METODOLOGÍA.	185
3.6.1. METODOLOGÍA CLÍNICA.	185
3.6.1.1. Valoración preoperatoria.	186
3.6.1.2. Técnica quirúrgica.	189
3.6.2. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.	190
3.6.2.1. Variables analizadas. Codificación de datos.	190
3.6.2.2.1. Datos de filiación/comorbilidad del paciente.	191
3.6.2.2.2. Datos sobre el CCR primario.	192
3.6.2.2.3. Datos sobre las MHCCR.	194
3.6.2.2.4. Datos sobre la resección hepática.	196
3.6.2.2.5. Datos sobre el seguimiento postoperatorio.	198
3.6.2.2.6. Datos sobre la afectación extrahepática.	200
3.6.2.2.7. Datos sobre supervivencia.	200
3.6.3. METODOLOGÍA INFORMÁTICA.	201
3.6.3.1. Hardware.	201
3.6.3.2. Software.	201
3.6.3.2.1. Texto.	201
3.6.3.2.2. Estadística.	201
3.6.3.2.3. Gráficos y tablas.	201
3.6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	201
3.6.4.1. Estadística descriptiva: síntesis de datos y presentación.	202
3.6.4.1.1. Variables cuantitativas.	202
3.6.4.1.2. Variables cualitativas.	203
3.6.4.2. Estadística inferencial: test de contraste de hipótesis.	203
3.6.4.2.1. Técnicas univariantes.	204
3.6.4.2.2. Técnicas multivariantes.	204
3.6.4.2.3. Curvas de supervivencia o de Kaplan Meier.	205
<b>CAPÍTULO 4. RESULTADOS</b>	<b>207</b>
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.	209
4.1.1. FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE.	209
4.1.2. FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR PRIMARIO (CCR).	211
4.1.3. FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MHCCR.	213
4.1.4. FACTORES PRONÓSTICOS INTRAOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA.	216
4.1.5. FACTORES PRONÓSTICOS POSTOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.	220
4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.	223
4.2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL (ANÁLISIS UNIVARIANTE).	223
4.2.1.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente.	223

4.2.1.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario CCR.	225
4.2.1.3. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las MHCCR.	225
4.2.1.4. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.	230
4.2.1.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.	230
<b>4.2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (ANÁLISIS UNIVARIANTE).</b>	<b>234</b>
4.2.2.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente.	234
4.2.2.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario CCR.	234
4.2.2.3. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las MHCCR.	238
4.2.2.4. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.	238
4.2.2.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.	244
<b>4.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.</b>	<b>247</b>
<b>4.2.4. REPRESENTACIÓN GRÁFICA VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.</b>	<b>249</b>
<b>4.2.5. REPRESENTACIÓN GRÁFICA VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.</b>	<b>249</b>
<b>4.2.6. ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES VARIABLES.</b>	<b>262</b>
<b>4.3. CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER.</b>	<b>268</b>
4.3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL DESDE LA PRIMERA HEPATECTOMÍA.	268
4.3.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DESDE LA PRIMERA HEPATECTOMÍA.	268
4.3.3. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN FACTORES PRONÓSTICOS.	271
4.3.4. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.	281
4.3.5. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.	281
<b>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN</b>	<b>293</b>
<b>5.1. SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO UTILIZADO.</b>	<b>295</b>
<b>5.2. SOBRE LOS RESULTADOS.</b>	<b>304</b>
5.2.1. Datos de filiación y comorbilidad del paciente.	304
5.2.2. Datos del cáncer colorrectal inicial.	309
5.2.3. Datos de las MHCCR.	316
5.2.4. Datos del procedimiento quirúrgico.	325
5.2.5. Datos del seguimiento postoperatorio.	338
5.2.6. Datos de supervivencia a largo plazo.	349
<b>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</b>	<b>353</b>
<b>CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>359</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>397</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>403</b>
<b>ANEXO I. ALGORITMOS.</b>	<b>405</b>
ALGORITMO 1. MANEJO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE CCR.	405
ALGORITMO 2. MANEJO DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE CCR.	405
ALGORITMO 3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON CCR.	406
ALGORITMO 4. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL DE CCR Y DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA.	406



<b>ANEXO II. TABLAS.</b>	<b>407</b>
TABLA II-1. CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.	407
TABLA II-2. EJEMPLOS CLÍNICOS DE LOS GRADOS DE COMPLICACIÓN.	409
TABLA II-3. ESTÁNDARES DE CALIDAD EN CIRUGÍA HEPÁTICA.	410
<b>ANEXO III. DOCUMENTO DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA PROVINCIA DE GRANADA.</b>	<b>411</b>



# **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN**



El hígado, que ocupa todo el hipocondrio derecho, es el segundo órgano de mayor tamaño del cuerpo humano, después de la piel y el mayor órgano interno, con un peso aproximado de 1.5 kg y mantiene importantes relaciones anatómicas. Este órgano desempeña diferentes funciones metabólicas que van a repercutir en todo el organismo (metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas), así como su participación en los mecanismos de la coagulación, en la función digestiva, en los procesos inmunológicos, etc.

Las patologías que pueden afectar al hígado son muy variadas, pudiéndose ver afectado por procesos primarios del mismo (infecciones, inflamaciones, tumores y traumatismos) y, de forma secundaria, por afectación de microorganismos o células tumorales procedentes de otras regiones.

Se trata de uno de los órganos donde con mayor frecuencia metastatizan los tumores primarios. El conocimiento, tanto de la etiología como de las formas de presentación de la enfermedad metastásica hepática, es clave para la decisión sobre las diferentes opciones de tratamiento.

En los años 60 Woodington y Wauhg <sup>1</sup>, cirujanos de la Clínica Mayo, publicaron los primeros resultados favorables del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal, enfermedad considerada en aquel tiempo como incurable. Desde entonces hasta la actualidad se han tratado miles de pacientes de estas características, habiéndose publicado resultados muy esperanzadores, con unas supervivencias globales a los 5 años del 20-58% y a los 10 años de unos 16-36%, con una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años con valores del 17-35% <sup>2-24</sup>. (Tabla 1.1).

El hígado, por la situación anatómica que presenta, es un órgano

con unas características singulares, ya que el sistema porto-cava ejerce una función de filtro para la diseminación de las metástasis de los tumores de origen colorrectal, pudiendo ser este órgano, en muchos casos, la única diseminación sistémica que presenten estos tumores, por lo que el tratamiento de estas metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (MHCCR) puede ser curativo<sup>25,26</sup>. En el momento actual, se podría considerar que existe suficiente experiencia reportada para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección o *gold standard* en las MHCCR, siendo el único que consigue un aumento de la supervivencia a largo plazo en los pacientes afectos, e incluso su curación. La evidencia clínica, como ocurre en otras parcelas de la oncología, se basa en estudios retrospectivos, no pudiéndose valorar el verdadero beneficio de la cirugía hepática en estos pacientes, ya que el planteamiento de estudios prospectivos y aleatorizados no es posible, ya que se plantean problemas éticos, al no poder compararse dos grupos de pacientes con afectación metastásica hepática, excluyendo o negando a uno de ellos de la opción de la cirugía. Ha sido esta falta de evidencia clínica de nivel I la que ha llevado en la actualidad a intentar determinar aquellos posibles factores que pudieran estar asociados a la supervivencia y a la posibilidad de recurrencia de la enfermedad, agrupándose incluso en forma de escalas clínicas o scores pronósticos<sup>11,14,16,27-29</sup>.

Por otro lado, existe interés actual por conocer el posible impacto del tratamiento en unidades especializadas en los resultados quirúrgicos obtenidos en diferentes patologías, entre los cuales se encuentra la cirugía hepática (nivel de evidencia II-grado de recomendación B)<sup>30</sup>. Por todo esto, la cirugía de las metástasis hepáticas no debería llevarse a cabo en aquellos centros que no tengan la posibilidad de una valoración y estadificación correcta preoperatoria y que no tengan acceso a los medios necesarios y a un personal entrenado con experiencia para poder realizar la resección hepática.

En los últimos años la resección hepática ha presentado, de forma progresiva, una mejora en relación a sus resultados, presentando en la actualidad una mortalidad <5% y una morbilidad <20%. Estas cifras suponen una mejora clara respecto a las que se presentaban en décadas anteriores, en las que la morbilidad era del 20-40% y la mortalidad arrojaba cifras de un 5-15%, en relación, principalmente con los procesos sépticos, la insuficiencia hepática y las pérdidas sanguíneas perioperatorias <sup>5,19,25,31-35</sup>. A esta mejora de los resultados de morbimortalidad en las resecciones hepáticas ha contribuido el avance en diferentes factores, como la mejor selección de los pacientes que se van a someter a una cirugía hepática, en relación con una mejora de los equipos multidisciplinares; mejora en los tratamientos complementarios, con quimioterápicos (neo y adyuvantes) más eficaces y con menores complicaciones derivadas de la hepatotoxicidad; desarrollo de mejores técnicas diagnósticas así como de las técnicas de intervencionismo radiológico utilizado en ciertos pacientes con MHCCR; desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, basadas en el desarrollo de nuevos instrumentos (ecografía intraoperatoria, instrumentos de corte y sellado, etc.) y en las mejoras anestésicas; mayor especialización de los equipos quirúrgicos, apoyados por un importante desarrollo de la cirugía hepática derivada de los trasplantes hepáticos. Junto a todo lo indicado con anterioridad, ha colaborado también una mejora de todo lo relacionado con los cuidados perioperatorios en este tipo de cirugía <sup>19,33,35-41</sup>.

En la actualidad, existe suficiente experiencia procedente de estudios retrospectivos como para considerar la resección hepática como el tratamiento de elección para algunos pacientes con MHCCR. Así, de acuerdo con diferentes estudios necrópsicos realizados en pacientes fallecidos por cáncer colorrectal, hasta en un 30% las metástasis estaban presentes a nivel hepático como único sitio de diseminación tumoral <sup>42-44</sup>.

Por todo lo anterior, podríamos concluir que la resección hepática es, en la actualidad, la única opción terapéutica, en muchos casos realizada con una intención curativa, por lo que los conceptos “clásicos” que planteaban la posibilidad de inoperabilidad de las MHCCR <sup>45</sup> deben ser reemplazados y, únicamente un equipo multidisciplinar y especialmente cualificado, podrá indicar o descartar la resecabilidad de las metástasis hepáticas, planteamiento que no sólo va a depender del número, tamaño y localización bilateral de las lesiones. De este modo, de estos criterios considerados como “clásicos”, hemos pasado a otros más amplios o menos restrictivos que podríamos denominar criterios “ampliados”, que pretenden aumentar el número de pacientes con MHCCR que pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico y, de este modo, aumentar el número de pacientes que se consideran resecables y que con anterioridad eran descartados para este tipo de tratamiento <sup>4,32,35,37,38,41,46</sup>.

En el presente estudio nos proponemos aportar los datos de nuestra experiencia de 10 años en relación al tratamiento quirúrgico de los pacientes afectos de MHCCR, intentando poner de manifiesto los posibles factores pronósticos que pueden estar involucrados y afectar a la supervivencia global y libre de enfermedad, así como analizar el grado de cumplimiento de los estándares de calidad que se requieren actualmente en relación a los valores de morbilidad y supervivencia en este tipo de pacientes, con la particularidad de que la mayoría de los trabajos presentados suelen ser de hospitales de tercer nivel y, en nuestro caso, se trataría de un hospital de segundo nivel.



**Tabla 1.1. Resultados de las diferentes series sobre tratamiento quirúrgico de MHCCR publicadas en los últimos 10 años.**

Autor	Año	Casos (n)	Morbilidad (%)	Mortalidad (%)	Supervivencia 1 año (%)	Supervivencia 3 años (%)	Supervivencia 5 años (%)	Supervivencia 10 años (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Belev et al. <sup>2</sup>	2006	29	15.9	2.2							
Tanaka et al. <sup>3</sup>	2007	156			85.9	54.4	42		53	26.2	23
Figueras et al. <sup>4</sup>	2007	501			88	67	45	36			
Tamandl et al. <sup>5</sup>	2007	200	10	0							
Cummings et al. <sup>6</sup>	2007	833	31.9	4.3			32.8				
Shah et al. <sup>7</sup>	2007	841		3	88	59	43				
Jonas et al. <sup>8</sup>	2007	660		1.5			37	23			
Ahmad et al. <sup>9</sup>	2007	64					53%				
Abdalla et al. <sup>10</sup>	2007	540	28	1		58					44
Malik et al. <sup>11</sup>	2007	700				62	45			39	31
White et al. <sup>12</sup>	2007	30					58				
Tomlinson et al. <sup>13</sup>	2007	612						16.6%			
Zakaria et al. <sup>14</sup>	2007	662					37				
Lee et al. <sup>15</sup>	2008	116					65.7				30.1
Rees et al. <sup>16</sup>	2008	929	25.9	1.5			36	23			24
Viganò et al. <sup>17</sup>	2008	125				42	23	16		28.7	17
De Jong et al. <sup>18</sup>	2009	1669					47.3			38	30
Martí et al. <sup>19</sup>	2009	189	45.8	1.7	91	54	47				
House et al. <sup>20</sup>	2010	1600		1		63	44			37	30
Borrego-Estella et al. <sup>21</sup>	2010	100	34	0	92	48	30		85	42	24
Chus et al. <sup>22</sup>	2011	455					34	25			
Lendoire et al. <sup>23</sup>	2011	89	32.6	0	90	55	39				
LiverMetSurvey <sup>24</sup>	2013	21697	28.4	2.8	90	61	42	26			

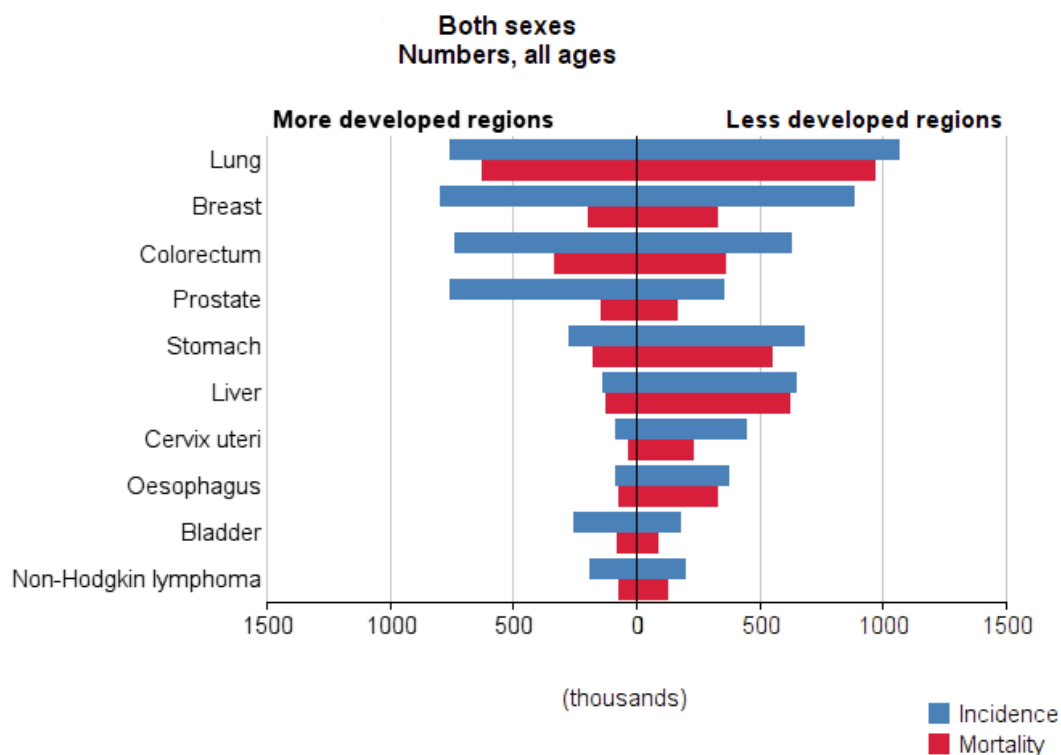
## 1.1. CÁNCER COLORRECTAL.

### 1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA.

Según las publicaciones más recientes, a nivel mundial el cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tumor más frecuente en la población general, con una incidencia de 1.360.602 casos al año (9.7%), detrás del cáncer de pulmón (13%) y del cáncer de mama (11.9%). La mortalidad global a nivel mundial del CCR ocupa el cuarto puesto, provocando la muerte de 693.881 personas al año (8.8% de los fallecimientos por cáncer), por detrás de los tumores de pulmón (19.4%), hígado (9.1%) y estómago (8.8%). En cuanto a la prevalencia estimada a 5 años, el CCR ocupa el tercer puesto, con una prevalencia estimada de 3.543.582 nuevos casos en los próximos 5 años (10.9% de los casos de cáncer), en tercer lugar, detrás del cáncer de mama (19.2%) y el cáncer de próstata (12.1%). Si se desglosan los datos anteriores por sexos, se observa que en el hombre, el CCR ocupa el tercer lugar, con una incidencia de 746.298 casos al año (10.0%), detrás del cáncer de pulmón (16.7%) y próstata (15.0%). La mortalidad es del 8.0% del total de muertes por cáncer, por detrás de los tumores de pulmón (23.6%), hígado (11.2%) y estómago (10.1%). En la prevalencia prevista en los siguientes 5 años, se prevé que el CCR ocupe el segundo lugar, con una prevalencia de 1.953.431 (12.7% de los cánceres), detrás solamente del cáncer de próstata (25.5%). En la mujer, el CCR presenta una incidencia de 614.304 casos al año (9.2%), por detrás sólo del cáncer de mama (25.2%), con una mortalidad del 9.0% del total de muertes por cáncer (320250 defunciones), detrás de las muertes por cáncer de mama (14.7%) y de pulmón (13.8%). En cuanto a la prevalencia prevista a 5 años, en mujeres, el CCR ocupa la segunda posición, con una

prevalencia de 1590151 casos (9.3%), sólo detrás del cáncer de mama (36.4%)<sup>47,48</sup>.

**Gráfico 1.1. Incidencia y mortalidad del cáncer en el mundo.**

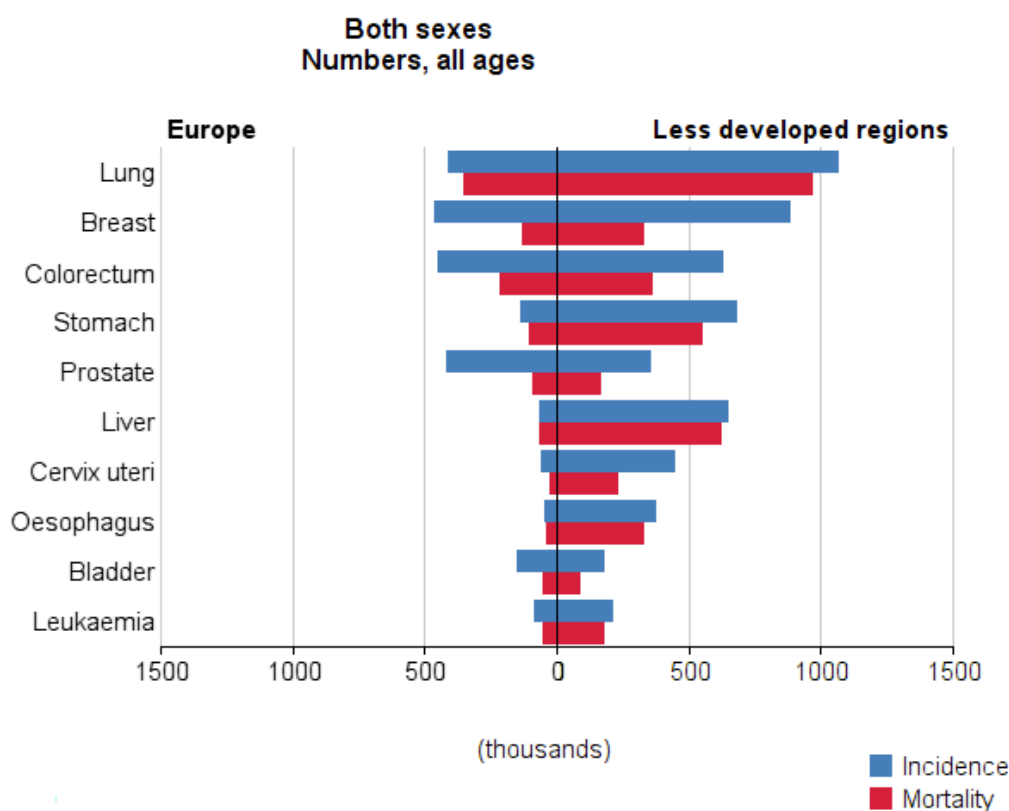


Fuente: GLOBOCAN 2012.  
www.globocan.iarc.fr

En Europa, la incidencia global del CCR, incluyendo ambos sexos, es de 471.240 casos al año (12.8%), muy cerca y solamente por detrás del cáncer de mama (13.4%). La mortalidad del CCR también ocupa el segundo lugar, con un total de muertes al año de 228.223 (11.8%), detrás del cáncer de pulmón (20.1%). La prevalencia prevista para los siguientes 5 años es 1.258.430 casos (12.9%), detrás del cáncer de mama (20.0%) y del cáncer de próstata (16.1). Si analizamos los datos por sexo, se comprueba que en el hombre el tumor más frecuente es el de próstata (22%), seguido del cáncer de pulmón (16.2%) y el CCR (12.8%, 423629 casos al año). La mortalidad del CCR ocupa el segundo lugar, detrás del cáncer de pulmón (26.2%), presentando un valor del 11.1%. La prevalencia a 5 años en el hombre del CCR es del 14.1%, detrás del

cáncer de próstata (32.5%). En la mujer, los datos cambian en algunos puntos. De este modo, el CCR pasa a ser el segundo más frecuente, con una incidencia de 21.6471 casos al año (12.4%), sólo adelantado por el cáncer de mama (28.6%), con una mortalidad del 12.7% de todos los tumores, detrás del cáncer de mama (16.8%) y una prevalencia prevista en 5 años de 572.558 casos (11.6%), sólo detrás del cáncer de mama (39.7%)<sup>47,48</sup>.

**Gráfico 1.2. Incidencia y mortalidad del cáncer en Europa.**

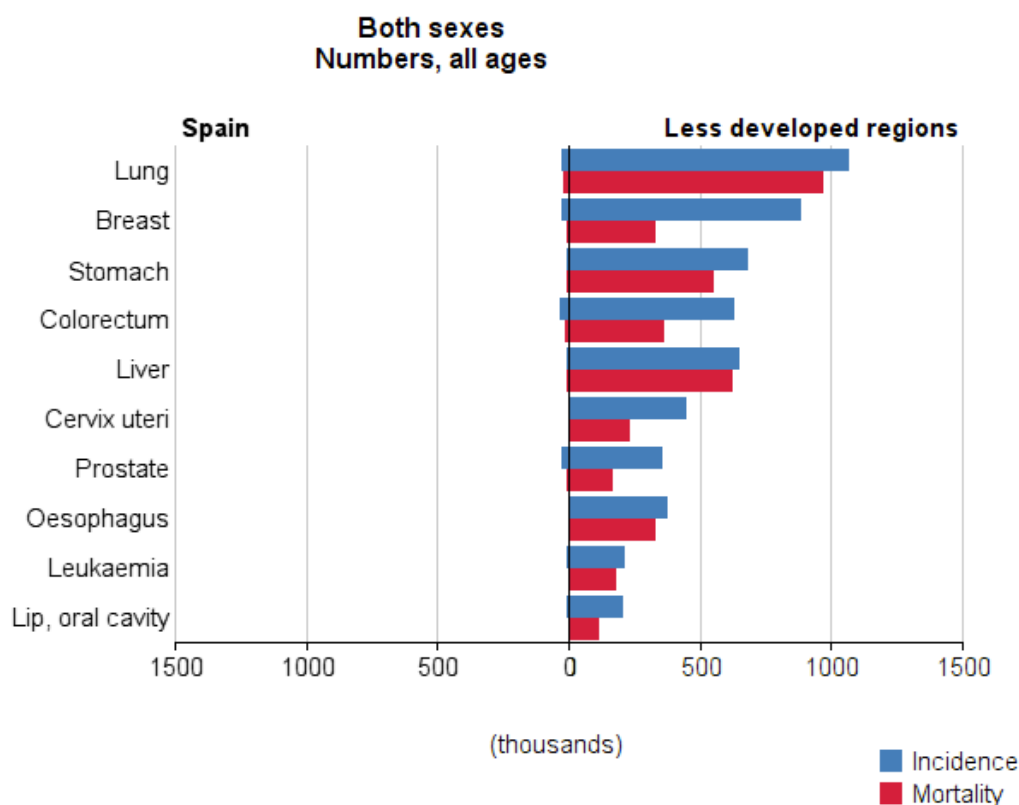


Fuente: GLOBOCAN 2012.  
www.globocan.iarc.fr

En el ámbito más próximo, en España, el CCR ha pasado a ocupar el primer lugar en relación a la incidencia en la población global, con 32.240 casos al año (15.0%), seguido por el cáncer de próstata (12.9%) y el cáncer de pulmón (12.4%). La mortalidad ocupa el segundo lugar con 14.700 defunciones (14.3%), detrás de la mortalidad

provocada por el cáncer de pulmón (20.8%) y en la prevalencia prevista en 5 años se coloca en tercer lugar, con 89.705 casos (15.4%), tras el cáncer de mama (17.9%) y el cáncer de próstata (17.6%). Analizando los datos por sexo, se observan diferencias. En cuanto a la incidencia en hombres, el CCR es el tercer cáncer más frecuente, detrás del cáncer de próstata y pulmón, con unas incidencias del 15% (19261 casos al año), 21.7% y 18.9%, respectivamente. En relación a la mortalidad, en ambos sexos el CCR ocupa el segundo lugar, siendo algo menor en el hombre (13.7% vs 15.2%). En el hombre, tras el cáncer de pulmón y, en la mujer, tras el cáncer de mama. La prevalencia prevista en 5 años coloca al CCR, en ambos sexos, en segundo lugar, con una prevalencia en hombres de 53691 casos (16.4%), detrás del cáncer de próstata (31.4%) y en mujeres de 36014 (14.1%), detrás del cáncer de mama (40.8%)<sup>47,48</sup>.

**Gráfico 1.3. Incidencia y mortalidad del cáncer en España.**



Fuente: GLOBOCAN 2012.  
www.globocan.iarc.fr

En Granada, según los datos disponibles del registro de cáncer de Granada (años 2007-2009), excluyendo los tumores de piel no melanomas, en hombres, el cáncer de colon ocupa el cuarto lugar, con una tasa bruta de 41/100.000 habitantes y el de recto el quinto lugar con una tasa de 25/100.000, detrás del cáncer de próstata (95), pulmón (71) y vejiga (54), mientras que en la mujer el cáncer de colon ocupa el segundo lugar, con una tasa bruta de 31/100.000 habitantes, detrás del cáncer de mama (93.8). El cáncer de recto ocupa el cuarto lugar, con una tasa bruta de 14/100000 habitantes. En el período comprendido entre 1985, donde se inició el registro, y el año 2009, que el último año recogido, el incremento del CCR ha sido del 3.9% y del 2.4% anual para hombres y mujeres respectivamente <sup>49</sup>.

**Tabla 1.2. Incidencia del cáncer colorrectal en la provincia de Granada en hombres.**

Hombres		
Tipo de tumor	Nº de casos	Tasa bruta (x 100.000 hab.)
Piel no melanoma	1804	136
Próstata	1262	95
Pulmón	940	71
Vejiga	724	64
Colon	542	41
Recto	337	25

Fuente: Registro de cáncer de Granada (2007-2009).

**Tabla 1.3. Incidencia del cáncer colorrectal en la provincia de Granada en mujeres.**

Mujeres		
Tipo de tumor	Nº de casos	Tasa bruta (x 100.000 hab.)
Piel no melanoma	1445	106
Mama	1280	94
Colon	418	31
Cuerpo uterino	328	24
Recto	190	14
Ovario	185	14

Fuente: Registro de cáncer de Granada (2007-2009).

La edad media de presentación del cáncer de colon es de 68 años en los hombres y de 70 años en las mujeres. En el caso del cáncer de recto, la edad media es de 69 años en los hombres y de 70 en las mujeres, considerando cáncer de recto (CR) a aquel que se localiza a menos de 12 cm del anillo anal por examen colonoscópico, con excepción de que se pueda observar la lesión tumoral, en el acto operatorio, por encima de la reflexión peritoneal <sup>50</sup>.

De forma paralela al incremento progresivo de la incidencia del CCR, se ha producido un descenso de la mortalidad, secundario a los avances en la cirugía y los tratamiento adyuvantes.

### 1.1.2. ESTADIFICACIÓN.

El sistema de clasificación TNM fue desarrollado por la *American Joint Committee in Cancer (AJCC)* y *International Union Against Cancer (IUAC)*. La clasificación del CCR la realiza obedeciendo a tres variables, como son el grado de infiltración/penetración del tumor primario en la pared del intestino grueso (T), el número de ganglios linfáticos a nivel regional que se encuentran afectados por la enfermedad tumoral (N) y la presencia o no de metástasis a distancia, en diferente localización del tumor primario (M). En la tablas siguientes se muestra la clasificación mas reciente, revisada por la AJCC en 2010.

**Tabla 1.4. Sistema de clasificación TNM. Tumor primario.**

Tumor primario (T)	
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Tumor "in situ", confinado a la mucosa o invasión solamente de la lámina propia
T1	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscularis propia
T3	Tumor atraviesa muscularis propia hacia tejidos pericólicas (subserosa o tejidos grasos)
T4a	Tumor penetra la superficie del peritoneo visceral
T4b	Tumor invade o se adhiere a otros órganos o estructuras

Fuente: Cancer staging manual, 7 th edition, (Edge and Compton, 2010).



**Tabla 1.5. Sistema de clasificación TNM. Nódulo linfático regional.**

Nódulo linfático regional (NLR)	
<b>N0</b>	Ausencia de afectación de NLR
<b>N1</b>	Metástasis en 1-3 NLR
<b>N1a</b>	Metástasis en 1 NLR
<b>N1b</b>	Metástasis en 2-3 NLR
<b>N1c</b>	Depósitos de tumor en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicas sin ser NLR.
<b>N2</b>	Metástasis en > 4 NLR
<b>N2a</b>	Metástasis en 4-6 NLR
<b>N2b</b>	Metástasis en > 6 NLR

Fuente: Cancer staging manual, 7 th edition, (Edge and Compton, 2010).

**Tabla 1.6. Sistema de clasificación TNM. Metástasis a distancia.**

Metástasis a distancia	
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia
<b>M1</b>	Metástasis a distancia
<b>M1a</b>	Metástasis confinada a un órgano o sitio (ej.: hígado, pulmón, ovario o nódulo no regional)
<b>M1b</b>	Metástasis en más de un órgano o sitio o en el peritoneo

Fuente: Cancer staging manual, 7 th edition, (Edge and Compton, 2010).

De acuerdo con el sistema de clasificación TNM antes explicado, el CCR se clasifica en los siguientes estadios:

1. Estadio 0 o carcinoma in situ (Tis, N0, M0): es la fase más temprana o precoz del CCR. En esta fase, las células tumorales se localizan únicamente en la superficie de la mucosa y, en ningún caso, las células traspasan dicha capa mucosa (Tis), los ganglios linfáticos

- locorregionales no están afectados (N0) y no existirán metástasis en otros órganos a distancia (M0).
2. Estadio I (T1 ó T2, N0, M0): es la fase en la que las células tumorales invaden la capa submucosa de la pared colónica (T1) o la capa muscularis propia (T2), pero no traspasan la capa muscular. No va a existir afectación de los ganglios linfáticos locorregionales (N0) ni metástasis a órganos a distancia (M0).
  3. Estadio II: se trataría de la fase en la que el tumor ya sí atraviesa la muscularis propia hacia los tejidos pericólicas (estadio IIa), penetran la superficie del peritoneo visceral (estadio IIb) o, incluso, invaden otros órganos o estructuras adyacentes al colon (estadio IIc). En ninguno de los tres subestadios existirán ganglios linfáticos afectados (N0) ni metástasis a distancia (M0).
  4. Estadio III: en este estadio se encuentran aquellos tumores que por su invasión local invaden la capa submucosa (T1) o la capa muscular (T2), pero presentan ganglios linfáticos afectados en un número de 1-3 (N1), correspondiendo al estadio IIIa. El estadio IIIb incluiría aquellos tumores que presentando afectación de ganglios linfático de 1-3 (N1) como en el estadio IIIb, el tumor primario invade la subserosa o tejidos pericólicos (T3) o los otros órganos o estructuras (T4). Por último, estaría el estadio IIIc, que incluiría a los tumores que presentaran cualquier T, con una afectación linfática de 4 ó más ganglios regionales.
  5. Estadio IV: se encuadrarían todos los tumores que presentan afectación metastásica a distancia (hígado, pulmón, etc.). Puede dividirse este estadio en IVa y IVb dependiendo si la afectación metastásica afecta a un órgano o a varios, respectivamente.

**Tabla 1.7. Estadíaje tumoral según el sistema de clasificación TNM.**

Estadio	T	N	M
<b>0</b>	Tis	N0	M0
<b>I</b>	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
<b>IIA</b>	T3	N0	M0
<b>IIB</b>	T4a	N0	M0
<b>IIC</b>	T4b	N0	M0
<b>IIIA</b>	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
<b>IIIB</b>	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
<b>IIIC</b>	T4a	N2a	M0
	T3-T4a	N2b	M0
	T4b	N1-N2	M0
<b>IVA</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1a
<b>IVB</b>	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Fuente: Cancer staging manual, 7 th edition, (Edge and Compton, 2010).

### **1.1.3. FACTORES PRONÓSTICOS.**

El artículo publicado por el Colegio Americano de Patólogos muestra los factores pronósticos del cáncer colorrectal, factores relacionados y ligados al resultado final, estableciendo un total de cuatro categorías, determinadas en función de la evidencia demostrada por cada una de ellas <sup>51</sup>.

Según dicha publicación, se plantean las siguientes cuatro categorías de niveles de evidencia:

- **Categoría 1.**

Se incluyen en esta categoría todos aquellos factores que de una forma definitiva han demostrado tener una importancia pronóstica basada en la evidencia que ofrecen múltiples ensayos con resultados estadísticamente relevantes y que son usados en el manejo clínico del enfermo.

1. Extensión local del tumor (categoría pT), según la clasificación de la AJCC/UICC. La profundidad de la invasión de la lesión tumoral en el interior de la pared intestinal, junto a la existencia o no de afectación de ganglios linfáticos son los indicadores pronósticos más relevantes y exactos, con diferencia respecto a los demás. Con estos dos factores, se puede afirmar que la supervivencia de un paciente que presenta un carcinoma in situ a los 5 años es casi del 100%, mientras que pacientes afectados con tumores pT2 (afectación de la muscular propia), presentan una disminución de la supervivencia a 5 años hasta el 85%. Esta extensión local del tumor o invasión local se correlaciona positivamente con el riesgo de desarrollar con posterioridad una recidiva local de la enfermedad.

2. Metástasis ganglionares (pN).

La recomendación dada por el Colegio Americano de Patólogos es la de analizar, al menos, 15 ganglios linfáticos, con la finalidad de poder afirmar la negatividad de afectación tumoral de los mismos. Aquellos casos en los que no se ha conseguido realizar un análisis de 15 ganglios linfáticos, deben considerarse como un factor de riesgo a la hora de considerar el pronóstico del enfermo y debe valorarse esta situación para plantear o no tratamientos adyuvantes posteriores <sup>52-53</sup>.

### 3. Invasión linfática o vascular.

Existe una asociación entre la afectación de la vascularización de la capa submucosa de la pared del colon y la afectación extramural, y un mayor riesgo de metástasis ganglionares y hepáticas, respectivamente <sup>51</sup>.

### 4. Presencia de tumor residual: clasificación R.

-Resección 0 (R0): incluye aquellos casos en los que la intervención ha conseguido una resección macroscópica completa del tumor, presentando márgenes histológicos, márgenes proximal, distal y circunferencial radial, negativos.

-Resección 1 (R1): incluye aquellos en los que se ha realizado una resección quirúrgica aparentemente completa, pero márgenes histológicos afectados microscópicamente.

-Resección 2 (R2): incluye aquellos casos en los que se ha realizado una resección incompleta, con márgenes quirúrgicos infiltrados macroscópicamente.

### 4. Niveles preoperatorios del marcador tumoral Antígeno Carcinoembrionario (CEA).

Según los niveles del CEA preoperatorio, podríamos realizar la siguiente clasificación: C0 (no elevado), C1 (elevado), Cx (no conocido/no determinado).

Un valor de CEA preoperatorio superior a 5 ng/ml es considerado un factor de mal pronóstico <sup>54</sup>.

- **Categoría IIA.**

En esta categoría se incluyen todos aquellos factores que tras haber sido estudiados ampliamente, tanto desde el punto de vista biológico, clínico o ambos, y que han demostrado de forma continua y repetida un papel pronóstico relevante, tanto en la respuesta a la terapia o en términos de resultado, aunque deben ser confirmados y ratificados con otros estudios clínicos que aporten mayor potencia en la metodología.

1. Grado histológico.

Las clasificaciones, en su mayoría, establecen cuatro grados según la histología del tumor:

- Grado I (GI): bien diferenciado.
- Grado II (GII): moderadamente diferenciado.
- Grado III (GIII): pobremente diferenciado.
- Grado IV (GIV): indiferenciado.

En relación a este grado histológico, se conoce y se ha demostrado que el grado de diferenciación histológica tumoral está en relación con la supervivencia. De este modo, aquellos tumores con una mala diferenciación histológica o de alto grado, que corresponden a GIII y GIV, presentan un peor pronóstico que aquellos que presentan mejor diferenciación (GI y GII) <sup>55,56</sup>.

Actualmente, la escuela de Leeds <sup>55</sup> recomienda abreviar la clasificación histológica anteriormente descrita y resumirla en dos categorías, bien y mal diferenciados.

## 2. Margen radial circunferencial (MRC).

Según la misma escuela indicada anteriormente, la escuela Británica de Leeds, la definición de MRC sería aquel margen de tejidos blandos adventiciales o perineales que se encuentran más próximos al punto de máxima penetración de la lesión tumoral. Son muchos los estudios publicados en los que se ha probado y concluido que el MRC constituye una pieza clave en la predicción de las recurrencias a nivel local de los tumores, así como a distancia y la supervivencia global de los pacientes con cancer colorrectal, incluyendo a aquellos pacientes que se someten a una escisión total del mesorrecto. Autores como Nagtegaal et al y Wang et al <sup>57,58</sup> han mostrado que los pacientes que se han sometido a una cirugía con escisión total del mesorrecto por presentar un cáncer de recto, la existencia de un MRC  $\leq 2$  mm. se asocia a un riesgo del 16%, mientras que aquellos pacientes en los que el MRC es de  $\leq 1$  mm. presentan mayor riesgo de presentar metástasis a distancia, junto a un tiempo de supervivencia menor.

## 3. Clasificación tumoral tras una terapia neoadyuvante (ypTNM).

- **Categoría IIB.**

En esta categoría se van a incluir todos aquellos factores pronósticos que han resultado prometedores en diversos estudios, aún no presentando la suficiente evidencia científica como para poder ser incluidos aún en las otras dos categorías antes descritas.

### 1. Tipo histológico.

Existen dos tipos histológicos de CCR en los que sí se ha visto que presentan una significación pronóstica relevante con independencia del estadio tumoral que tienen. Estos dos tipos histológicos, son el carcinoma de célula en anillo de sello y el carcinoma microcítico, que presentan peor pronóstico en líneas generales <sup>51,59</sup>. Características

histológicas asociadas a la inestabilidad de los microsatélites de alta frecuencia (MSI-H o IMS-alto): infiltración linfocítica y tipos mucinoso o medular. Aunque hay casos, en un marco de inestabilidad de microsatélites de alta frecuencia, en los que el pronóstico va a venir determinado por el estado de los microsatélites y ser, entonces, favorable el pronóstico en el caso de los tumores con una tipología histológica en células en anillo de sello. Pérdida de la heterocigosidad 18q o pérdidas alélicas <sup>60</sup>.

3. Configuración del borde del tumor. La configuración infiltrante del borde del tumor (centros de desdiferenciación o tumor incipiente) parecen asociarse a un peor pronóstico.

- **Categoría III.**

En esta categoría se incluyen aquellos factores que no han sido estudiados de forma suficiente como para poder determinar su papel como factores pronósticos de este tipo de cáncer.

1. Contenido de ADN.

Se ha observado que la supervivencia es mejor en aquellos pacientes con tumores diploides y peor que presentan tumores no diploides o aneuploides. Aún no está determinado el valor de las determinaciones del contenido de ADN en la valoración individual pronóstica <sup>61</sup>.

2. Otros marcadores de tipo molecular.

Existen numerosos marcadores de tipo molecular que han sido sugeridos como posibles factores pronósticos. Así, tendríamos oncogenes (K-ras, c-myc), genes de apoptosis (BAX, bcl-2), factores de crecimiento (TGF), genes supresores (LOH 1p/p53, LOH 8p, LOH 1p, LOH 5q), genes TGF alfa, TGF beta, c-erb-b/her2/neu, EGF-R, factores de crecimiento epidérmico (EGR-R), genes relacionados con la



angiogénesis (factor de crecimiento del endotelio vascular: VEGF), glicoproteínas (CD44, sialo-Tn antígeno, E-cadherin), genes supresores de metástasis (nm23-H1), etc.

3. Densidad microvascular.
4. Invasión perineural.
5. Índices de proliferación.
6. Diferenciación neuroendocrina focal.
7. Fibrosis peritumoral o desmoplasia.
8. Proteínas y carbohidratos asociados a las células tumorales.
9. Regiones de organización nucleolar.

- **Categoría IV.**

Se van a incluir en esta última categoría todos aquellos factores que han sido bien estudiados pero que los estudios no han podido concluir afirmando que presentan un valor pronóstico. Así, son considerados factores como:

1. Tamaño del tumor.
2. Configuración tumoral.

Pueden ser los tumores, según este criterio, exofíticos, endofíticos-ulcerosos, difusos infiltrantes (linitis plástica) o anulares. Los estudios no han conseguido poner de manifiesto que ninguna de las configuraciones descritas han tenido una significación desde el punto de vista pronóstico independiente que se pueda considerar relevante. Frecuentemente, los tumores difusos infiltrantes o linitis plástica han sido considerados como de mal pronóstico, sin existir estudios que lo demuestren. Es verdad, que puede estar influido porque este tipo de

configuración se asocia a tumores de alto grado y al tipo histológico en células en anillo de sello.

## **1.1.4. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO Y RADIOTERÁPICO.**

### **1.1.4.1. Tratamiento quimioterápico en el cáncer colorrectal.**

#### **1.1.4.1.1. Cáncer de colon.**

- **Estadio I.** No precisa de tratamiento de QT.
- **Estadio II.**

a) Sin factores de riesgo de mal pronóstico: no precisa de tratamiento de QT.

b) Con factores de mal pronóstico definido por alguna de las siguientes situaciones:

-Grado de diferenciación G3 ó G4.

-T4.

-Invasión vascular/perineural.

-Oclusión intestinal o perforación en el momento de presentación.

-Número de ganglios analizados insuficientes.

#### **Tratamiento.**

1. Fluoropirimidinas.

2. En casos de mayor riesgo (T4, G4), se podría plantear la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino.

- **Estadio III.**

#### **Tratamiento.**

1. Combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino.

2. En caso de pacientes mayores de 70 años y/o comorbilidades se valorará el uso de fluoropirimidinas de forma aislada.

3. En caso de contraindicación de oxaliplatino, se valorará una de las siguientes:

- 5-Fluorouacilo + Leucovorín.

- Capecitabina.

#### 1.1.4.1.2. Cáncer de recto.

- **Estadio I.** No precisa de tratamiento de QT.
- **Estadio II-III.**

1. Tratamiento quimioterápico y radioterápico neoadyuvante con fluoropirimidinas.

2. Tratamiento quimioterápico y radioterápico adyuvante en pacientes intervenidos inicialmente, con fluoropirimidinas solas o asociadas con oxaliplatino en función de la respuesta obtenida al tratamiento inicial, estado general del paciente y la estadificación inicial del tumor.

#### 1.1.4.1.3. Recomendaciones de uso de anticuerpos monoclonales en el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico.

63-68

- **Pacientes con KRAS nativo, buen estado funcional (ECOG 0-1) y esperanza de vida > 3 meses.**

- En pacientes sin comorbilidades o factores de riesgo que contraindiquen el uso de Oxaliplatino o Irinotecan, Cetuximab asociado a FOLFIRI y Panitumumab asociado a FOLFOX se consideran alternativas terapéuticas equivalentes, por lo que la elección del tratamiento a utilizar vendrá determinada por el Procedimiento Centralizado de Adquisición de medicamentos que se establezca por parte de la administración competente, en este caso el Servicio Andaluz de Salud.

- En pacientes con comorbilidades o factores de riesgo que contraindiquen el uso de oxaliplatino, o con metástasis hepáticas, cuando se pretenda la reseccabilidad de las mismas, el régimen de elección será Cetuximab asociado a FOLFIRI.

- En pacientes con comorbilidades o factores de riesgo que

contraíndiquen el uso de Irinotecan, el régimen de elección será Panitumumab asociado a FOLFOX.

- En pacientes con intolerancia o contraindicación a los anticuerpos anti-EGFR, podrá utilizarse Bevacizumab asociado a XELOX-FOLFOX4.

- **Pacientes con KRAS mutado, buen estado funcional (ECOG 0-1) y esperanza de vida >3 meses.**

- Se considera una opción válida de tratamiento Bevacizumab asociado a XELOX-FOLFOX4.

- Dado el elevado ratio coste-eficacia de este régimen y la ausencia de evidencia de mejora de la supervivencia global, se recomienda el establecimiento de un acuerdo de Riesgo Compartido basado en la efectividad real del tratamiento.

#### **1.1.4.2. Tratamiento radioterápico (RT) en el cáncer colorrectal.**

62

##### **1.1.4.2.1. Cáncer de colon.**

No existe indicación de uso de RT, excepto en las siguientes situaciones:

- **Indicaciones de RT adyuvante o postquirúrgica.**

- Tumores T4 con penetración o fijación a estructuras adyacentes.

- Recurrencia local de la enfermedad.

- **Técnicas.**

- Los campos de RT se definirán en función de los estudios radiológicos de imágenes previas para localizar la zona de tratamiento y/o clips dejados durante el acto quirúrgico.

- Radioterapia intraoperatoria. Se recomendará en casos de tumores T4 y en casos de enfermedad recurrente.

- **Dosis de radiación.**

- 45-50 Gy con fracciones de 1.8-2 Gy/día/ 5 días/semana.
- Se considerará *boost* en márgenes cercanos o afectados.

La radioterapia es probable que no sea un tratamiento apropiado para el cáncer de colon <sup>69</sup> y no se debe utilizar como sustituto de la resección quirúrgica.

Se puede indicar radioquimioterapia adyuvante en tumores de unión rectosigmoidea y/o sigma inferior donde evidenciamos que la anastomosis quirúrgica queda incluida en la zona de la pelvis, permitiendo una reproductibilidad óptima de las 28 fracciones de radioterapia. Las recurrencias locales disminuyen a medida que ascendemos en el colon <sup>70</sup>.

#### **1.1.4.2.2. Cáncer de recto.**

##### **1.1.4.2.2.1. Consideraciones tumores de recto T3 y/o N+.**

La utilización de radioterapia en estas situaciones debe tener en cuenta los siguientes aspectos:

- La decisión de tratamiento radioterápico preoperatorio en tumores de recto T3 y/o N+ es recomendable (Nivel de evidencia 1. Grado de recomendación A), por ser más efectiva y menos tóxica que el tratamiento postoperatorio <sup>71</sup>.

- Combinar radioterapia con quimioterapia disminuye la recurrencia local sin aumentar las supervivencia global (Nivel de evidencia 2) <sup>71,72</sup>.

- En los pacientes que reciben radioterapia preoperatoria,

añadir quimioterapia con Fluoropirimidinas pre o postoperatoria, puede reducir la recurrencia local sin aumentar la supervivencia global (Nivel de evidencia 2) <sup>73</sup>.

- La quimio-radioterapia preoperatoria puede incrementar la supervivencia comparado con quimioradioterapia postoperatoria en pacientes con cáncer de recto (Nivel de evidencia 2) <sup>74</sup>.

- La radioterapia preoperatoria se asocia con reducción en las recaídas locales y en la supervivencia libre de enfermedad comparado con radioquimioterapia postoperatoria en cáncer de recto operable, (Nivel de evidencia 2) <sup>75</sup>.

- La radioquimioterapia puede mejorar la supervivencia específica por cáncer, aunque no aumenta la supervivencia global en cánceres de recto no operables, comparado con radioterapia sola (Nivel de evidencia 2) <sup>76</sup>.

#### **1.1.4.2.2.2. Tratamiento general.**

- 5 FU en infusión continua + RT pélvica preoperatoria en categoría I en N+ en pacientes en estadio IIb-III (Nivel del evidencia 1. Grado de recomendación A) <sup>77,78</sup>.

- 5 FULV o Capecitabina + RT pélvica (nivel de evidencia 2. Grado de recomendación B) <sup>79</sup>.

#### **1.1.4.2.2.3. Tumores T4 o irresecables con margen circunferencial afecto por RNM.**

- El 5 FU en infusión continua + RT pélvica preoperatoria (Grado de recomendación IIA).

- 5 FULV o Capecitabina tienen nivel de evidencia 2 y un grado de recomendación B.

- En pacientes con contraindicaciones médicas para recibir quimio-radioterapia o pacientes mayores de 80 años, se puede plantear

RT preoperatoria (esquema corto) y cirugía radical <sup>79,80</sup>.

- En pacientes M1 con oligometástasis, se puede plantear QT neoadyuvante y, según respuesta, realizar un esquema corto de RT y cirugía local del tumor primario y/o de las MHCCR si son resecables, en uno o dos tiempos quirúrgicos <sup>79</sup>.

#### **1.1.4.2.2.4. Pacientes no sometidos a radioterapia preoperatoria.**

- Los pacientes pT3N0 con >12 ganglios negativos podrían no beneficiarse con un tratamiento de quimio-radioterapia postoperatoria con escisión total del mesorrecto <sup>80</sup>.

- Si el margen radial circunferencial es menor de 1mm, el riesgo de recaída local justifica la quimio-radioterapia adyuvante.



### **1.1.5. SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO DE LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE CCR NO METASTÁSICO INTERVENIDOS MEDIANTE RESECCIÓN QUIRÚRGICA CON FINALIDAD RADICAL.**

En el momento actual no existen dudas y está aceptado de forma universal que el seguimiento y vigilancia sistemática de los pacientes tratados de CCR, incluyendo cáncer de colon y cáncer de recto esporádico no metastásico, sometidos a una cirugía con una finalidad radical, va a ayudar y a favorecer la detección temprana de las posibles recidivas tumorales locales, de las lesiones metastásicas y de las lesiones metacrónicas, todas ellas diagnosticadas en estadios aún precoces, subsidiarias de un tratamiento correcto, con lo que se puede mejorar su supervivencia <sup>21,81,82</sup>.

El problema principal de este planteamiento es el desconocimiento real de cual es el protocolo o estrategia de seguimiento más oportuno, tanto en relación con las exploraciones a las que se debe someter el paciente como la periodicidad de las mismas <sup>21,30,83,84</sup>.

Atendiendo a lo expuesto por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), se considera que existe la suficiente evidencia científica para recomendar un control de los niveles séricos de CEA, realizados cada 2-3 meses y durante un período de tiempo postoperatorio de 2 ó más años (Nivel de evidencia III/Grado de recomendación C). Del mismo modo, este grupo de expertos también recomienda, basado en la existencia de la suficiente evidencia científica, la realización de una colonoscopia a lo largo del primer año postoperatorio y, posteriormente, cada 3-5 años (Nivel de evidencia II, Grado de recomendación B), con la finalidad de poder detectar la aparición de lesiones tumorales metacrónicas <sup>21,30</sup>.

Junto a lo anteriormente descrito, sin datos claros para

recomendarlos, en los controles postoperatorios de los pacientes intervenidos por CCR se incluyen controles clínicos, incluyendo una anamnesis y una exploración física, así como la realización de pruebas de imagen complementarias (ecografía-TC toracoabdominopélvico), que según los protocolos de cada hospital, se realizan anualmente o, durante los primeros 3 años de la cirugía, cada 3-6 meses. Junto a estas pruebas diagnósticas, otras como puede ser la Rx. de tórax, las pruebas de función hepática, hemograma o la determinación de sangre oculta en heces están incluidas en algunos protocolos hospitalarios de seguimiento de estos pacientes, aunque se consideran opcionales. La realización de PET-TAC no está recomendado en el seguimiento. Se realizará en caso de sospecha de recidiva/progresión con pruebas complementarias negativas <sup>21,85</sup>.

Finalmente, indicar que los pacientes que se encuentran dentro de ciertos grupos de riesgo, como son la enfermedad inflamatoria intestinal, la poliposis adenomatosa familiar o el CCR hereditario no polipósico, etc. pueden verse beneficiados de un protocolo de seguimiento más estrecho que el anteriormente indicado, acortando los intervalos para la realización de pruebas diagnósticas como la colonoscopia <sup>21,81</sup>.

## 1.2. METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL.

### 1.2.1. ESTADO ACTUAL.

Las metástasis hepáticas son lesiones tumorales secundarias del hígado. El origen del tumor primario es, por orden de frecuencia, colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago <sup>47,48,86</sup>.

Las células metastásicas del CCR pueden llegar al hígado siguiendo cuatro posibles vías de diseminación, como son la vía portal, linfática, arterial y por contigüidad <sup>86</sup>.

En el caso de las MHCCR, estas se pueden presentar en dos momentos temporales de la enfermedad. De este modo, podemos diferenciar:

1. MHCCR sincrónicas: son aquellas que se desarrollan cronológicamente en el mismo momento que el tumor primario y pueden ser diagnosticadas pre o perioperatoriamente. Un 15-20% de las MHCCR se presentan ya en el momento del diagnóstico del tumor primario y, en ocasiones, como un hallazgo incidental durante el acto operatorio del mismo <sup>86-89</sup>.

2. MHCCR metacrónicas: son aquellas descubiertas durante el seguimiento del CCR, sin que los expertos lleguen a un consenso del momento límite de tiempo para su desarrollo (los 6 meses ó 12 meses, con más frecuencia). El 35-50% de las MHCCR se encuadran dentro de este grupo, al aparecer durante el seguimiento postoperatorio del tumor colorrectal primario <sup>86-89</sup>.

Por tanto, podemos afirmar que el 50-70% de los pacientes con un CCR presentarán MHCCR a lo largo de la enfermedad, siendo más frecuente durante los 3 primeros años tras la cirugía del tumor primario, lo que unido a que el CCR es el tumor digestivo más frecuente en

nuestro medio (considerados ambos sexos), las MHCCR son un problema epidemiológico y sanitario de gran relevancia, sobre todo si se tiene en cuenta que éstas representan un factor pronóstico fundamental en los pacientes con CCR, ya que según la literatura 2/3 de los pacientes con este tipo de tumor van a fallecer como consecuencia de dichas MH <sup>31,39,90</sup>.

Es importante hacer hincapié en la necesidad de valorar a los pacientes con MHCCR en un comité multidisciplinario <sup>91</sup>, como ocurre en nuestro hospital, barajando todas las opciones terapéuticas, teniendo en cuenta que, aunque la cirugía es el tratamiento principal de las MHCCR en la actualidad y la que nos permite un aumento en la supervivencia a largo plazo, sólo un reducido número de pacientes serán candidatos en un primer momento a una cirugía de las mismas, estando comprendido entre el 10 y el 30% <sup>31,34,46</sup>.

### **1.2.2. VALORACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON MHCCR.**

El paciente con diagnóstico de MHCCR debe ser sometido a un estudio preoperatorio completo que gira alrededor de varios pilares, como son la exploración física, la colonoscopia si no se ha realizado en los últimos 6 meses, el estudio de la función hepática, la determinación de marcadores tumorales y la valoración de la reserva funcional del hígado que, junto a las diferentes pruebas de imagen, nos servirán para una óptima estadificación del paciente.

#### **1.2.2.1. Estudios de laboratorio.**

En aquellos pacientes en los que se sospeche o ya se haya confirmado la presencia de MHCCR deben realizarse, de forma sistemática, determinaciones analíticas que nos informen sobre la función hepática. Dentro de estas determinaciones analíticas, la bilirrubina total y directa, la fosfatasa alcalina y la GGT aportarán información sobre la colestasis, la albúmina y el tiempo de protrombina, sobre la función de síntesis y la GOT-AST y la GPT-ALT, información sobre el daño celular hepático (Tabla 1.8). Todas estas determinaciones nos permitirán conocer y determinar la severidad de la enfermedad hepática, obteniendo una información relevante de cara a un posible tratamiento posterior. El problema es que el hígado presenta una reserva funcional muy elevada, por lo que la afectación de la función hepática, en muchas ocasiones, sólo se puede detectar en estadios avanzados de la enfermedad <sup>26</sup>.

**Tabla 1.8. Parámetros de función hepática.**

Parámetros de función hepática	
Bilirrubina total y directa	Marcadores de colestasis
Fosfatasa alcalina	
GGT	
Albúmina	Función de síntesis
Tiempo de protrombina	
GOT-AST	Daño hepatocelular
GPT-ALT	

**1.2.2.2. Clasificación Child-Pugh.**

En la clínica diaria, la valoración de la función hepática de los pacientes con hepatopatía crónica se realiza mediante la clasificación de Child-Pugh. Los estadios resultantes se relacionan con el riesgo de mortalidad, siendo del 45, 80 y 100% al año y del 35, 60 y 85% a los dos años, según el paciente se encuadre en el estadio A, B o C <sup>92-94</sup> (Tabla 1.9).

**Tabla 1.9. Clasificación Child-Pugh.**

Clasificación child-pugh			
	1 PUNTO	2 PUNTOS	3 PUNTOS
<b>Encefalopatía</b>	No	Grado 1-2	Grado 3-4
<b>Ascitis</b>	Ausente	Ligera	Moderada-severa
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	1-2	2-3	>3
<b>Albúmina</b>	>3.5	2.8-3.5	>3.5
<b>Actividad protrombina</b>	>50%	30-50%	<30%
<b>Estadio A: 5-6 puntos; Estadio B: 7-8 puntos; Estadio C: 10 puntos.</b>			

### 1.2.2.3. Escala MELD.

Actualmente, como escala de valoración de riesgo de mortalidad, relacionado con la función hepática, se utiliza la escala MELD. La escala MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) es un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica. Fue inicialmente desarrollado para predecir la muerte a los 3 meses de cirugía en pacientes que habían sido sometido a TIPS (*Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*)<sup>95</sup> y fue, posteriormente, utilizado para determinar el pronóstico y para priorizar los pacientes en espera de trasplante y para aquellos pacientes que iban a ser sometidos a una resección hepática extensa, como puede ser el caso de las MHCCR.

El sistema de puntuación MELD utiliza los valores séricos de bilirrubina, creatinina y el INR para predecir la supervivencia de los pacientes. Se calcula con la siguiente fórmula:<sup>96</sup>

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Ln}^* \text{bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] \\ + 9.57[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.43$$

\*: logaritmo neperiano.

La UNOS (*United Network of Organ Sharing*) añade modificaciones en la puntuación<sup>97</sup>. Según esto, si los pacientes han sido dializados en dos ocasiones dentro de los últimos 7 días, el valor de creatinina usado debería ser 4 y, cualquier valor menor a 1, se reemplazará por 1 en la fórmula para prevenir que existan puntuaciones inferiores a 0.

La interpretación de la puntuación MELD en pacientes hospitalizados es la siguiente:<sup>98</sup>

1. 40 ó más: 71.3% mortalidad a los 3 meses.
2. 30-39: 52.6%.
3. 20-29: 19.6%.
4. 10-19: 6.0%.
5. <9: 1.9%.

#### **1.2.2.4. Marcadores tumorales.**

En relación a los marcadores tumorales, es necesario conocer que se trata de sustancias producidas por un tumor o por el propio organismo en respuesta a dicho tumor, pudiendo también elevarse ante situaciones no patológicas, que se pueden detectar a nivel sanguíneo, en la orina o en otros tejidos corporales en concentraciones mayores a lo que corresponde con una situación de normalidad. La determinación aislada de estos marcadores tumorales no se puede considerar suficiente para poder concluir con un diagnóstico específico de una enfermedad tumoral y, cuando ésta existe, de la localización exacta del mismo. Las causas de esto se basa en que los marcadores tumorales pueden verse elevados en enfermedades que no son neoplásica, los niveles pueden no verse elevados siempre en todos los tipos de tumores y más en los estadios iniciales de los mismos y muchos de los marcadores no son tipo-específicos, viéndose elevados en diferentes tipos de tumores. Aún con estas limitaciones, debe realizarse la determinación de los mismos, ya que contribuye, junto a una prueba de imagen a aumentar la eficacia diagnóstica y sirve de herramienta para valorar la respuesta terapéutica y el seguimiento del paciente. En el caso de los pacientes con MHCCR, el marcador tumoral que se determina es el antígeno carcinoembrionario que además desempeñar la función diagnóstica antes indicada, también es un factor pronóstico importante



involucrado en la supervivencia a largo de los pacientes tratados de MHCCR, al haberse indicado que valores elevados de CEA preoperatorio se correlaciona con volúmenes grandes de tumor y a una mayor agresividad biológica. Igualmente, la normalización de los valores de CEA tras el tratamiento, tanto quirúrgico como quimioterápico, es un factor considerado de buen pronóstico <sup>99-101</sup>.

#### **1.2.2.5. Pruebas de imagen.**

Las diferentes pruebas de imagen (Rx. de tórax, TC abdominopélvico, RNM, PET-TC, etc.) nos permitirán la estadificación de las MH, dándonos información sobre el número de nódulos, tamaño, localización y relación con las estructuras vasculares, junto con la valoración de las posibles metástasis a nivel ganglionar, a distancia o peritoneales y de la presencia de lesiones hepáticas benignas que pudieran confundirnos en el seguimiento de las MH <sup>26,32,34</sup>.

#### **1.2.2.6. Estudios de la función hepática orientados a la cirugía de las MHCCR.**

##### **1.2.2.6.1. Volumetría hepática.**

Es fundamental conocer la reserva funcional del hígado con anterioridad a plantear una posible resección de las MHCCR, determinando cual es el remanente hepático que va a quedar tras el tratamiento quirúrgico. En el caso de un paciente con un hígado sano, se considera que se pueden tolerar resecciones de hasta un 75-80% <sup>26</sup> del volumen hepático, pero esta cifra varía en situaciones en las que el hígado presenta algún tipo de patología asociada, como puede ser la

esteatosis severa, la fibrosis hepática, algún tipo de hepatitis activa, haber sido sometido a tratamiento quimioterápico de forma reciente o cualquier tipo de cirrosis. De este modo, podríamos decir que puede aparecer un cuadro de insuficiencia hepática postoperatoria cuando el futuro remanente hepático es  $< 25\%$  en un hígado sano y  $< 35-40\%$  en caso de hígados afectados por alguna hepatopatía <sup>102</sup>. El caso de los hígados esteatósicos ha sido poco estudiado, aunque existe un trabajo donde se indica, que los pacientes obesos con un índice de masa corporal de  $30 \text{ kg/m}^2$  o superior tienen una ganancia volumétrica del hígado más baja después de la resección hepática mayor, por lo que deberían someterse a programas de reducción de peso antes de una cirugía de resección hepática mayor <sup>103</sup>. Diferentes lesiones a nivel hepático se han observado con el uso de los quimioterápicos utilizados en el tratamiento de las MHCCR y que van a repercutir en la necesidad de un mayor remanente hepático tras la cirugía. Así, con el irinotecan se ha descrito una esteatohepatitis <sup>104</sup> y el oxaliplatino produce una obstrucción sinusoidal <sup>105</sup>. Con el antiangiogénico bevacizumab se ha observado una reducción del riesgo de la obstrucción sinusoidal observada con el oxaliplatino <sup>106</sup>.

El volumen hepático total se relaciona con la superficie corporal y es fácil de calcular mediante la fórmula de Urata: <sup>107</sup>

$$\text{Volumen hepático (cm}^3\text{)} = 706 \times \text{Superficie Corporal (m}^2\text{)} + 2.4$$

El cálculo también puede realizarse mediante el uso de la TC o de la RNM utilizando modernos programas informáticos.

En todos los casos en los que se plantee una resección mayor hepática en el tratamiento de las MHCCR es necesario y obligado conocer el posible remanente hepático que puede resultar tras dicha resección mediante la realización de un estudio volumétrico con TC helicoidal o RNM <sup>26</sup>, existiendo diferentes procedimientos orientados a

conseguir aumentar dicho remanente hepático y, de este modo, poder aumentar el número de pacientes que pueden ser sometidos a un tratamiento quirúrgico de las MH con intención curativa (se tratará en apartados posteriores).

El volumen del remanente hepático es, actualmente, el dato más importante a tener en cuenta a la hora de realizar una resección hepática por MHCCR, más que el número de MH o la localización de las mismas.

#### **1.2.2.6.2. Aclaramiento del verde de indocianina.**

Se trata de un test dinámico que nos permite conocer la capacidad del hígado para metabolizar o eliminar sustancias, permitiéndonos cuantificar el estado funcional en el momento de la evaluación, generalmente previa a una cirugía, y posteriormente realizar un seguimiento a lo largo del tiempo y ver la evolución de la función hepática, aportándonos una información pronóstica de gran interés. Presenta una mayor sensibilidad y especificidad que los tests funcionales convencionales y se utiliza en la valoración del paciente crítico como factor pronóstico, en el trasplante hepático y en la evaluación de las resecciones hepáticas mayores. Además del verde de indocianina, otras sustancias también pueden ser determinadas para el estudio de la función hepática, como son la bromosulfotaleína, la galactosa o aminopirina, aunque la más utilizada en la clínica actual es la primera <sup>108</sup>.

El verde de indocianina es un compuesto químico soluble en agua, fluorescente y con absorción infrarroja, que se une a la albúmina y a las B-lipoproteínas en el plasma. Su eliminación final es exclusivamente biliar, siendo ATP-dependiente y no sufre metabolización ni recirculación enterohepática.

El test consiste en la inyección intravenosa de 0.25-0.5 mg/Kg de

peso de verde de indocianina. Esta sustancia aparece ya conjugada en la bilis tras 8 min. de la inyección intravenosa y su eliminación va a venir determinada por el flujo sanguíneo, por el parénquima hepático existente y por la excreción biliar. El valor que nos va a ser de mayor utilidad y el más utilizado es la tasa de desaparición en plasma del verde de indocianina (TDVI) y la retención del verde de indocianina (RVI), siendo éste el más utilizado en la clínica. La medida se puede realizar por métodos invasivos, mediante la toma de sangre y su medición, y mediante métodos no invasivos mediante lectura transcutánea. En el caso de la resecciones hepáticas por MHCCR, uno de los usos de este test, TDVI va a ser proporcional al volumen del parénquima hepático mostrado en la TC y un nivel bajo de esta TDVI va a estar en relación con un peor pronóstico tras la resección hepática <sup>109</sup>. Según Nanomi et al <sup>110</sup>, la TDVI y la pérdida sanguínea intraoperatoria son los factores más importantes del posible fallo hepático y la retención de verde de indocianina el mejor test discriminador preoperatorio para evaluar la reserva funcional hepática. La TDVI por debajo de 9%/min es indicativo de un posible fallo hepático y estaría contraindicada la resección hepática mayor <sup>111</sup>.

La RVI de más del 10-15% de la dosis a los 15 min. de la inyección refleja una función hepática alterada, más cuanto mayor sea el porcentaje retenido, debiéndose reconsiderar la realización de una resección hepática mayor <sup>112</sup>.

### **1.2.3. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS POR IMAGEN Y ESTADIFICACIÓN.**

#### **1.2.3.1. Valor de las pruebas complementarias por imagen en el manejo de los pacientes con MHCCR potencialmente resecables.**

En las últimas décadas ha existido un gran avance tanto en el desarrollo de novedosas técnicas quirúrgicas, como en la posibilidad de disponer de nuevas técnicas de imagen que nos ayuden a una mejor selección preoperatoria de los pacientes con MHCCR. Todo esto ha conllevado una modificación con respecto a los criterios utilizados para incluir pacientes con posibilidad de resección quirúrgica de las MHCCR y se ha producido un aumento en el número de pacientes potencialmente resecables <sup>113</sup>. Todos los progresos antes indicados han llevado a conseguir una detección preoperatoria más precoz y con mayor fiabilidad, con las implicaciones que posteriormente van a tener dichos aspectos.

Es de gran valor y es necesario poder disponer de pruebas de imagen con gran sensibilidad que nos aporten una información exacta de la localización de las lesiones metastásicas hepáticas, así como del número y del tamaño de las mismas, ya que esta información nos va a ayudar a conseguir una correcta y óptima planificación de las opciones terapéuticas que se planteen en cada paciente, como puede ser la cirugía de las MH o la radiofrecuencia (RF), según el caso que se esté tratando. Un segundo aspecto, junto a la sensibilidad, a tener en cuenta en las pruebas diagnósticas, es la especificidad de la misma. Esta característica de las pruebas diagnósticas por imagen a utilizar es de gran relevancia. Por un lado, existe una elevada prevalencia de lesiones hepáticas benignas en la población general, que en algunas publicaciones alcanza hasta el 20% <sup>114</sup>. Junto a esta indicación, y

refiriéndonos ya a pacientes afectados por una enfermedad neoplásica, se eleva hasta el 50% el porcentaje benignidad en lesiones hepáticas < 2 cm. detectadas y hasta el 80% de las de < 1 cm. detectadas por diferentes pruebas de imagen son benignas <sup>114,115</sup>.

Por todo lo expuesto, no hay duda de la importancia de las pruebas de imagen en los pacientes con CCR y en los que se sospecha la existencia de MH, tanto en la localización de las MH, como en la caracterización de las mismas. Del mismo modo, presentan un importante papel en la estadificación tumoral y como base en la identificación de los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico con intención curativa, consiguiendo claras mejorías en las tasas de supervivencia.

En la actualidad se dispone de un arsenal de pruebas diagnósticas que pueden ser de utilidad en la evaluación de los pacientes con MHCCR potencialmente resecables: ecografía abdominal convencional, tomografía computarizada multicorte (TCMC), resonancia nuclear magnética (RNM) y tomografía por emisión de positrones (FDG-PET).

Hoy en día, además, se ha conseguido un avance más en el ámbito diagnóstico, con la aparición y uso del contraste intravenoso en la ecografía, con numerosas ventajas respecto a la ecografía convencional.

La estrategia en la estadificación óptima de las MHCCR está aún por determinar, aunque en la literatura existen numerosos trabajos que tratan el tema de la validez diagnóstica y el consiguiente potencial impacto que en la práctica clínica tienen las diferentes opciones de imagen. La realidad es que en cada centro hospitalario se va a utilizar, principalmente, la técnica más accesible, en función de los recursos disponibles, así como aquellas en la que el personal tenga una mayor

experiencia acumulada. La ecografía y la TC son los dos métodos diagnósticos más utilizados de forma habitual en nuestro entorno. A medida que se ha dispuesto en los últimos años de la FDG-PET en los centros hospitalarios, su uso ha ido incrementándose de forma progresiva, con aumento de indicaciones, siendo actualmente ya un método diagnóstico imprescindible y utilizado en la práctica clínica diaria. Otra prueba diagnóstica de capital importancia es la RNM, que tiene un mayor coste y un tiempo de exploración mucho mayor, por lo que normalmente ha quedado relegada para aquellos casos en los que es difícil precisar el diagnóstico y existen dudas en cuanto a la naturaleza de las lesiones hepáticas observadas por otros métodos diagnósticos utilizados como primera opción diagnóstica (ecografía y TC). En realidad, ninguna de las pruebas diagnósticas que utilizamos tiene una sensibilidad suficiente en el diagnóstico que nos permita, con un 100% de exactitud, clasificar a los pacientes con MHCCR como subsidiarios de ser intervenido quirúrgicamente o no, debiendo ser los equipos multidisciplinares los que valoren la idoneidad de una prueba diagnóstica y la necesidad o no de realizar otras diferentes para conseguir una información más fiable. Los métodos diagnósticos que utilizamos nos permiten obtener la siguiente información, de gran importancia en el abordaje terapéutico:

1. Conocer el número de MH, así como la extensión de las mismas y la distribución en el hígado (MH unilobares o bilobares).
2. Realizar una volumetría hepática, con el objetivo de poder conocer el volumen del parénquima hepático remanente en caso de se prevea una resección hepática amplia.
3. Conocer la posible existencia de enfermedad extrahepática (enfermedad ganglionar, implantes en peritoneo, metástasis en otros órganos, etc.).
4. En aquellos casos en los que se ha comenzado con un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, nos permite

evaluar la respuesta al mismo y una nueva estadificación de aquellas lesiones que en un primer momento pudieron considerarse irresecables.

5. Conseguir y permitir al equipo quirúrgico una adecuada planificación quirúrgica.

Como se ha comentado, existen muchos trabajos científicos en los que, hasta hace pocos años, se recomendaba la utilización de la TC o de la RNM para realizar el estudio del paciente con MHCCR, pudiendo valorar también la posible enfermedad extrahepática. Es en los últimos años cuando el desarrollo y la mayor disponibilidad de la FDG-PET ha provocado que esta prueba diagnóstica cada vez sea más utilizada y aparezca en la actualidad en los algoritmos diagnósticos, dada la elevada sensibilidad que presenta, principalmente en la detección de la enfermedad extrahepática <sup>116-119</sup>.

### **1.2.3.2. Ecografía de abdomen convencional.**

El uso de la ecografía convencional de abdomen está ampliamente extendida para el estudio y detección de MH, aunque adolece de escasa sensibilidad que, según los estudios, se encuentra entre el 53-77% <sup>120-122</sup>, muy inferior a la sensibilidad de la TC y de la ecografía intraoperatoria (IOUS), que presentan una sensibilidad del 85 y del 95%, respectivamente <sup>123</sup>. La limitación de la ecografía convencional va a venir determinada por diferentes aspectos. El tamaño de las MH es un factor limitante en la sensibilidad de la ecografía convencional, ya que si la MH es menor de 10 mms., la sensibilidad puede descender hasta el 20% <sup>121</sup>. Otra limitación viene dada por las características de las MH, cuya ecogenicidad es importante para la identificación y caracterización de las lesiones detectadas, pudiendo ser lesiones isoecogénicas o de ecogenicidad



mixta, así como presentar un halo hiperecogénico en la mayor parte de las ocasiones. Ocurre que las lesiones isoecogénicas presenta dificultad en su identificación, por su similitud ecogénico con el parénquima circundante sano y las lesiones que son hiperecogénicas, pueden confundirse con los hemangiomas <sup>124</sup>.

Existen más limitaciones en cuanto a la sensibilidad de la ecografía convencional: dependencia del observador, al ser una técnica explorador dependiente, el grado de obesidad del paciente, la posible interposición de las asas intestinales, el gas intestinal, la morfología diafragmática, cambios en las morfología hepática secundaria a enfermedades como la cirrosis o algunas metabolopatías y dificultad en la exploración en algunos pacientes no colaboradores.

#### ***1.2.3.3. Ecografía de abdomen con contraste intravenoso (CEUS).***

El uso de contraste intravenoso en la realización de la ecografía de abdomen en el estudio de las lesiones hepáticas, en este caso de las MH, aumenta la sensibilidad y especificidad respecto a la ecografía de abdomen convencional. De este modo, la sensibilidad en el diagnóstico de las MH se mejora en, al menos un 50%, pasando al 63-91% y la especificidad, del mismo modo, pasa a valores del 60-88% <sup>125-126</sup>. Los datos mejoran claramente los obtenidos con anterioridad con el uso de la ecografía convencional, siendo similares a los descritos con la utilización de la TC <sup>127</sup>.

#### ***1.2.3.4. Ecografía intraoperatoria (IOUS).***

La IOUS, de uso habitual en los centros en los que se realiza cirugía hepática, presenta, según los trabajos publicados, una sensibilidad del

88-100% y una especificidad del 95-98%<sup>128-129</sup>, datos que avalan esta técnica diagnóstica y evidencian su utilidad en la práctica clínica, ya que va a aportar información adicional de gran importancia respecto a los datos que tenemos de las pruebas diagnósticas realizadas preoperatoriamente. Los hallazgos obtenidos con la realización de la IOUS pueden llevar al equipo quirúrgico a replantear la cirugía, ya que permite la detección de lesiones no diagnosticadas previamente a la cirugía, bien por su tamaño reducido o, en ocasiones, porque se hayan desarrollado en el período de tiempo comprendido entre la finalización de las pruebas diagnósticas preoperatorias y la cirugía.

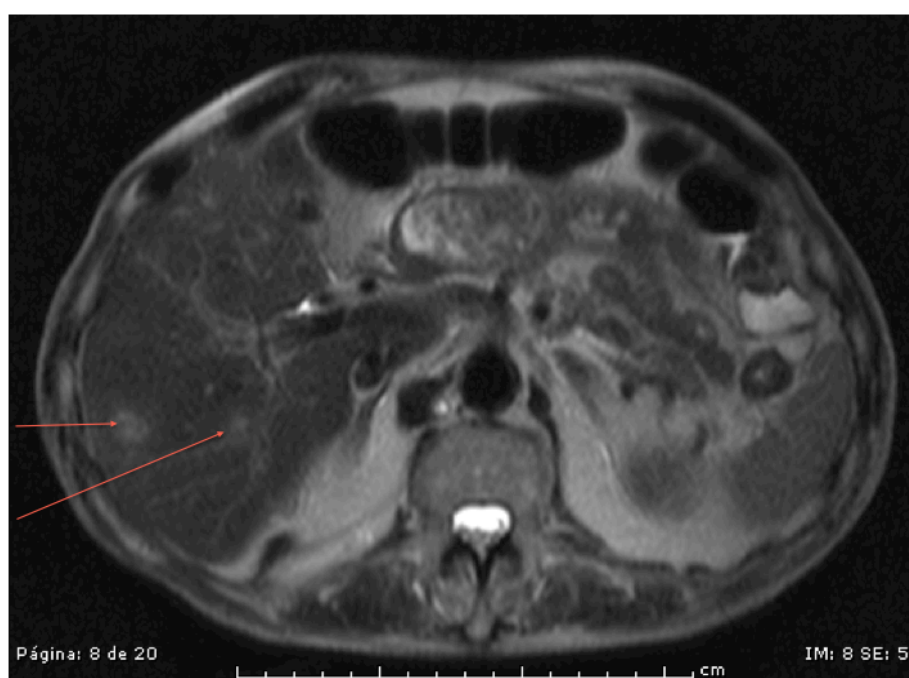
#### **1.2.3.5. Resonancia nuclear magnética (RNM).**

Como ya se comentó con anterioridad, según los protocolos de cada centro, el uso de la RNM está más o menos presente en los protocolos diagnósticos de los pacientes con MHCCR. La sensibilidad de la RNM dinámica es de 78-94.5% y suelen presentar un aspecto de diana en las imágenes, levemente hipointensas en secuencias potenciadas en T1 y moderadamente hiperintensas en secuencias potenciadas en T2 con supresión grasa. Las MH suelen presentar, igualmente, un realce en anillo cuando se realiza la administración de contraste con un lavado progresivo en fase portal<sup>128</sup>.

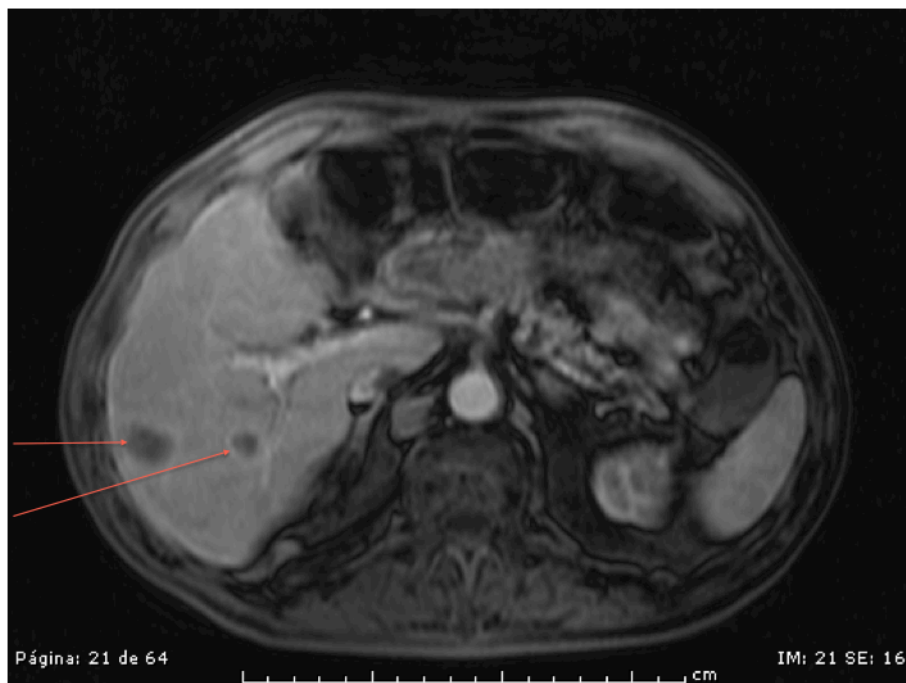
El uso de la RNM presenta la ventaja, respecto a la TCMC y la ecografía, de ser capaz de obtener unas imágenes con mayor resolución de contraste, al tiempo de que se han desarrollado medios de contraste específicos para el hígado. Esto último, junto con las mejoras conseguidas en los programas informáticos aplicados en la RNM, permiten actualmente acortar el tiempo aplicado en la realización de la prueba diagnóstica y obtener una mejor resolución de las imágenes espaciales, con lo que los problemas planteados para el

uso de la RNM en lugar de la TCMC han sido mejorados. Junto a esta evolución, la RNM sigue presentando limitaciones a su uso, basadas en los tiempos de adquisición de los equipos, la limitación para detectar y estudiar la posible enfermedad extrahepática y la necesidad de realizar diferentes y múltiples secuencias para conseguir un adecuado estudio de las lesiones hepáticas.

**Figura 1.1. Imagen de MHCCR en RNM (secuencia potenciada en T1).**



**Figura 1.2. Imagen de MHCCR en RNM (secuencia potenciada en T2 con supresión grasa).**



#### **1.2.3.6. Tomografía axial computarizada multicorte (TCMC).**

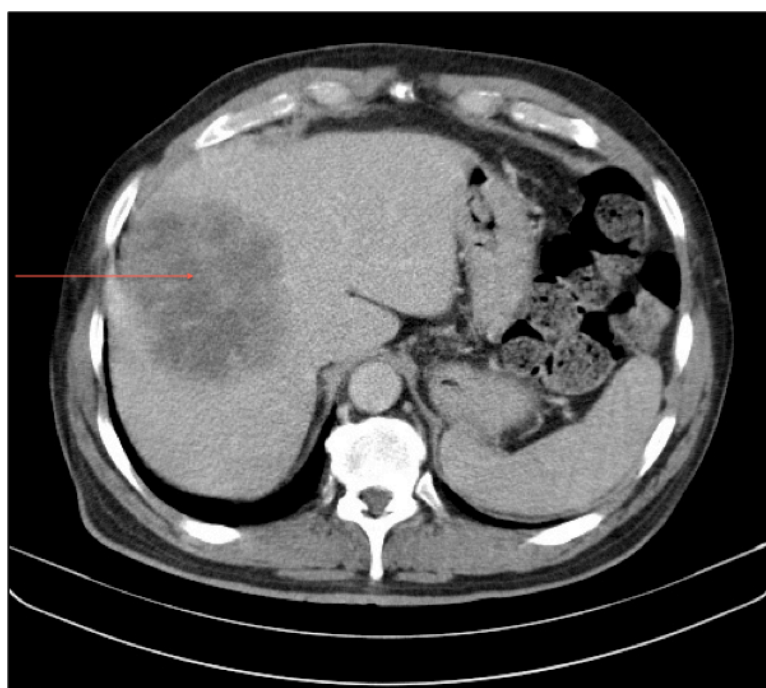
La utilización de la TCMC con contraste yodado intravenoso va a permitir la identificación y caracterización dinámica de las lesiones hepáticas en la fase arterial y portal <sup>130</sup>, presentando una alta sensibilidad (95%) en el diagnóstico de las MH <sup>116</sup>. Aún presentando esta alta sensibilidad, la TCMC va a presentar limitaciones importantes en el diagnóstico de lesiones con un tamaño inferior a 1 cm., presentando aquí una baja especificidad y un nivel elevado de falsos negativos, de hasta el 10% <sup>116</sup>.

La caracterización de las MH con la utilización de la TCMC va a ser la de una lesión hipovascular, más evidente por este motivo en fase

portal, presentando en ocasiones un realce anular en la fase arterial tardía <sup>131</sup>.

Entre las ventajas que presenta la TCMC se pueden destacar la alta resolución que tienen las imágenes con los nuevos equipos (hasta 256 coronas), aunque los equipos de la mayoría de los hospitales son inferiores. Con los equipos disponibles en nuestro medio (16 y 64 coronas) se pueden obtener exploraciones con espesores de corte de 1.25 y 0.6 mm, respectivamente, con la posibilidad de realizar reconstrucciones multiplanares, obteniendo imágenes de gran calidad en el estudio de las MH y que permite una valoración óptima del enfermo y una planificación preoperatoria correcta, incluyendo las reconstrucciones volumétricas, con lo que se consigue conocer el volumen hepático remanente tras una posible cirugía de estas MH. La valoración volumétrica es de gran interés y un criterio fundamental en la valoración de las MH.

**Figura 1.3. Imagen de TC con contraste i.v. de MHCCR.**



### **1.2.3.7. Tomografía por emisión de positrones (FDG-PET).**

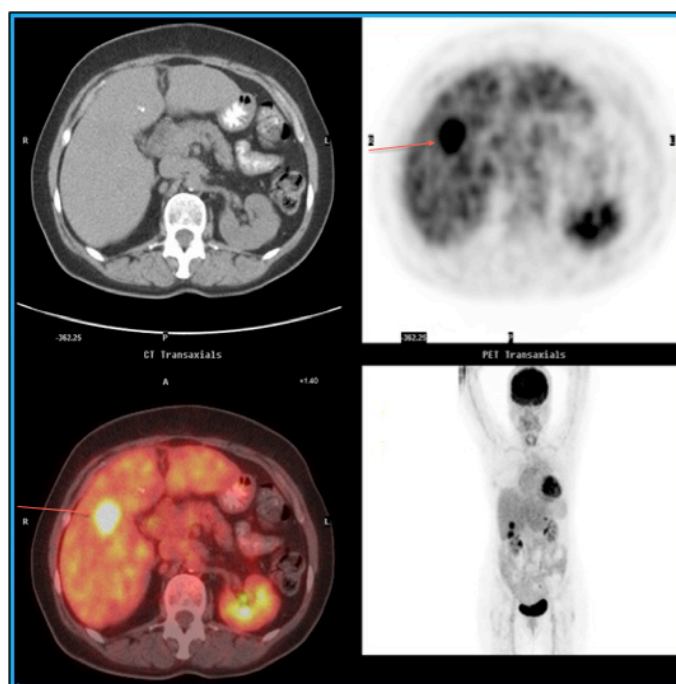
La FDG-PET es una prueba diagnóstica de aparición relativamente reciente pero que ya presenta suficiente evidencia científica que la avala en su utilización en el estudio y estadificación de los pacientes con CCR, presentando un papel importante en los pacientes candidatos a una cirugía de MHCCR, evitando intervenciones que son innecesarias <sup>116,117</sup>. Presenta una sensibilidad relevante, en la detección de enfermedad tumoral metastásica diseminada, superior a la que se conseguía con las pruebas diagnósticas de las que se disponía anteriormente. La sensibilidad global está alrededor del 75% para la detección de las MH, pero ha mejorado, como ya se ha indicado, la detección de la enfermedad extrahepática, lo que ha supuesto tasas de modificación de tratamiento del 29% <sup>132,133</sup>. Existen estudios de metaanálisis que comparan la sensibilidad de la FDG-PET con la de la TC y la RNM, presentando una sensibilidad del 94.6%, 64.7% y 75.8%, respectivamente, y concluyendo que el FDG-PET es la prueba diagnóstica más sensible para el diagnóstico de las MHCCR. Otro estudio reciente compara la FDG-PET y la RNM con gadolinio, determinando que la especificidad de ambos es similar y elevada, mientras que la sensibilidad es superada por la RNM con gadolinio (91% frente al 84%) <sup>134</sup>.

Aún siendo una herramienta diagnóstica de gran importancia en la actualidad en el estudio del paciente con MH, la FDG-PET presenta limitaciones, como es la falta de especificidad, la baja sensibilidad en las lesiones de menos de 1 cm y en aquellas cuyo tumor primario es mucinoso y, por último, la limitada resolución espacial. Estas limitaciones han sido superadas con la aparición de pruebas mixtas, combinadas

con la TC (PET/TC), consiguiendo sensibilidades globales que pasan del 75% antes indicado al 89% <sup>116</sup>.

Actualmente, equipos multidisciplinares (oncólogos, radiólogos y expertos en medicina nuclear), han propuesto el uso de la TCMC y la RNM como pruebas diagnósticas principales en el estudio del paciente con MH, principalmente en aquellos pacientes que se han sometido a un tratamiento adyuvante con quimioterapia <sup>131,135</sup>, al mismo tiempo que han desarrollado un protocolo con recomendaciones para el uso de la FDG-PET en los pacientes oncológicos, determinando la utilidad que ofrece este método diagnóstico en el manejo del paciente con CCR. Concluyen que la FDG-PET es una prueba útil, que debe ser utilizada como complemento a las pruebas convencionales (TCMC-RNM) en el algoritmo del paciente con CCR con MH potencialmente resecables, lo que puede permitir una disminución de las cirugías no necesarias <sup>136</sup>.

**Figura 1.4. Imagen de MHCCR en PET-TC.**



#### **1.2.4. INDICACIONES QUIRÚRGICAS.**

La historia natural de los pacientes con MHCCR es bien conocida. Aquellos pacientes con MHCCR y que no se sometan a una intervención quirúrgica presenta una pobre supervivencia, con una sobrevida media de 6-18 meses, no existiendo pacientes que superen los 5 años <sup>4,13,19,137</sup>.

Actualmente, nadie cuestiona que la cirugía es el tratamiento adecuado para los pacientes con MHCCR. Ya en 1976, Wilson y Adson <sup>139</sup> reportaron en sus trabajos que en una serie de paciente con MHCCR resecables pero no operados presentaron una supervivencia de 21 y 15 meses, dependiendo de si la metástasis era única o múltiple, respectivamente, no describiendo ningún paciente que hubiera sobrevivido 5 años. No existe duda de que el abordaje quirúrgico de las MHCCR es la única opción que permite prolongar la vida del paciente, con supervivencias importantes, que sin el tratamiento quirúrgico se reducen mucho, hasta por debajo del 2% a los 5 años <sup>140</sup>. En pacientes con MHCCR seleccionados y resecables, se obtienen supervivencias a los 5 años elevadas, que según los trabajos publicados se encuentran entre el 20 y el 58% <sup>2,24</sup>, incluso con supervivencias mayores cuando hablamos de MHCCR únicas <sup>15,37</sup>.

El objetivo principal de la cirugía en un paciente con MHCCR es la resección completa de todas las lesiones metastásicas, consiguiendo un margen libre de tumor que garantice la exéresis completa de la lesión pero, al mismo tiempo, no ponga en peligro la vida del enfermo, tanto por posibles complicaciones intraoperatorias como en el postoperatorio, así como por no conseguir un remanente de tejido hepático viable suficiente como para que no se produzca una insuficiencia hepática, teniendo en cuenta que suelen ser pacientes que han sido tratados con



quimioterapia <sup>141</sup>.

Existen unos criterios o indicaciones “clásicas” para las resecciones quirúrgicas de las MH y unos criterios “extendidos o ampliados”. Los criterios “clásicos”, siguiendo lo descrito en 1986 por Ekberg et al <sup>45</sup> son: MH metacrónicas, únicas o en número inferior a 4 de localización unilobar, con una limitación del tamaño por debajo de 5 cm y, siempre, en ausencia de enfermedad extrahepática. Con posterioridad, se han revisado estas indicaciones y ampliado por los diferentes grupos de trabajo, incluyendo pacientes a los que con anterioridad se les descartaba para una cirugía de las MH: tumores múltiples, de localización bilobar, de tamaño superior a los 5 cm, ganglios afectados por enfermedad neoplásica en el hilio hepático, existencia de enfermedad extrahepática resecable, recidiva hepática, locorregional o pulmonar, situaciones en las que no es posible conseguir unos márgenes libres de seguridad >1 cm. Aún con estos criterios “extendidos” y en pacientes con varios factores de mal pronóstico se consiguen supervivencias por encima de 5 años <sup>4,38,137,142</sup>.

Ante el abordaje de un paciente con MHCCR, en la valoración preoperatoria, debemos hacer un estudio y análisis minucioso de cada uno de los casos individualmente, teniendo en cuenta que una vez sometido al paciente a una cirugía, por muy extensa que sea la misma, no se consigue mejorar la supervivencia del paciente si, tras la cirugía, aún queda enfermedad tumoral macroscópica o microscópica, por lo que la cirugía no estaría indicada inicialmente, habiendo quedado relegado el concepto de la cirugía paliativa de estas lesiones <sup>41,143,144</sup>.

La toma de decisiones por parte de equipos multidisciplinarios y la realización de la cirugía por equipos con dedicación específica a la cirugía hepática, como ocurre en nuestro centro hospitalario, proporciona una disminución en la morbilidad postoperatoria, incrementando la supervivencia de los pacientes sometidos a este tipo de cirugía. Esta afirmación presenta un grado de evidencia II y un grado

de recomendación B <sup>35,36,38,145</sup>. Tras la evaluación multidisciplinaria, debemos atender a una serie de condicionamientos:

1. Evaluar la situación de control del tumor primario.
2. Evaluar y excluir la enfermedad extrahepática.
3. Realizar un diagnóstico de extensión de la enfermedad intrahepática.

Junto a estos tres condicionamientos, debemos también tener en cuenta lo siguiente:

1. Valorar si el paciente es operable por sus condiciones personales y la posible existencia de comorbilidades que contraindiquen una cirugía mayor.
2. Expectativas globales de mortalidad en cirugía hepática por debajo del 5%.

Existen condicionamientos relacionados con los resultados de la cirugía hepática, como son la posibilidad real de conseguir una cirugía radical de las lesiones hepáticas, obteniendo unos márgenes libres de enfermedad hepática y extrahepática, en relación a una cirugía sincrónica o metacrónica de las MH y un la posibilidad de conseguir mantener un remanente de parénquima hepático suficiente, que no provoque posteriormente una insuficiencia hepática en el paciente intervenido <sup>4,33,38,86</sup>. (Nivel de evidencia II; Grado de recomendación B) Las contraindicaciones, en el caso de una patología como las MHCCR, casi son más fácil de establecer que las propias indicaciones quirúrgicas. (Tabla 1.9)

Está claro en el caso de las MHCCR que en aquellos casos en los que, tras la valoración multidisciplinaria, existen dudas de una indicación u otra, es necesario realizar un análisis exhaustivo de los factores pronósticos en el caso concreto, antes de poder indicar una posible cirugía <sup>146-148</sup>. Queda asumido que, en aquellas situaciones en las que la indicación quirúrgica es límite, se debe seguir la expresión latina "*primum non nocere*", en el que prima la seguridad del paciente y el no

realizar actos quirúrgicos en los que los riesgos superen a los posibles beneficios. Analizando la literatura sobre las MHCCR, se puede observar que la mortalidad asociada a la cirugía de las MHCCR en ocasiones viene asociada a situaciones en los que se ha forzado la indicación quirúrgica, bien por realizarse resecciones excesivamente amplias o complejas, que terminan por aumentar la morbilidad o no haber seleccionado bien al paciente, al presentar una comorbilidad relevante que puede contraindicar una intervención quirúrgica mayor <sup>149</sup>.

**Tabla 1.9. Contraindicaciones para la resección de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.**

<b>Contraindicaciones para la resección de las MHCCR</b>	
<b>Respecto al paciente (contraindicación para cirugía mayor).</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad cardiopulmonar avanzada.</li> <li>• Hepatopatía de base con criterios Child B, C, etc.</li> </ul>	
<b>Respecto a las metástasis hepáticas.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad extrahepática no resecable con intención curativa. No se incluyen: metástasis pulmonares, recidiva locorregional resecables, e infiltración por continuidad (diafragma, estómago, pared abdominal).</li> <li>• Metástasis en los ganglios del hilio hepático confirmadas histológicamente.</li> <li>• Imposibilidad técnica de resecar todas las lesiones sin producir insuficiencia hepática.</li> <li>• &gt; 6 segmentos involucrados.</li> <li>• &gt; 70% de afectación del parénquima hepático.</li> <li>• Afectación de las 3 venas suprahepáticas.</li> </ul>	
<b>Respecto a la tecnología disponible.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de Unidad de Cuidados Intensivos o equivalente.</li> <li>• Ausencia de banco de sangre propio.</li> <li>• Ausencia de ecografía intraoperatoria.</li> </ul>	
<b>Respecto a la experiencia del equipo quirúrgico.</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Falta de experiencia en cirugía guiada por segmentos y sus combinaciones.</li> <li>• Falta de experiencia en técnicas de exclusión vascular hepática.</li> <li>• Ausencia de formación específica en cirugía hepática.</li> </ul>	

Fuente: Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. Present state of the surgical treatment of hepatic metastasis of colorectal origin: a practical view. *Anales Sistema Sanitario Navarra* 2002;25(3):321.

### **1.2.5. CIRUGÍA HEPÁTICA ACTUAL.**

La localización anatómica del hígado en el cuerpo humano le confiere unas características particulares, ya que junto al riego arterial que recibe, el sistema porto-cava le proporciona una función de filtro para la diseminación de los tumores colorrectales, provocando que, en múltiples ocasiones, esta diseminación quede bloqueada en el parénquima hepático y no exista extensión sistémica a otros órganos. Por este motivo, el tratamiento quirúrgico de las MHCCR puede llegar a ser curativo <sup>25,26</sup>.

La cirugía hepática y la elección de la técnica de resección va a tener como objetivo el conseguir un margen suficiente libre de tumor, conservando la mayor cantidad de parénquima sano posible <sup>141</sup> y todo con una minimización de las pérdidas hemáticas, pérdidas que van a estar en relación directa con la morbimortalidad postoperatoria <sup>150</sup>.

#### **1.2.5.1. Anatomía quirúrgica del hígado. Fundamentos de las resecciones hepáticas. Descripción de la segmentectomía hepática. Terminología de Brisbane.**

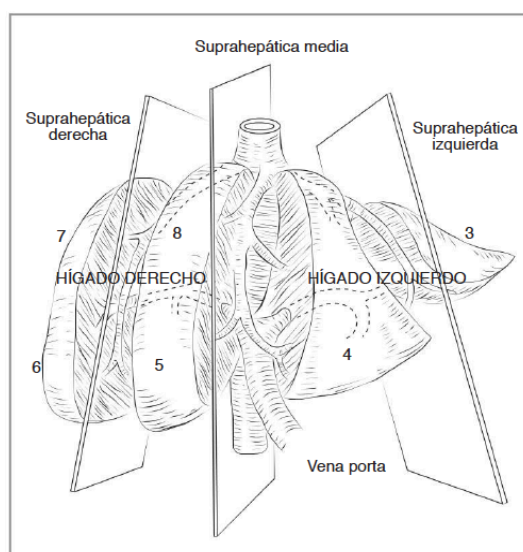
La cirugía hepática ha tenido un desarrollo exponencial en la segunda parte del siglo XX. La descripción de la segmentación hepática hizo posible el inicio de resecciones hepáticas cada vez más regladas, hasta llegar a la práctica de un gran número de hepatectomías para la solución de problemas cada vez más complejos <sup>151</sup>.

La aplicación de la ecografía intraoperatoria a la correlación anatómica hepática por parte de los cirujanos japoneses, ha supuesto un importante y definitivo paso para la planificación de resecciones hepáticas de todo tipo <sup>151</sup>.

En este apartado se describen la segmentación hepática junto con las nuevas terminologías sobre resecciones hepáticas descritas por el Comité Científico de la Asociación Internacional de HPB, también conocida como Clasificación de Brisbane <sup>152</sup>.

El cirujano debe conocer a fondo la anatomía hepática, tanto morfológica como funcionalmente, para poder planear una resección segura y sin complicaciones. La cirugía hepática moderna se fundamenta en la anatomía funcional hepática sistematizada por Couinaud <sup>153</sup> en 1957, basada en la distribución en el interior del hígado de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (derecha, media e inferior). La proyección vertical de las venas suprahepáticas divide al hígado en cuatro secciones: posterior derecha, anterior derecha, medial izquierda y lateral izquierda (Figura 1.5). Las fronteras anatómicas entre las cuatro secciones así definidas se denominan cisuras (cisura portal derecha, cisura sagital o media y cisura portal izquierda) y no se corresponden con las cisuras de la anatomía morfológica clásica. Su importancia radica en que se trata de líneas fundamentales para la penetración en el interior del parénquima durante una resección reglada <sup>151</sup>.

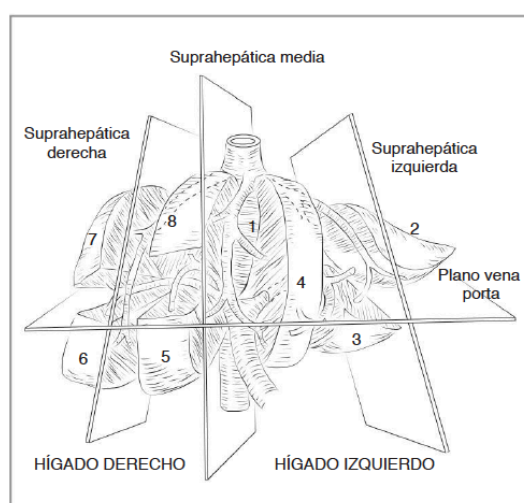
**Figura 1.5. Proyección de las venas suprahepáticas. Planos de proyección del hígado en cuatro secciones.**



Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.

Si se traza un plano horizontal imaginario sobre el eje de la bifurcación portal, se observa cómo las cuatro secciones antes definidas se dividen en ocho segmentos, que componen la base de la anatomía funcional hepática (Figura 1.6) <sup>151</sup>.

**Figura 1.6. Proyección de las venas suprahepáticas y bifurcación portal. División hepática en ocho segmentos.**



Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.

Cada segmento recibe una rama de la tríada portal independiente formada por arteria, porta y conducto biliar rodeada por una vaina de tejido conectivo, prolongación de la cápsula de Glisson que rodea al hígado, de ahí la denominación de pedículo glissoniano <sup>151</sup>.

La tríada portal derecha se bifurca en una rama anterior y otra posterior (sectores anterior y posterior derechos), cada una de las cuales, a su vez, se bifurca en una rama superior y otra inferior (segmentos 8, 5, 7 y 6). El pedículo izquierdo se divide en tres ramas (una posterior y dos anteriores) (segmentos 2, 3 y 4) <sup>151</sup>.

El segmento 1 se halla por detrás del hilio hepático, entre las venas porta y cava inferior y recibe vascularización tanto del hígado

derecho como del izquierdo. Desde un punto de vista anatómico, se han descrito tres porciones:

- lóbulo caudado (lóbulo de Spiegel) a la izquierda de la vena porta
- proceso caudado-porción entre la vena cava y vena porta
- porción paracaval localizada en su porción más craneal cerca de las venas suprahepáticas (que se reconoce como segmento 9) <sup>151</sup>.

### **1.2.5.2. Tipos de resección hepática.**

El cirujano dedicado a la cirugía de las MH precisa tener un conocimiento preciso de las diferentes opciones quirúrgicas de resección hepática que existen. En líneas generales, estas técnicas quirúrgicas se dividen en dos grupos, dependiendo de si la cirugía se realiza a través de un plano de sección anatómico o no. De este modo, tendríamos:

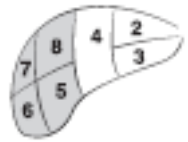
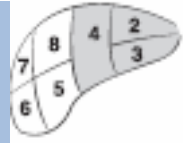
1. Resecciones regladas: son aquellas que se realizan siguiendo las líneas anatómicas. Dentro de este grupo podemos distinguir:
  - 1.1. Lobectomías y hepatectomías: aquellas que se realizan siguiendo las cisuras anatómicas.
  - 1.2. Segmentectomías: exéresis de uno o de varios segmentos hepáticos, siguiendo lo expuesto en la clasificación de Couinaud.
2. Resecciones "conservadoras" o limitadas: aquellas en las que la resección no se realiza siguiendo las líneas anatómicas.

Como ya se ha indicado con anterioridad, en el año 2000, el Comité Científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática (IHPBA) <sup>152</sup> aprobó de forma unánime establecer una nueva terminología, elaborada por un grupo de expertos mundiales, en




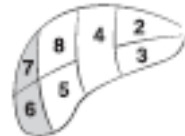

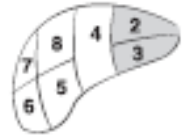
un intento de evitar la confusión existente entre los términos anglosajones y franceses que se habían estado utilizando hasta esa fecha, en relación a la anatomía y a los diferentes tipos de resecciones hepática. Esta nueva clasificación es conocida como “Clasificación de Brisbane”<sup>152</sup>, como se recoge en las tablas 1.10-1.14.

**Tabla 1.10. Anatomía y resecciones hepáticas. División de primer orden. Terminología de Brisbane 2000.**

División de primer orden			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Hígado derecho o hemihígado derecho	5-8 (± segmento 1)	Hepatectomía derecha o hemihepatectomía derecha (indicar ± segmento 1)	
Hígado izquierdo o hemihígado izquierdo	2-4 (± segmento 1)	Hepatectomía izquierda o hemihepatectomía izquierda (indicar ± segmento 1)	
Límites: el límite de la división de primer orden que separa los dos hemihígados es un plano que va de la fosa vesicular a la vena cava inferior (plano medio del hígado).			

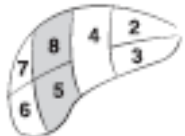
Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.


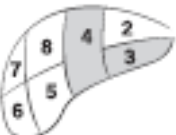
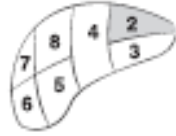
**Tabla 1.11. Anatomía y resecciones hepáticas. División de segundo orden. Terminología de Brisbane 2000.**

División de segundo orden			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Sección anterior derecha	5 y 8	Seccionectomía anterior derecha	
Sección posterior derecha	6 y 7	Seccionectomía posterior derecha	
Sección medial izquierda	4	Seccionectomía medial izquierda, resección segmento 4 ó segmentectomía 4	
Sección lateral izquierda	2 y 3	Seccionectomía lateral izquierda o bisegmentectomía 2, 3	

Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.

**Tabla 1.12. Anatomía y resecciones hepáticas. Addendum. División alternativa de segundo orden basada en la vena porta. Terminología de Brisbane 2000.**


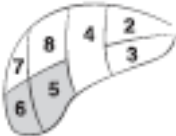
División alternativa de segundo orden			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Sector anterior derecho o sector paramediano derecho	5 y 8	Sectorectomía anterior derecha o sectorectomía paramediana derecha	

División alternativa de segundo orden			
Sector posterior derecho o sector lateral derecho	6 y 7	Sectorectomía posterior derecha o sectorectomía lateral derecha	
Sector medial izquierdo o sector paramediano izquierdo	3 y 4	Sectorectomía medial izquierda, sectorectomía paramediana izquierda o bisectorectomía 3, 4	
Sector lateral izquierdo o sector posterior izquierdo	2	Sectorectomía lateral izquierda, sectorectomía posterior izquierda o segmentectomía 2	

Sector anterior derecho y sección anterior derecha son sinónimos.  
Sector posterior derecho y sección posterior derecha son sinónimos.  
Sector medial izquierdo y sección medial izquierda no son sinónimos y no son términos intercambiables, no describiendo las mismas áreas anatómicas.  
Sector lateral izquierdo y sección lateral izquierda no son tampoco sinónimos y no son términos intercambiables.

Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.

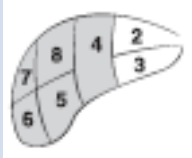
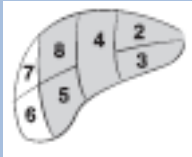
**Tabla 1.13. Anatomía y resecciones hepáticas. División de tercer orden. Terminología de Brisbane 2000.**

División de tercer orden			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
Segmentos 1-9	Cualquiera de 1 a 9	Segmentectomía (p.e. segmentectomía 6)	
2 segmentos contiguos	2 cualesquiera en continuidad	Bisegmentectomía (p.e. bisegmentectomía 5, 6)	

También es aceptable referirse a cualquier resección por sus segmentos de tercer orden (p.e. la hepatectomía derecha se puede llamar, también, resección segmentos 5-8)

Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.

**Tabla 1.14. Anatomía y resecciones hepáticas. Otras resecciones hepáticas “seccionales”. Terminología de Brisbane 2000.**

Otras resecciones hepáticas “seccionales”			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Término quirúrgico	Esquema
	4-8 (± segmento 1)	Triseccionectomía derecha, hepatectomía derecha extendida o hemihepatectomía derecha extendida (indicar ± segmento 1)	
	2,3,4,5,8 (± segmento 1)	Triseccionectomía izquierda, hepatectomía izquierda extendida o hemihepatectomía izquierda extendida (indicar ± segmento 1)	

Fuente: Casanova D, Figueras J, Pardo F. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J, Pardo F editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. P. 25-42.

#### 1.2.5.2.1. Resecciones regladas.

Se definen como la exéresis o resección de parte del parénquima hepático, siguiendo una o más cisuras anatómicas <sup>151,154</sup>. Con este tipo de resección, se consigue evitar dejar tejido hepático desvitalizado, que pudiera ser origen de complicaciones postoperatorias posteriores. La denominación debe ajustarse, como se ha indicado, a la “Clasificación de Brisbane” <sup>152</sup>.

##### 1. Hepatectomía o hemihepatectomía.

El plano de disección de referencia es la vena suprahepática media (cisura sagital). En el caso de la hepatectomía derecha, se realiza la exéresis de los segmentos 5, 6, 7 y 8. En el caso de la hepatectomía izquierda, la resección es de los segmentos 2, 3 y 4. El segmento 1 puede ser resecado en cualquiera de las hepatectomías

descritas.

## **2. Hepatectomía ampliada o triseccionectomía.**

Esta resección va a incluir los segmentos extirpados en una hemihepatectomía, pero se amplía a los segmentos contralaterales, debiéndose ligar la vena suprahepática media. En la hepatectomía derecha ampliada, también denominada triseccionectomía derecha o hemihepatectomía derecha ampliada, se realiza la exéresis de los segmentos 5, 6, 7 y 8, junto al segmento 4, siendo el plano de disección la vena suprahepática izquierda. En el caso de que se realice una hepatectomía izquierda ampliada, la exéresis afectaría a los segmentos 2, 3 y 4, añadiendo el segmento 5, debiéndose tomar como plano de disección la vena suprahepática derecha. Como indicamos con anterioridad, en ambos casos podría sumarse la exéresis del segmento 1.

## **3. Seccionectomía anterior derecha o sectorectomía anterior derecha.**

Se incluyen los segmentos 5 y 8.

## **4. Seccionectomía posterior derecha o sectorectomía posterior derecha.**

Se incluyen los segmentos 6 y 7.

## **5. Seccionectomía medial izquierda.**

Se incluyen los segmentos 4a y 4b.

## **6. Seccionectomía lateral izquierda.**

Se incluyen los segmentos 2 y 3.

## **7. Sectorectomía medial izquierda.**

Se incluye los segmentos 3 y 4

## **8. Sectorectomía lateral izquierda.**

Se incluye el segmento 2.

## **9. Segmentectomías.**

La denominación incluye el segmento resecado.

## **10. Bisegmentectomías.**

Incluyen dos segmentos contiguos. Dentro de este grupo, existen

diferentes situaciones.

- **Bisegmentectomía 2-3 ó sectorectomía lateral izquierda.**

Se realiza la exéresis de los segmentos II y III del lóbulo hepático izquierdo. El plano de resección se inicia a nivel del ligamento redondo y sigue el plano de la vena suprahepática izquierda.

- **Bisegmentectomía 6-7 ó sectorectomía posterior derecha.**

Se realiza la exéresis del sector posterior derecho de Couinaud, para lo que debe ligarse la rama posterior de la vena porta derecha y seguir el plano de la vena suprahepática derecha.

- **Bisegmentectomía 5-8.**

Se realiza la exéresis del sector anterior derecho. Para realizar bisegmentectomía, es necesario realizar la ligadura de la rama anterior de la vena porta derecha y seguir los planos de la vena suprahepática derecha y media.

## **11. Otras resecciones hepáticas.**

- **Hepatectomía central o mesohepatectomía.**

Se trata de la resección de los segmentos 5, 6, 7 y 8, permitiendo evitar hepatectomías derechas ampliadas, conservando los segmentos 6 y 7 (sección o sector posterior derecho).

- **Hepatectomía transversa inferior.**

Se trata de una trisegmentectomía que comprende la resección de los segmentos 4, 5 y 6.

### **1.2.5.2.2. Resecciones “conservadoras” o limitadas.**

En este apartado se incluyen las resecciones que van a afectar a una parte del parénquima hepático, pero que no se corresponden con una porción anatómica del hígado, no siguiendo la sección por

ninguna cisura anatómica. En ningún momento se puede plantear que esta cirugía sea incorrecta o incompleta, por lo que debe eliminarse denominaciones como resecciones “atípicas” o resecciones “no regladas”<sup>3</sup>. Una resección mayor no asegura un mejor resultado y aumenta considerablemente la morbilidad porque, como que hemos indicado en varias ocasiones, el éxito de la cirugía de las MH radica en obtener un margen de resección libre de enfermedad, más que en realizar grandes resecciones, volvemos a reiterar que lo más importante es el margen de resección<sup>155</sup>. Según la nomenclatura aceptada en el 2000 por la *International Hepatopancreatobiliary Association*, las hepatectomías y las segmentectomías se denominan anatómicas y las resecciones limitadas, no anatómicas<sup>152</sup>.

En la actualidad, la existencia de un mayor conocimiento de la fisiología y de la anatomía del hígado, la extensión y desarrollo de la cirugía del trasplante hepático y la utilización de instrumentos de diagnóstico de imagen como la IOUS, aplicada por el cirujano experto en cirugía hepática, han permitido un conocimiento exacto de las lesiones hepáticas en el mismo acto quirúrgico, aportando información sobre la localización, tamaño y relaciones de las mismas con las estructuras hepáticas, lo que ha permitido la posibilidad de una mejor planificación y abordaje de la resección hepática. Al mismo tiempo, este mejor conocimiento del mapa anatómico del hígado permite cirugías más seguras y con mayor preservación del tejido hepático, aspecto importante ya que uno de los objetivos de la cirugía de las MH es que tras la cirugía quede un remanente hepático suficiente funcionalmente. Actualmente, se tiende a tener más en cuenta, con la ampliación de los criterios de reseccabilidad, el tejido hepático que se deja, en lugar del tejido extirpado, ya que se intenta conseguir resecciones R0 con cirugías cada vez más conservadoras, ahorrando el mayor tejido hepático posible.

Existen pacientes o situaciones clínicas que recomiendan este tipo

de resecciones limitadas o "conservadoras", como son los pacientes que presentan una hepatopatía crónica concomitante. En estos pacientes, de forma especial, tiene una importancia mayor la preservación del máximo tejido hepático posible, ya que el riesgo postquirúrgico de una insuficiencia hepática es mayor. Otras situaciones donde se recomienda son la existencia de lesiones menores de 3 cm, superficiales o palpables, y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI); y son especialmente útiles cuando hay que realizar varias resecciones <sup>91,146</sup>, o combinar una hepatectomía de un lado con una o varias resecciones contralaterales.

Existen publicaciones que ponen de manifiesto que el número de márgenes positivos es mayor en las resecciones limitadas que en las anatómicas, con unos valores del 15 y 4% respectivamente <sup>156</sup>.

Por otro lado, la utilización de la ecografía intraoperatoria ha permitido disminuir el riesgo de afectación del borde posterior en las resecciones limitadas, y éstas no deberían realizarse si no se dispone de este método diagnóstico de imagen <sup>141,157</sup>.

### **1.2.5.3. Técnicas de control y oclusión vascular.**

Existen dos objetivos principales en la cirugía hepática de los tumores hepáticos en general y de las MH en particular. Estos dos objetivos son el conseguir la resección completa de todas las lesiones y disminuir a niveles mínimos la morbilidad derivada de la cirugía.

Este apartado está en relación con el segundo de los objetivos indicados. En toda cirugía hepática es de vital importancia la minimización del sangrado intraoperatorio, siendo este sangrado un factor pronóstico importante en dicho tipo de cirugía. En este camino de minimización del sangrado durante el acto quirúrgico de las lesiones hepáticas, la aplicación de los métodos de oclusión vascular supone un gran avance <sup>158</sup>. Existen múltiples aspectos a tener en cuenta cuando se



plantea un oclusión vascular hepática: carácter selectivo o no, su aplicación intermitente o continua, la duración de la misma, abordaje intra o extraparenquimatoso, el preconditionamiento isquémico inicial, etc. Todos estos aspectos van a estar en relación y se basan en el daño isquemia-reperfusión al que se somete el hígado. La existencia de todas las técnicas que se van a indicar y la posibilidad de combinarlas va a permitir disponer de un amplio La combinación de diferentes técnicas permite disponer de un amplio arsenal de recursos <sup>151,159</sup>.

#### **1.2.5.3.1. Preacondicionamiento isquémico (PI).**

El PI es un concepto que fue descrito, por primera vez, en 1986 por Murry et al <sup>160</sup> en el corazón. En síntesis, el PI consiste en la aplicación de episodios de isquemia-reperfusión breves y repetitivos, antes de una isquemia-reperfusión prolongada. Con posterioridad se constató que la protección obtenida contra la lesión asociada a isquemia-reperfusión con el PI en el corazón era aplicable a otros órganos con funcionalidad muy diversa, como el músculo estriado, el cerebro, el intestino, los pulmones, los riñones y el hígado <sup>161</sup>. En cualquier caso, la tolerancia a la lesión por isquemia-reperfusión (LIR) inducida por el PI es específica para cada órgano y cada especie animal. Es decir, para cada uno de ellos, el número de ciclos de isquemia-reperfusión y su duración varían. Así pues, mientras que en el miocardio se consigue la protección tras varios ciclos de isquemia-reperfusión, en el hígado se obtiene tras aplicar un único ciclo de 10 min de isquemia seguido de 10 min de perfusión, sin que la adición de nuevos períodos de isquemia-reperfusión proporcione más protección <sup>162</sup>.

De forma clásica se ha descrito que el PI ofrece una protección inicial a las 2-3 h de la perfusión y otra tardía a las 12-24 h, que dura de 2 a 3 días. Pese a que en el hígado el comportamiento es similar, la

ventana de protección tardía no está completamente definida.

En este contexto, no es de extrañar que el PI haya surgido como una buena estrategia quirúrgica para reducir la LIR, y en los últimos años se ha publicado algunos trabajos de revisión <sup>163-165</sup>. A Clavien et al <sup>166</sup> les cabe el honor de ser los primeros autores que demostraron la utilidad del PI en una serie de 24 pacientes sometidos a hepatectomía. En los pacientes a los que se aplicó el PI (10 min de isquemia, seguido de 10 min de reperfusión) antes de la oclusión hepática, se observó una disminución significativa de la concentración plasmática de ALT en comparación con el grupo de pacientes no preacondicionados. También se observó una marcada reducción de la muerte celular por apoptosis de las células endoteliales hepáticas <sup>166</sup>. Tres años más tarde, en 2003, ese mismo grupo de investigación realizó un estudio más extenso que confirmó que la protección inducida por el PI fue mayor en pacientes con edad menor de 60 años y en hígados que presentaban una esteatosis superior al 25%. Un aspecto importante es que no se observaron diferencias en la morbilidad entre el grupo sometido a PI y el que no <sup>167</sup>.

Posteriormente, diferentes publicaciones en relación al tema han visto la luz, tanto en el sentido de ser una técnica beneficiosa o no. En una revisión de 2009 <sup>168</sup>, realizada sobre 4 estudios clínicos aleatorizados, en los que se comparaban datos en función de la realización o no de este preacondicionamiento, además de encontrar menor elevación de marcadores enzimáticos hepáticos y menor índice de transfusión en el grupo de preacondicionamiento, no mostró diferencias en cuanto a morbilidad entre los dos grupos.

En relación al esquema más idóneo, el artículo de Boyko et al <sup>169</sup> muestra un estudio comparativo de 3 esquemas de preacondicionamiento isquémico, con 10 pacientes en cada uno de los 3 grupos. Los esquemas aplicados son: grupo I, 30 min. de isquemia;

grupo II, 15 min. isquemia-5 min. reperfusión-5 min. isquemia; grupo III, 5 min. isquemia-5 min. reperfusión-10 min. isquemia-5 min. reperfusión-15 min. isquemia. Se describe como el daño celular hepatocitario es menor en el grupo III, con un daño del 42.3%, frente al 95 del grupo I y al 70.3% del grupo II.

Finalmente, en 2013, un meta-análisis de O'Neill et al <sup>170</sup>, con el objetivo de evaluar que la oclusión vascular reduce la pérdida de sangre durante la resección hepática aunque conduzca a la lesión de isquemia-reperfusión, arrojó como conclusión que no se encuentra un beneficio significativo de la PI en la resección hepática.

#### **1.2.5.3.2. Oclusión del pedículo hepático (maniobra de Pringle).**

La maniobra de oclusión del pedículo hepático fue descrita en el año 1908 por J. Hogarth Pringle <sup>171</sup>, de ahí que se denomine también como maniobra de Pringle. La maniobra se realiza tomando en bloque la totalidad de la tríada del pedículo hepático mediante un clamp vascular o mediante un torniquete ajustable. Será el tejido linfograsso que rodea al pedículo hepático el que evite una posible lesión de las estructuras que contiene dicho pedículo, tanto biliares como vasculares, durante el tiempo que dure la oclusión. Se accede a la cara posterior del hilio a través del hiato de Winslow, requiriendo también la apertura del epiplon menor.

Existen casos en los que la oclusión puede resultar inefectiva y puede tratarse a la existencia de flujo arterial de una variante arterial hepática procedente de la arteria gástrica izquierda y de la arteria mesentérica superior.

Esta oclusión puede ser aplicada de forma continua o intermitente, con periodos de isquemia de 15 minutos y descansos de 5 minutos, con el objetivo de evitar el efecto perjudicial de una isquemia prolongada. Sobre hígado sano, el tiempo de isquemia normotérmica o

“caliente”, si se aplica de forma continua, la duración máxima aconsejable es de 60 min. y de 120 min. si se aplica de forma intermitente. Por otro lado, en el hígado enfermo o dañado, debe conocerse que los tiempos de isquemia deben ser inferiores que los aplicados a un hígado sano, debiéndose reducir a 30 min. si se realiza un clampaje continuo y a 60 min. en casos de clampaje intermitente <sup>172</sup>.

#### **1.2.5.3.3. Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar.**

Fue en 1982 cuando Makuuchi <sup>174</sup> y, posteriormente Bishmuth en 1987, los que propusieron esta modalidad de clampaje vascular.

Mediante esta técnica se interrumpe el flujo aferente de un hemihígado (derecho o izquierdo) o bien de uno de los sectores del hígado derecho (anterior o posterior).

Este abordaje puede utilizarse como método de control selectivo vascular durante la resección y liberarlo posteriormente o bien ligar y seccionar los elementos con anterioridad a la sección del parénquima.

La principal ventaja de la oclusión selectiva es que el control vascular puede ser indefinido en el tiempo, puesto que habitualmente se va a extirpar la porción de tejido hepático controlada, al mismo tiempo que se protege la rama del árbol biliar que se pretende conservar.

Además la disminución del retorno venoso y la congestión en el territorio esplácnico es menor que con la maniobra de Pringle <sup>171</sup>.

El problema que presenta esta modalidad de clampaje es que puede prolongar los tiempos quirúrgicos <sup>151</sup>.

El control de los elementos vasculares puede realizarse a nivel hiliar o suprahiliar:

#### **1. Abordaje hiliar o intraglissoniano.**

En esta técnica, debe realizarse una apertura de todo el tejido conectivo que rodea la tríada portal a nivel del hilio hepático, con el

propósito de conseguir una disección de la rama portal y arterial a nivel de su bifurcación extraparenquimatosa sin requerirse la apertura de la placa hiliar ni de realizar un control de la vía biliar <sup>151,174</sup>.

## **2. Abordaje suprahiliar o extraglissonianos.**

Este abordaje fue descrito por Launois en 1992 <sup>175</sup> y está basada en que la prolongación de la cápsula de Glisson, que rodea los elementos de la tríada portal, sirve de protección de los mismos durante las maniobras de disección para realizar la oclusión.

Para realizar este procedimiento, es necesario penetrar en el tejido hepático por encima y por debajo de la placa hiliar, por lo que se requiere realizar una incisión en el hígado a nivel de la cara anterior y posterior del pedículo portal y mediante una ligera disección con un disector o con el dedo pulgar e índice se completa la individualización del pedículo. De este modo puede practicarse la oclusión o ligadura y sección en bloque de los pedículos del hígado derecho o izquierdo. La utilización de una sutura mecánica vascular puede facilitar esta última maniobra <sup>151</sup>.

Por otro lado, este método de abordaje permite, mediante la tracción del pedículo derecho y realizando una disección distalmente, el control selectivo de los pedículos portales de los sectores anterior (segmentos 5 y 8) y posterior (segmentos 6 y 7) derechos <sup>151,174</sup>.

### **1.2.5.3.4. Oclusión vascular intraparenquimatosa con balón intraportal.**

Consiste en la posibilidad de ocluir con un catéter balón que se introduce por punción con ayuda de la ecografía peroperatoria de la rama portal correspondiente al segmento a reseca.

Por otro lado, la rama arterial del hemihígado correspondiente se ocluye en el hilio hepático mediante disección intraglissoniana.

Esta opción técnica va tener como requerimiento principal el de tener unos conocimientos de ecografía intraoperatoria amplios, así como una gran habilidad para puncionar la rama portal, colocar una

guía y después el catéter balón, por lo que su difusión ha sido limitada<sup>151,174</sup>.

#### **1.2.5.3.5. Exclusión vascular total.**

La técnica, descrita por Heaney<sup>176</sup> en 1966 y, posteriormente, extendida por Huguet en el año 1977<sup>177</sup>, se basa en realizar una exclusión completa del flujo vascular hepático, tanto aferente como eferente, utilizada para el abordaje de lesiones tumorales hepáticas de gran tamaño o de localización central, en proximidad de la vena cava y/o de las suprahepáticas.

El problema que presenta la realización de esta técnica es que provoca un trastorno hemodinámico considerable, al producir un descenso del retorno venoso y un aumento de las resistencias periféricas. Por este motivo, esta técnica sólo debe realizarse sólo y exclusivamente en intervenciones quirúrgicas programadas, no considerándose que se deba realizar en procedimientos urgentes.

La intolerancia hemodinámica puede requerir disponer un sistema de bypass venovenoso desde el territorio infradiafragmático al supradiafragmático.

La técnica oclusiva debe iniciarse mediante una maniobra de Pringle<sup>171</sup>, continuada de la oclusión de la vena cava inferior infrahepática, por encima de las venas renales, incluyendo la oclusión simultánea de la vena suprarrenal y, por último, la vena cava inferior suprahepática. Tras la conclusión de la resección hepática, la retirada de los clamps debe realizarse en orden inverso a como fueron colocados.

La duración de la exclusión vascular no debería sobrepasar los 45 minutos en hígado sano y los 30 minutos en hígado cirrótico o en hígados sometidos con anterioridad a tratamiento con QT<sup>151,174</sup>.

**1.2.5.3.6. Cirugía hepática “extrema” y exclusión vascular total con refrigeración.**

La afectación de la vena cava o de la confluencia de las venas suprahepáticas se ha considerado tradicionalmente una contraindicación para la cirugía. No obstante, la experiencia ganada en el trasplante hepático ha hecho que sea posible, hoy día, la resección y reconstrucción vascular sin una pérdida masiva sanguínea y sin una morbilidad y mortalidad excesiva. El procedimiento incluye la oclusión temporal de la triada portal, de la vena cava inferior a la entrada y a la salida del hígado y de los vasos suprahepáticos. La resección del hígado tumoral finaliza siempre con la reconstrucción vascular de la vena cava o de las venas suprahepáticas que han tenido que resecarse parcialmente. Para paliar los efectos de la inestabilidad hemodinámica derivada de la oclusión de la vena cava, se lleva a cabo un bypass veno-venoso desde la vena femoral hasta la vena axilar. Cuando la reconstrucción vascular requiere de un tiempo de isquemia mayor de 60 minutos se realiza una perfusión fría del hígado isquémico con las soluciones habituales empleadas en el trasplante hepático <sup>158</sup>.

Aún considerándose seguro la interrupción del flujo sanguíneo hepático durante un período de tiempo máximo de 60 min., ocurre que en los procedimientos quirúrgicos en los que se realizan procedimientos de resección y reconstrucción vascular, puede ocurrir que estos 60 min. de isquemia sean insuficientes para poder concluirlos.

El objetivo de esta técnica, descrita por Fortner et al <sup>178</sup>, es favorecer la tolerancia del hígado a la isquemia producida en la exclusión vascular total mediante la perfusión de líquido a 4°C a través del sistema venoso portal (y en ocasiones arterial). Con esta infusión, se consigue disminuir la actividad metabólica, la degradación tisular y la lesión de las membranas celulares.

Basado en la experiencia acumulada en el trasplante de hígado,

Pichlmayr et al <sup>179</sup> describieron la hepatectomía total, con resección hepática ex situ en el banco, y recolocación del hígado al paciente, mediante una exclusión vascular total con refrigeración y uso del bypass venovenoso para mantener la estabilidad hemodinámica <sup>174,180</sup>.

#### **1.2.5.3.7. Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava.**

Esta técnica se ha descrito con el objetivo de intentar evitar la aparición de los trastornos hemodinámicos que acontecen cuando se realiza una exclusión vascular total. Esta técnica es efectiva y segura en los casos de tumores grandes o/y centrales sin invasión de la vena cava, en los que se debería plantear la exclusión vascular total <sup>181</sup>. Se van a seguir los mismos principios que se usan en el trasplante hepático con preservación de la vena cava. La característica de esta técnica es que asocia la maniobra de Pringle <sup>171</sup> y la oclusión de las venas suprahepáticas, sin realizar una oclusión de la vena cava.

Se describen dos variantes, una en la que se realiza de forma total, ocluyendo la tríada portal y todas las venas suprahepáticas, y una segunda o parcial, en la que ocluyen solamente los vasos de alguno de los lóbulos hepáticos. Durante el acto quirúrgico va a ser necesario la realización de una disección completa de las venas suprahepáticas, vena suprahepática por un lado y, de forma frecuente, el tronco de la vena suprahepática media e izquierda por otro. Se debe descartar la existencia de una variante, que es la presencia de una vena suprahepática derecha inferior, cuya presencia obligaría a realizar también una oclusión de la misma.

#### **1.2.5.3.8. Control vascular aferente-eferente.**

Esta técnica fue descrita por Lortat-Jacob <sup>182</sup> para la hepatectomía derecha. Se trata de realizar un control y ligadura de los elementos vasculares de la porción hepática que se desea resear



previamente a iniciar la transección del parénquima. La técnica presenta dos ventajas claras a la hora de abordar la hepatectomía, como es una minimización de la hemorragia intraoperatoria y que tras la ligadura de las estructuras vasculares se va a evidenciar en la superficie del hígado el límite de la isquemia, que corresponderá al límite de nuestra resección.

En relación a la técnica, si la rama portal se disecciona en la proximidad de la vena, este gesto resulta más fácil, más aún si disponemos de la ayuda de la ecografía intraoperatoria, la cual nos mostrará claramente la disposición anatómica <sup>183</sup>. Por otro lado, la disección de la bifurcación arterial se ve facilitada si se inicia desde la arteria hepática común, situada a la izquierda del conducto biliar. No se debe olvidar la disposición habitual de la tríada portal en la que la bifurcación biliar es la más alta y que, generalmente, es necesario realizar la apertura de la placa hiliar para conseguir su identificación y su individualización <sup>151,180</sup>.

En la técnica descrita también existen inconvenientes, como es el difícil control de las venas suprahepáticas y de las complicaciones que pueden suceder en caso de lesión de las mismas. Para conseguir una correcta disección de la vena cava inferior, se recomienda realizar previamente una liberación del hígado de la vena cava inferior, con la consiguiente ligadura y sección de toda las venas que drenan directamente a la cava retrohepática, procedentes de los segmentos 1, 6 y 7 <sup>151,180</sup>.

Otro hecho a tener en cuenta es la existencia del ligamento entre el hígado derecho y la porción paracaval del segmento 1 que rodea la vena cava (ligamento hepato-cava o de Makuuchi), el cual es necesario seccionar para conseguir la apertura del ángulo de disección y, de este modo, ayudar a conseguir la individualización de la vena suprahepática derecha sin complicaciones. Puede optarse por la ligadura y sección de la vena con una sutura mecánica vascular,

facilitando la maniobra. Los problemas suelen ser mayores y con mayor dificultad de control a nivel de la vena suprahepática izquierda, porque suele desembocar en la vena cava inferior junto a la vena suprahepática media, unión que habitualmente ocurre dentro del parénquima hepático <sup>151,180</sup>. En aquellas situaciones en las que se presente dificultad en la disección, debe elegirse la opción de visualizar a nivel extrahepático a su entrada en la vena cava inferior y, en caso de existir complicaciones, se puede colocar un clamp en la vena, realizando funciones de control eferente, sin ser requerido rodear el vaso completamente. Con posterioridad, la colocación de una ligadura a nivel intrahepático nos permitirá eliminar el clamp <sup>151,180</sup>.

#### **1.2.5.3.9. Control vascular sin interferencia aferente ni eferente.**

Fue en 1965 cuando se describió esta técnica por Ton Than Tung y por Nguyen Duong Quang <sup>86,184</sup>, siendo descrita como la transección del parénquima hepático sin realizar la sección de los elementos vasculares con anterioridad. Actualmente, se asocia como técnica de oclusión la maniobra de Pringle <sup>171</sup>, aunque en la técnica descrita en un principio, no se asociaba procedimiento oclusivo alguno, lo que entrañaba una dificultad añadida porque era necesario una gran rapidez en realizar la resección. Los pedículos vasculares, portales y suprahepáticos, eran controlados a nivel intrahepático.

Esta técnica presenta una ventaja, ya que no va a estar influenciada por la presencia de probables variaciones anatómicas.

Como desventaja está que el sangrado suele ser mayor <sup>151,180</sup>.

#### **1.2.5.3.10. Control vascular aferente no eferente.**

Esta técnica fue descrita, inicialmente, por Bismuth en 1989 <sup>185</sup>. Se trata de una técnica que lo que va a intentar es realizar una combinación de las dos técnicas anteriores (control y sección vascular

aferente-eferente y control vascular sin interferencia aferente ni eferente). La técnica se inicia con una disección de los diferentes elementos portales, que son clampados o pinzados pero no son ligados, continuándose con la transección del parénquima hepático, procediendo a la ligadura de los elementos suprahepáticos y portales intrahepáticamente <sup>151-180</sup>.

## **1.2.6. FACTORES PRONÓSTICOS.**

### **1.2.6.1. Marcadores moleculares.**

#### **1.2.6.1.1. Proteína p53.**

La proteína p53 es considerado como el controlador del ciclo celular por excelencia. La función principal de esta proteína es el control de que aquellas células que presentan alteraciones relevantes de su DNA puedan completar con éxito el ciclo celular <sup>21,186,187</sup>. En el proceso de carcinogénesis del CCR, la proteína p53 va a desempeñar un papel importante, principalmente en aquellos tumores ligados a la vía supresora, que es la de mayor importancia cuantitativa. La alteración de la p53 evitará que las células tumorales entren en el proceso de apoptosis o de muerte celular programada, por lo que el crecimiento tumoral deja de estar controlado.

Numerosos trabajos han sido publicados respecto a este marcador molecular, en los que no existe uniformidad en relación al valor pronóstico del p53 en las MHCCR.

Mollevi et al <sup>188</sup> publicaron un estudio cuyo objetivo fue analizar el valor pronóstico de las mutaciones del gen TP53 en una serie consecutiva de 91 pacientes con MHCCR sometidos a resección quirúrgica. El análisis mutacional de TP53 (exones 4-10) se llevó a cabo por un sólo polimorfismo de conformación de cadena y secuenciación. Se evaluó, mediante tinción inmunohistoquímica, las proteínas sintetizadas tras las mutaciones de los genes TP53 y TP21. Los modelos multivariados de Cox se ajustaron por sexo, número de metástasis, margen de resección, la presencia de mutaciones de la proteína p53 y el tratamiento de quimioterapia. Un total de 46/91 metástasis (50,05%)

mostraron mutaciones en el gen TP53, observadas principalmente en los exones 5-8, aunque 14,3% (n=13) estaban situados en los exones 9 y 10. El 40% (n=22) eran mutaciones de proteína truncada. La proteína p53 aparece asociada con múltiples metástasis ( $\geq 3$ ) (65,6%,  $p = 0.033$ ), avanzado estadio de Dukes del tumor primario ( $p=0.011$ ) y una menor edad ( $<57$  años,  $p=0,03$ ). Las metástasis sincrónicas estaban presentes en el 70% de los pacientes con las mutaciones p53 y en solamente 29% de pacientes con el tipo p53 inalterado. Además, en los pacientes con las mutaciones p53 es más probable desarrollar recidiva (73%) comparada con los pacientes con el tipo p53 inalterado (33%). La mutación de TP53 aparece asociada a un peor resultado en los pacientes tratados con quimioterapia ( $p=0.026$ ). La combinación de  $\geq 3$  metástasis y la mutación TP53, identificaron un subgrupo de pacientes con muy mal pronóstico ( $p=0.009$ ). El trabajo pone de manifiesto que el estado mutacional del marcador p53 parece ser un importante factor pronóstico en pacientes sometidos a resección quirúrgica de MHCCR.

El trabajo de de Jong et al de 2005 <sup>189</sup> intenta correlacionar la presencia de mutaciones de TP53 con el estado angiogénico del tumor y el pronóstico después de la cirugía hepática en pacientes con MHCCR (44 pacientes), correlacionando al mismo tiempo la tinción inmunohistoquímica de la proteína p53 con las mutaciones del gen TP53. El estudio concluye con que en los pacientes con MHCCR tratadas quirúrgicamente, las mutaciones de TP53 y el estado angiogénico no influyó en el pronóstico. Así mismo, concluye con que la inmunohistoquímica no es una técnica fiable para la detección de mutaciones de TP53.

Saw et al <sup>190</sup> realizan un estudio cuyo el objetivo fue evaluar tres marcadores genéticos moleculares, p53, DCC (*Deleted in Colorectal Carcinoma*) y timidilato sintasa, tanto en el tumor colorrectal primario y las metástasis hepáticas reseçadas, y para determinar su correlación, en su caso, con la supervivencia en pacientes con metástasis hepáticas

resecadas de cáncer colorrectal.

Sesenta y tres pacientes con metástasis hepáticas y 40 tumores colorrectales primarios correspondientes se estudiaron mediante tinción inmunohistoquímica para p53, DCC y timidilato sintetasa, así como las mutaciones del gen p53 utilizando polimorfismo de conformación conformacional de cadena simple (PCR-SSCP). Los resultados se correlacionaron con la supervivencia.

No hubo correlación entre p53, DCC o tinción inmunohistoquímica de timidilato sintetasa, o entre el análisis de p53 mediante PCR-SSCP, y la supervivencia, ya sea para las metástasis hepáticas o del tumor primario colorrectal.

Lyall et al<sup>191</sup> en 2006, intentan identificar perfiles inmunohistoquímicos pronósticos significativos en el sentido de marcadores en cáncer colorrectal. El diseño experimental de este estudio se basa en la observación de 23 marcadores (pRb, p16, p21, p27, p53, antígeno nuclear de la célula de la proliferación, ciclina D1, bcl-2, receptor epidérmico del factor del crecimiento, Cerb-B2, topoisomerasa I, proteína ácida-grasa del hígado, metaloproteinasas de la matriz MMP 1-3, 7, 9, y 13, MT1-MMP, MT2-MMP y los inhibidores de MMP 1-3) y de la significación pronóstica mediante inmunohistoquímica en una serie (n=90) de cánceres colorrectales en estadio C de Dukes. Identificaron un perfil inmunohistoquímico de un grupo de marcadores, entre los que estaba la p53, y comentan que es un factor pronóstico significativo independiente de mal pronóstico en este tipo de cáncer según un análisis multivariante (RR=2.27).

Para clarificar la significación clínica y pronóstica de las mutaciones p53 en metástasis hepáticas, Miyaki et al<sup>192</sup> compararon las características de las mutaciones p53 a partir de 51 metástasis hepáticas y 76 carcinomas invasores primarios sin metástasis en el hígado (A, B y C de Dukes). La frecuencia de tumores con las mutaciones p53 era del 61% en las metástasis hepáticas y del 51% en los

carcinomas primarios sin metástasis hepáticas. Aproximadamente en el 90% de los casos que tenían mutación en la p53 demostraron afectación de exones 4-10 del gen. Encontraron que el porcentaje de tumores con mutaciones era más alto en las metástasis hepáticas (16 de 31, el 52%) que en carcinomas primarios sin metástasis en el hígado (5 de 39, el 13%). Los resultados sugieren que las mutaciones del gen p53 se comportan como uno de los factores pronósticos más importantes.

#### **1.2.6.1.2. Ki-67.**

Se trata de un anticuerpo monoclonal contra un antígeno nuclear que va a marcar todas las células que se encuentran fuera del estadio G<sub>0</sub>, es decir, dentro del ciclo celular activo, no sólo las que se encuentran en mitosis. La expresión del Ki-67 está en relación directa con la capacidad que tiene el tumor de crecer <sup>21,193</sup>. De forma cuantitativa (índice de proliferación) expresa la proliferación celular en determinados tipos de tumores como el adenocarcinoma colorrectal.

Kovalenko et al en 2011 <sup>194</sup> publicaron un trabajo en el que se incluyen 69 pacientes con MHCCR. Se analizaron factores clínico-morfológicos y factores moleculares, entre los que se encuentra Ki-67 (CK 20, beta-cat, Ki 67, Muc 2 y 5A). En las conclusiones se observa como Ki-67, junto a otros factores como CK 20 y beta-cat) presentan una alta correlación con la tasa de recurrencia tumoral.

Petrowsky et al <sup>195</sup>, publicaron un trabajo para intentar investigar la posible relación existente entre el marcador Ki-67 y la mutación K-ras (inmunohistoquímica) y el pronóstico de los pacientes tras la cirugía de las MHCCR. Fueron incluidos en el trabajo 41 pacientes sometidos a cirugía curativa de MHCCR. Los resultados obtenidos indican que Ki-67 del tumor puede ser un factor predictivo de utilidad en el comportamiento agresivo, así como un indicador de supervivencia. Por el contrario, K-ras no parecía correlacionarse del mismo modo.

#### **1.2.6.1.3. Número de copias del gen EGFR.**

El método FISH (hibridación fluorescente in vitro) es la base para realizar el análisis del número de copias del gen EGFR. Los estudios actuales, avalan la importancia como factor pronóstico y está en discusión, considerándose la sobreexpresión de este gen una variable a tener en cuenta. El desarrollo de nuevas estrategias quimioterápicas de las MHCCR, tanto en esquemas neo como adyuvantes, con cetuximab-Erbitux y panitumumab-vectibix, tienen como base anticuerpos monoclonales que actúan contra este gen <sup>196</sup>.

#### **1.2.6.1.4. Telomerasa transcriptasa inversa humana (hTERT).**

La telomerasa transcriptasa inversa humana es la enzima clave, responsable de la síntesis y el mantenimiento de los telómeros en los extremos de los cromosomas, y es esencial para la proliferación celular. Esto ha convertido a la hTERT en un foco de investigación oncológica y un objetivo atractivo para el desarrollo de fármacos contra el cáncer.

Se ha visto y evidenciado, en múltiples tipos de tumor, que la expresión de la hTERT provoca que las células tumorales sean inmortales. La expresión de hTERT podría plantearse en el control del crecimiento y desarrollo tumoral, entre otros del CCR <sup>197,198</sup>.

#### **1.2.6.1.5. Pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18.**

La pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 18 se ha conseguido detectar en el 60-80% de los CCR, determinándose una correlación con una disminución de la supervivencia y una disminución del intervalo libre de enfermedad. En este cromosoma se halla uno de los genes implicados en la génesis de estos tumores, el DCC <sup>190</sup>.



**1.2.6.1.6. Inestabilidad de microsatélites.**

Ciertos tumores se producen como consecuencia de la existencia de mutaciones en los genes que habitualmente se encargan de la reparación de errores en el ADN. De este modo, estos genes se inactivan y en el material genético aparecen multitud de errores que conducen a la formación de una gran cantidad de mutaciones. Por este motivo esta vía carcinogénica se denomina vía mutadora o de inestabilidad de microsatélites, y este tipo de tumores se conocen como tumores con errores de replicación (RER+) o de fenotipo mutador. Más del 95% de los CCR que se producen en el síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico y un 10-15% de los CCR esporádicos son tumores RER+. Estos tumores RER+ presentan un fenómeno molecular característico denominado inestabilidad de microsatélites (IMS), que sirve para su identificación <sup>199</sup>.

Varios estudios han demostrado que los tumores RER+ presentan mejor pronóstico. Este hecho se intuyó desde los primeros trabajos que definieron esta anomalía molecular <sup>200</sup>. Con posterioridad, múltiples trabajos se han publicado respecto a este aspecto <sup>201-204</sup>. El mejor pronóstico de este tipo de tumores se refiere a una mayor supervivencia y a un intervalo libre de enfermedad más prolongado, y se ha observado en tumores RER+ tanto esporádicos como hereditarios <sup>199,205</sup>. En 1998 se acordó un panel de 5 marcadores microsatélites y los criterios para definir la inestabilidad <sup>206</sup>. Se considera que un tumor presenta IMS alta si muestra inestabilidad en 2 o más marcadores y baja si sólo aparece en un marcador <sup>199</sup>. En la clínica, el estudio de esta alteración se realiza mediante la determinación inmunohistoquímica de MLH1, MSH2 y MSH6, que ofrecen una adecuada reproductividad de las alteraciones genéticas, técnicas altamente sensibles (92.3%) y específicas (100%) para detectar estas alteraciones en el cáncer colorrectal <sup>21</sup>.

**1.2.6.1.7. Mutaciones genes K-ras, N-ras, B-RAF, PIK3CA y PTEN.**

Junto a la mutación del gen K-ras, otras mutaciones (N-ras, B-RAF, PIK3CA, PTEN) se han identificado en los últimos años con un papel predictivo en el tratamiento de pacientes con MHCCR. Estas mutaciones impiden una correcta respuesta de los pacientes sometidos a tratamiento con anticuerpos monoclonales antiEGFR, como es Cetuximab <sup>207</sup>. La técnica utilizada para el análisis de las mutaciones en K-ras (exones 12 y 13) se basa en la extracción del ADN y la posterior realización de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real (RT-PCR).

Por otro lado, se ha comprobado que la ausencia de respuesta en los pacientes con estas mutaciones, no influye en aquellos fármacos cuyo mecanismo de acción se dirige contra otros receptores diferentes al EGFR, como puede ser el caso de Bevacizumab, cuya diana es factor de crecimiento endotelial vascular <sup>208</sup>.

En la actualidad, la determinación del estado mutacional de K-ras se ha convertido en una medida estándar a la hora de seleccionar los pacientes para ser tratados con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el EGFR. Sin embargo, el papel de K-ras como factor pronóstico de los pacientes con MHCCR es controvertido <sup>208</sup>.

Otros estudios han intentado determinar otros factores, junto a los anteriores, que puedan estar implicados en la respuesta al tratamiento quimioterápico. Khambata S. et al <sup>208</sup> determinaron que los pacientes con tumores que presentan altos niveles de expresión génica de epirregulina y anfiregulina y los pacientes con la naturaleza de tipo K-ras, son más propensos a tener el control de la enfermedad con el tratamiento con cetuximab.

Trabajos como el anterior ponen de manifiesto que es necesario valorar diferentes factores predictivos, junto al citado K-ras, para poder seleccionar el régimen de terapia sistémica más idónea para el

paciente con MHCCR, permitiendo una mejor selección de la primera línea de los tratamientos para estos enfermos, así como posibles líneas de rescate terapéutico, previos a plantear una posible cirugía de las MHCCR <sup>208</sup>.

#### **1.2.6.1.8. Marcadores de superficie de las stem cells CD133, CD44, CD166.**

Actualmente, la evidencia es cada vez mayor en relación a la consideración del cáncer como una enfermedad de las células madre o *stem cells*. Según la teoría de las “*stem cells* del cáncer”, los tumores no deben ser vistos como simples expansiones monoclonales de células transformadas y maduras, sino más bien como complejos tejidos anormales donde el crecimiento es impulsado por una minoría “patológica”, las *stem cells* tumorales, que han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis y, por otro lado, mantienen su capacidad inherente de distinguirse en una especie fenotípicamente heterogénea y aberrante <sup>209-210</sup>.

Biológicamente, el modelo planteado nos lleva a un nuevo concepto sobre la heterogeneidad del tumor. Dicho de otro modo, puede existir una heterogeneidad entre las células de un mismo cáncer, en su vertiente como tumor primario como en su crecimiento metastásico <sup>211</sup>.

De acuerdo con el modelo de las *stem cells*, el cáncer no puede ser considerado únicamente el resultado de la existencia dentro de la misma lesión de varios subclones independientes por la acumulación de mutaciones genéticas consideradas divergentes, sino que también debe considerarse la interacción de las células que difieren en su estado de diferenciación funcional, aunque genéticamente sean monoclonales en su origen.

En el cáncer de colon no se ha establecido aún si cada célula

presenta el necesario potencial para comenzar y sostener el crecimiento celular o si el tejido tumoral se encuentra organizado jerárquicamente de modo que únicamente un subgrupo del total de células del cáncer, que serían las células madre, tienen dicho potencial <sup>212</sup>.

En el contexto en el que en varios tumores humanos, únicamente un subgrupo fenotípico de las células que constituyen un determinado cáncer es capaz de llevar a cabo el inicio del crecimiento tumoral. Este subgrupo celular puede denominarse como el subconjunto o subgrupo de "células madre o *stem cells* del cáncer", existiendo varias y diferentes caracterizaciones fenotípicas de las *stem cells*, entre las que se encuentran los marcadores CD133, CD166 y el CD44.

El antígeno CD133 es una glicoproteína de membrana y se considera un marcador de superficie celular expresado en *stem cells* de células inmaduras hematopoyéticas, no expresándose en células maduras de la sangre. Junto a lo anterior, CD133 también se considera un marcador para las células madre embrionarias y para las células progenitoras. Existen dos anticuerpos que reconocen CD133, como son CD133/1 y CD133/2. En la mayoría de las *stem cells* CCR-IC CD133+, existía un potencial oncogénico 200 veces mayor que el de las CD133- <sup>213</sup>. Para detectar en el cáncer de colon células de iniciación tumoral, CD/133+ resulta útil, así como para determinar posibles resistencias a diferentes quimioterápicos <sup>214</sup>.

El CD44 es una molécula de adhesión de células epiteliales (EpCAM) o un marcador de membrana celular. El fenotipo EpCAM<sup>high</sup>-CD44+ se está considerando como un marcador adecuado de *stem cells* inmaduras en la mucosa del cáncer de colon <sup>21,215</sup>. En publicaciones recientes, se pone de manifiesto como el marcador EpCAM<sup>high</sup>-CD44+ se correlaciona con la invasión y las metástasis de CCR <sup>216</sup>.

Finalmente, el marcador CD166, que es un marcador de

membrana o molécula de adhesión de células epiteliales y citoplasmático, considerándose un marcador de stem cells del mesénquima, cuyo papel en la carcinogénesis está aún en estudio, comenzándose a considerar el fenotipo EpCAM<sup>high</sup>-CD44<sup>+</sup> como un posible marcador de stem cells inmaduras de la mucosa colónica<sup>21,217,218</sup>.

Sobre la base de este concepto, los tratamientos tradicionales podrían ser reevaluados y en el campo de la investigación y el desarrollo de nuevas terapias individualizadas, podríamos abrir un nuevo frente de ataque al que dirigir nuestro arsenal terapéutico, de las CSC<sup>209</sup>.

#### **1.2.6.2. Factores pronósticos clinicopatológicos y nuevos factores pronósticos. Scores pronósticos.**

Las MH se desarrollan en aproximadamente un 50% de los casos de CCR<sup>39,219</sup>, apareciendo en un 20-25% de forma sincrónica, en el momento del diagnóstico del tumor primario, y hasta un 50% aparecen con posterioridad a la intervención del tumor primario<sup>16,219,220</sup>. El 20-30% de los pacientes con enfermedad limitada al hígado pueden ser tratados con intención curativa<sup>221,222</sup>, mientras que en los pacientes en los que se ha conseguido una resección exitosa de la enfermedad hepática, la supervivencia a 5 años ha ido incrementándose progresivamente, llegando a tasa de más del 50% en los últimos estudios.

Aunque las bases del tratamiento de las MHCCR están bien establecidas, es preciso revisar sus puntos débiles para poder superarlos y aumentar de este modo el rendimiento curativo de los diferentes procedimientos terapéuticos aplicados. Este empeño de superación impulsó en la primera mitad de la década de los noventa el principio de la aplicación de la medicina basada en la mejor evidencia clínica, en un intento de determinar cuales son aquellos factores o condicionantes

que nos van a procurar un mejor pronóstico de la enfermedad o aquellos que nos proporcionan un mayor riesgo de recidiva posterior <sup>25</sup>.

Los factores pronósticos van a ser aquellos que nos permitan conocer la posible correlación existente con el intervalo libre de enfermedad o con la supervivencia global, pudiendo ayudar a estimar el posible beneficio que los pacientes con MHCCR puedan obtener de las diferentes opciones quirúrgicas <sup>25,101</sup>.

Son múltiples los factores pronósticos que se han estudiado en múltiples trabajos científicos publicados en los últimos años, basándose en diferentes factores perioperatorios y en el estado de la extensión de la enfermedad <sup>11,14,16,27-29</sup>.

Entre los factores pronósticos evaluados por los diferentes grupos de trabajos, encontramos los siguientes:

1. Tamaño de la MH (de la mayor si son varias).
2. Número de MH.
3. Cifras preoperatorias de antígeno carcinoembrionario (CEA).
4. Bilateralidad de los tumores.
5. Estadificación TNM del tumor primario colorrectal.
6. Intervalo transcurrido desde el diagnóstico del carcinoma colorrectal hasta el hallazgo de las MH.
7. Presencia de enfermedad extrahepática.
8. Año en el que el enfermo fue operado.
9. Empleo de quimioterapia adyuvante.
10. Localización rectal del tumor primario.
11. Morbilidad asociada con la cirugía hepática.
12. Edad del paciente.
13. Sexo.
14. Afectación o no de los márgenes de resección, etc.

Aunque son múltiples los factores analizados, no podemos decir que existe aquel factor único que nos permita predecir el pronóstico, en relación a la supervivencia, de los pacientes intervenidos por MHCCR,

reuniendo las características ideales de poder ser medido antes y después del tratamiento aplicado, que pueda estar disponible en todos los centros hospitalarios donde se realice esta cirugía, que sea coste-efectivo y cuya medida sea factible y reproducible <sup>101,223,224</sup>. Ninguno de los factores analizados puede considerarse como totalmente relevante como para poder contraindicar un posible tratamiento quirúrgico de un paciente con MHCCR porque actualmente se considera la cirugía como el tratamiento idóneo y el único capaz de proporcionar supervivencias relevantes y la curación del paciente y, por otro lado, existen múltiples casos de pacientes en los que aunque a priori se ha considerado que tienen un mal pronóstico, tras la cirugía se ha conseguido una supervivencia importante a largo plazo, lo que pone de relieve la existencia de otros condicionantes inherentes a la propia biología del tumor, que están también implicados de forma importante, junto con el papel relevante que actualmente tiene la aplicación de la QT sistémica, que ha provocado un cambio conceptual en los factores pronósticos clásicos <sup>19,101,224,225</sup>.

En relación con los factores pronósticos, tenemos que hablar de los scores o escalas pronósticas, elaborados con los factores considerados de mal pronóstico y que intentan determinar aquellos casos de pacientes con MHCCR en los que estaría contraindicada una cirugía por considerarse que la supervivencia a los 5 años es casi nula. El *score pronóstico* más utilizado ha sido el Fong, como aparece en la tabla 1.15 <sup>25,28,42</sup>.

**Tabla 1.15. Score riesgo clínico para la recurrencia tumoral.**

Supervivencia (%)						
	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Media
<b>0</b>	93	79	72	60	60	74
<b>1</b>	91	76	66	54	44	51
<b>2</b>	89	73	60	51	40	47
<b>3</b>	86	67	42	25	20	33
<b>4</b>	70	45	38	29	25	20
<b>5</b>	71	45	27	14	14	22

**Cada factor de riesgo puntúa 1 punto: ganglios positivos tumor primario, intervalo libre de enfermedad < 12 meses, > 1 lesión, > 5 cms., CEA > 200 ng/ml.**

Fuente: Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. Present state of the surgical treatment of hepatic metastasis of colorectal origin: a practical view. *Anales Sistema Sanitario Navarra* 2002; 25(3): 322.

Desde la aparición del citado score de Fong, el progresivo desarrollo de la cirugía hepática y de las nuevas estrategias terapéuticas, han provocado un aumento de las indicaciones quirúrgicas y por ellos el grado de complejidad de los pacientes con MHCCR también ha aumentado, con lo que estos aspectos han repercutido en el pronóstico, apareciendo nuevos scores publicados por diferentes grupos de trabajo, que incluyen y combinan diferentes factores clinicopatológicos implicados en la enfermedad y lo relacionan con la supervivencia a 5 años <sup>11,14,16,28</sup> (Figura 1.2) (Tablas 1.16-1.17). Recientemente, ha aparecido un trabajo de Robert et al <sup>226</sup>, en el que intenta determinar los factores de riesgo más allá de los 5 años a los que se refiere la mayoría de los scores pronósticos, concluyendo que aunque las puntuaciones de riesgo disponibles pueden predecir el intervalo de tiempo libre de enfermedad y la supervivencia específica de la enfermedad, ninguno lo hace con suficiente exactitud discriminatoria para identificar todos los episodios de la enfermedad recurrente, existiendo una proporción no despreciable de pacientes desarrollan la enfermedad recurrente más allá de 5 años de seguimiento y cuya vigilancia más allá de los 5 años puede ser



ventajosa. Estos scores pretenden poder estratificar a los pacientes en diferentes grupos de riesgo más que contraindicar la cirugía a determinados grupos, pudiendo favorecer de este modo la realización de diferentes estudios comparativos <sup>32,223-225,227</sup>.

Como se ha indicado con anterioridad, la utilidad actual de estos scores pronósticos se encuentra muy cuestionada debido a que no incluyen más que factores clinicopatológicos, prescindiendo de los factores biológicos que en la actualidad se conocen están involucrados, por lo que en el futuro deberán intentar crearse scores que unifiquen ambos grupos de factores pronósticos e intenten determinar el peso de cada uno.

**Figura 1.7. Evolución de los scores pronósticos y estrategias quirúrgicas en MHCCR.**

□

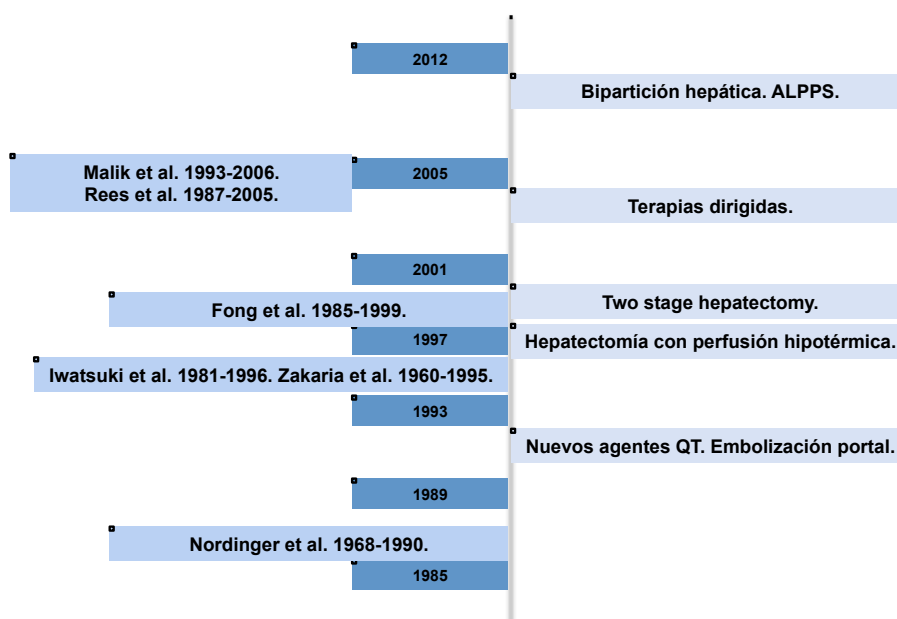


Tabla 1.16. Principales scores pronósticos (años 1980-2008).

Autor	Año	n casos	Supervivencia 5 años (%)	Mediana seguimiento (meses)	Factores pronósticos para supervivencia global (SG)	Score pronóstico
Nordlinger et al. <sup>27</sup>	1996	1568	28	19	Margen tumoral < 1 cm. Número de MH >4. Tamaño del tumor ≥5 cms. Intervalo libre de enfermedad (CCR-MH) <24 meses. Extensión del tumor hasta capa serosa. Edad >60 años.	1= <3 factores de riesgo: SG 2 años 79%. 2= 3-4 factores de riesgo: SG 2 años 60%. 3= 5-7 factores de riesgo: SG 2 años 43%.
Iwatsuki et al. <sup>29</sup>	1999	243	32.3	32	Más discriminación que Nordlinger en pacientes que Tamaño tumoral ≥8 cms. Intervalo libre de enfermedad (CCR-MH) ≤30 meses. Localización de las MH: bilobar/unilobar. Número de MH ≥3.	Los pacientes con márgenes quirúrgicos afectados y con enfermedad extrahepática, incluida la afectación ganglionar, quedan excluidos. <u>Pittsburgh System.</u> 1= sin factores de riesgo: SG 5 años 48.3%. 2= 1 factor de riesgo: SG 5 años 36.6%. 3= 2 factores de riesgo: SG 5 años 19.9%. 4= 3 factores de riesgo: SG 5 años 11.9%. 5= 4 factores de riesgo: SG 5 años 0%. 6= pacientes con márgenes quirúrgicos afectados o enfermedad extrahepática: SG 0%.
Fong et al. <sup>28</sup>	1999	1001	37	32	CEA ≥200 ng/ml. Tamaño tumoral >5 cms. Intervalo libre de enfermedad (CCR-MH) <12 meses. Ganglios linfáticos positivos. Existencia o no de enfermedad extrahepática.	<u>Fong.</u> Quedan excluidos los casos con margen quirúrgico afectado y la enfermedad extrahepática, contraindicándose la cirugía. 0= SG 5 años 60%. 1= SG 5 años 44%. 2= SG 5 años 40%. 3= SG 5 años 20%. 4= SG 5 años 15%. 5= SG 5 años 14%.
Zakaria et al. <sup>14</sup>	2007	662	37	36	Tamaño del tumor >8 cms. Intervalo libre de enfermedad < 30 meses. Ganglios hiliares hepáticos positivos. Realización o no de transfusiones sanguíneas.	Ni la supervivencia ni la recurrencia se estratificaron por ninguno de los siguientes scores (Fong et al, Iwatsuki et al, Nordlinger et al). 1= transfusión sanguínea y/o ganglios hiliares +: SG 5 años 55%. 2= cualquier factor de riesgo, exceptuando la transfusión sanguínea y/o ganglios hiliares +: SG 5 años 39%. 3= ganglios hiliares hepáticos + junto a cualquier otro factor de riesgo: SG 5 años 20%.
Malik et al. <sup>11</sup>	2007	687	45	34	Correlación con score de Fong. Respuesta inflamatoria tumoral. Número de MH mayor/menor de 8.	<u>Score pronóstico preoperatorio.</u> 0= <8 MH y ausencia de IRT: SG 5 años 49%. 1= ≥8 MH o IRT: SG 5 años 34%. 2= ≥8 MH e IRT: SG 5 años 0%.
Rees et al. <sup>14</sup>	2008	920	36	26	Margen tumoral positivo. CEA >60 ng/ml. Tamaño del tumor ≥5 cms. Existencia de enfermedad extrahepática. Poca diferenciación del tumor primario. Ganglios linfáticos positivos. Número de MH ≥3.	<u>Índice predictivo de Basingstoke.</u> Score postoperatorio 30: SG 5 años 2%. Score postoperatorio 0: SG 5 años 64%.

Fuente: Gregoire E, Gorden DL, Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility and futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. EJSO. 2010;36:57.

**Tabla 1.17. Significación estadística de los factores pronósticos estudiados y publicados en diferentes serie (años 2004-2014).**

Autor	Fecha	Edad	Sexo	Localización primario	Estadio primario	CEA Preoperatorio	CEA postoperatorio	Tamaño MH	Número MH	Sincrónico/metacrónico	Bilobares	Intervalo libre enfermedad (CCR-MH)	Enf. Extrahepática	Modalidad resección	Margen tumoral	Positividad margen quirúrgico (R1)	Morbilidad	Negatividad margen quirúrgico (R0)	Grado diferenciación	QT adyuvante	Ganglios positivos (N+)	
Nagashima et al. <sup>228</sup>	2004	U-	U-	U-	U-	U-		M+	M+	U-	U-	U-	M+									
Schindl et al. <sup>229</sup>	2005	U-	U-	U+	M+	M+		U+	M+	U-	U-							M+				
Weí et al. <sup>230</sup>	2006	U+	U-	U-	M+			M+	M+		U-	U-			U+							
Nagashima et al. <sup>231</sup>	2006				M+	U-		M+	M+		U-	M+	M+									M+
Leporrier et al. <sup>232</sup>	2006	M+			M+						M+		M+									
Minagawa et al. <sup>233</sup>	2007					M+		U-	M+		U-	U-							U-			M+
Zakaria et al. <sup>14</sup>	2007	U-	U-	U+	M+	U-		M+	U-		U-	M+		U-		U-				U-		M+
Malik et al. <sup>11</sup>	2007	U-	U-		U-	U-		U+	M+	U-		U-			U+					U-		U-
Figueras et al. <sup>4</sup>	2007							U+	M+	U-	U-		M+									M+
Artigas et al. <sup>36</sup>	2007							M+	M+		M+											
Cummings et al. <sup>6</sup>	2007	M+	M+		M+													M+				
Jonas et al. <sup>8</sup>	2007								M+			M+							M+			M+
Yamaguchi et al. <sup>234</sup>	2008				M+				M+	M+			M+									M+
Marín et al. <sup>227</sup>	2008	M+					M+	M+								M+						
Rees et al. <sup>14</sup>	2008	U-	U-	U-	M+	M+		U+	U-	U-	U-	U-	M+	U-						U-		U-
Vlgano et al. <sup>17</sup>	2008	U-	M+	U-	U-			U-	M+	M+	U-	U+	M+	U-			M+	U+				
Kishi et al. <sup>235</sup>	2009	U-	U-		U-	U-		U-	U-			U-		U-		M+		U+				
Marti et al. <sup>19</sup>	2009					M+		U+	M+				M+									
Konope et al. <sup>236</sup>	2009					M+		U-	M+		U-											
Lendoire et al. <sup>23</sup>	2011													U+	M+							
LiverMetSurvey <sup>24</sup>	2014	U+		U+	U+			U+	U+	U+	U+		U+		M+							U+

Fuente: modificación de Capussotti L et al. Results of surgery and prognostic factors. En: Surgical treatment of colorectal liver metastases. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011.p.62-63. U+: estadísticamente significativo en estudio univariante. U-: sin significación estadística en estudio univariante. M+: estadísticamente significativo en estudio multivariante.

De la discusión anterior se desprende que los factores clinicopatológicos convencionales son, de alguna manera, inadecuados en parte como indicadores de pronóstico. Por lo tanto, existe un interés actual en la identificación de otros factores pronósticos clínicos y, más recientemente moleculares, que puedan ayudar a mejorar la identificación de los pacientes con mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad tras la realización de la resección hepática. Estos factores adicionales parecen definir más claramente la biología del tumor.

### **1. Respuesta inflamatoria del paciente (huésped) hacia el tumor**<sup>11</sup>.

Estudios recientes han demostrado que, en una serie de tumores malignos, incluyendo el carcinoma colorrectal, una respuesta inflamatoria del paciente hacia el tumor antes de la cirugía se correlaciona con una pobre supervivencia cáncer específica<sup>223</sup>.

Este factor pronóstico presenta gran interés en la actualidad, basándose en los valores de la proteína C reactiva (PCR) >10 mg/l y el índice neutrófilos/linfocitos > 5, que pueden poner de manifiesto una inflamación inespecífica secundaria a la necrosis del tumor o al daño tisular local, pudiendo también poner de manifiesto un ambiente favorable para el establecimiento de y el crecimiento de metástasis<sup>223</sup>. El interés de estos factores radica en la facilidad que presentan en su medición, pudiéndose determinar con una simple muestra de sangre periférica. Se ha visto como el nivel sérico del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se incrementa en presencia de una PCR elevada o, dicho de otro modo, se produce una elevación de los anti-VEGF (Bevacizumab) con niveles de PCR superiores a 5 mg/l. De igual modo, se ha visto una relación inversa entre los niveles de PCR y la infiltración de los linfocitos en la periferia del tumor y de las MHCCR, que se traduciría en una disminución de la respuesta inmune del huésped a

la lesión tumoral y, por consiguiente, un factor de mal pronóstico en pacientes en los que se le ha practicado una resección de MHCCR <sup>237</sup>.

El significado pronóstico del gradiente neutrófilos/leucocitos y de sus cambios tras el tratamiento de QT también ha sido puesto de manifiesto en el estudio de Kishi et al <sup>238</sup>, que demostraron que un gradiente > 5 era un predictor de peor pronóstico, independientemente de que el paciente fuera tratado o no con QT, seguido o no por una resección hepática <sup>238</sup>. Este resultado sugiere que el gradiente elevado de neutrófilos/leucocitos refleja una biología tumoral agresiva asociada con resultados pobres que no pueden estimarse sobre la base de los factores de riesgo anteriormente propuestas.

## **2. Respuesta a la quimioterapia.**

La respuesta a la quimioterapia, ya sea en términos de reducción del tumor, de estabilización o de progresión, se perfila como uno de los más poderosos factores pronósticos del enfermo con MHCCR. Así, en la actualidad, un tumor agresivo, basado en la no respuesta y el no control con los agentes quimioterápicos modernos, ha sido considerado como una contraindicación formal para la resección hepática <sup>239</sup>. Varias publicaciones han demostrado que la respuesta a la quimioterapia se correlaciona estrechamente con la supervivencia a largo plazo y con un menor riesgo de recurrencia tumoral después de la resección hepática. Gruenberger et al <sup>239</sup> encontró que la respuesta a seis ciclos de FOLFOX o XELOX mejoró significativamente un pronóstico desfavorable, definido sobre la base de los parámetros establecidos, scores de riesgo clínico, en más de dos tercios de los pacientes.

De forma habitual, se ha considerado la respuesta del tumor basado en la magnitud de la reducción del volumen del tumor, siendo este parámetro ideal para estimar pronóstico de los pacientes diagnosticados MHCCR. El problema es que la utilización única de criterios de reducción del tamaño (criterios RECIST: *Response Evaluation*

*Criteria In Solid Tumors*), podría ser insuficiente para valorar la respuesta real de los tumores, de forma especial cuando se utilizan determinados protocolos de quimioterápicos <sup>223</sup>. En apoyo a esto, un reciente ensayo de fase 3 mostró que la adición de bevacizumab a FOLFOX o XELOX mejora de la supervivencia libre de progresión sin afectar a la respuesta radiológica del tumor, obedeciendo a los citados criterios <sup>64</sup>. Después de la terapia que contiene bevacizumab, las MHCCR tenderán a disminuir en tamaño y a someterse a cambios morfológicos únicos observado en la TC, mostrando una transformación homogénea de las lesiones, con bordes bien definidos, hipodensas y sin un anillo de realce. Estos criterios radiológicos fueron definidos, con posteridad por Chun et al <sup>240</sup> tratando de determinar si las lesiones se atenúan o no, si la superficie se hace más homogénea y si las lesiones presentan un borde o un anillo con realce periférico, concluyendo que los criterios RECIST fueron menos estrechamente correlacionados con la respuesta patológica y no predijeron la supervivencia en la enfermedad resecada, por lo que estos criterios RECIST no deben ser tenidos en cuenta cuando en el tratamiento se ha incluido bevacizumab.

### **3. Respuesta histopatológica.**

Debido a su relevancia pronóstica, la respuesta patológica debería incluirse en el informe de anatomía patológica. La respuesta histopatológica a la QT ha sido reconocida recientemente como uno de los factores pronósticos más importantes, como ha ocurrido en estudios sobre diferentes tipos de tumores, como son el cáncer de mama, de esófago, de estómago, de colon y de recto <sup>223</sup>. Rubbia-Brandt et al <sup>105</sup> reportaron una correlación significativa entre la respuesta histológica a la QT y la supervivencia global en 112 pacientes tratados primariamente con QT basada en oxaliplatino. Usando la Clasificación de Regresión Tumoral, que es una modificación del esquema de Mandard para la evaluación de la respuesta patológica a los tratamientos neoadyuvantes en el carcinoma de esófago, los autores

demonstraron que, en comparación con los tumores no tratados con QT preoperatoria, los tumores tratados con QT preoperatoria muestran una regresión significativa, con marcada reducción o desaparición de las células tumorales viables y un aumento de la fibrosis pero sin un aumento de la necrosis. El uso de oxaliplatino pareció añadir un incremento sustancial de la eficacia de los regímenes de 5-FU e irinotecán en términos de regresión del tumor histológico y de resultado clínico. Posteriormente, Blazer et al <sup>241</sup> evaluaron a largo plazo el significado pronóstico de la respuesta patológica en una serie de 305 pacientes que se habían sometido a la resección quirúrgica y que fueron tratados preoperatoriamente con QT basada en irinotecán u oxaliplatino. Se usó un método diferente para evaluar la respuesta del tumor, semicuantitativa, definida como el porcentaje de células tumorales residuales en relación con el superficie total del tumor, que mostraron una respuesta mayor (<50% de células viables en el tumor) en el 36% de la muestra, así como una supervivencia a 5 años del 41% para los pacientes tratados con regímenes basados en irinotecán y 43% para los pacientes tratados con regímenes basados en oxaliplatino, sin diferencia significativa en la supervivencia global entre los regímenes. Los predictores significativos de una respuesta importante en los pacientes con MHCCR fueron el nivel de CEA preoperatorio <5 ng / ml, el tamaño del tumor <3 cm, y la combinación de QT con 5-FU asociada con oxaliplatino y bevacizumab.

Como ya se indicó al inicio, la respuesta patológica debería ser ahora de forma rutinaria incluido en el informe de anatomía patológica, debido a su relevancia pronóstica.

### **1.2.7. PLANTEAMIENTOS ONCOQUIRÚRGICOS DEL PACIENTE CON MHCCR.**

#### **1.2.7.1. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO NEOADYUVANTE.**

La esperanza de vida de los pacientes con CCR metastásico sin tratamiento es extremadamente pobre. Las diferentes estrategias quirúrgicas y médicas intentan ofrecer a los pacientes en estadio IV opciones para poder aumentar la supervivencia y mejorar su calidad de vida. Aunque se considera que la resección quirúrgica completa es el tratamiento único potencialmente curativo, ocurre que el 80% de los pacientes no son considerados candidatos para someterse a la resección quirúrgica, tanto por el tamaño de las lesiones, por la ubicación de las mismas o por la extensión de la enfermedad <sup>46,207,242</sup>. Para estos pacientes, actualmente, la QT sigue siendo la única opción inicial. En los últimos años, se ha producido un avance importante y prometedor en este ámbito terapéutico, estableciéndose nuevos estándares en el tratamiento de los pacientes con CCR metastásico, tanto en situaciones en las que estas MHCCR son irresecables como en los casos en los que sí son resecables <sup>46,207,242</sup>.

##### **1.2.7.1.1. Tratamiento quimioterápico neoadyuvante en MHCCR no resecables.**

El siglo XXI ha iniciado una nueva era en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Desde la década de los 50 del siglo pasado, el 5-fluoruracilo (5-FU) ha sido el único agente quimioterápico que se disponía con una eficacia demostrada en estos pacientes. El problema era que existían tasas bajas de respuesta (10-15%) y la supervivencia media también era corta, de 10 meses,



resultados pobres que poco mejoran a los obtenidos en los pacientes sometidos únicamente a un tratamiento paliativo <sup>46,207,242</sup>.

Posteriormente a esta época, la tasa de respuesta se vio incrementada, alcanzando valores del 25%, con la introducción y uso de la leucovorina (LV) como modulador del 5-FU y, con posterioridad, con la aparición progresiva de un nuevo arsenal de agentes terapéuticos con actividad contra el CCR. Se incorporaron nuevos tratamientos basados en la combinación de 5-FU/LV con nuevos fármacos, como son el irinotecán y el oxaliplatino, consiguiéndose un aumento de la tasa de respuesta hasta un 50%, al mismo tiempo que han proporcionado un incremento en la supervivencia de 20 meses <sup>242-248</sup>.

La adición a los regímenes de terapia antes indicados de agentes biológicos, tales como anticuerpos monoclonales anti-VEGF (bevacizumab) y anti-EGFR (cetuximab y panitumumab), también se ha asociado con el aumento de las tasas de respuesta (70%) y una mejor supervivencia <sup>46,242,249-252</sup>.

#### **1.2.7.1.1.1. Tratamiento con QT convencional.**

Diferentes ensayos clínicos de fase III han conseguido poner de manifiesto que la QT de primera línea combinando varios agentes, que incluyan irinotecan o oxaliplatino con 5-FU/LV, va a mejorar la tasa de respuesta, aumentando igualmente el tiempo libre de enfermedad hasta la progresión y la mediana de supervivencia en relación con el uso aislado de 5-FU/LV <sup>88,243,244,247</sup>.

El trabajo con evidencia de nivel I de Tournigand et al <sup>246</sup> también pone de manifiesto que FOLFIRI (5-FU/LV + irinotecan) y FOLFOX (5-FU/LV + oxaliplatino) tienen igual actividad y eficacia, sin diferencias en los efectos secundarios sobre el paciente.

En un análisis combinado de los siete últimos ensayos aleatorios de

fase III, Grothey et al <sup>253</sup> demostró que la supervivencia global estaba estrechamente correlacionada con haber recibido los tres fármacos en el curso de la enfermedad, independientemente del orden en el que se administraron. Con el objetivo de exponer a todos los pacientes a los tres agentes citotóxicos, FOLFOXIRI (5-FU/LV, oxaliplatino e irinotecán) se ha utilizado como un tratamiento de primera línea, aunque resulta más tóxico que FOLFIRI, consiguiéndose un aumento de la supervivencia libre de progresión <sup>254</sup>.

Otro avance farmacológico de relevancia se produjo con la aparición de otros dos agentes quimioterápicos, la capecitabina y la fluoropirimidina oral. En relación a estos fármacos, se publicó un metaanálisis que comparaba la capecitabina+oxaliplatino (CAPOX) con FOLFOX, mostrando que la capecitabina no resulta inferior que el 5-FU en términos de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global <sup>255</sup>. Sin embargo, los resultados publicados con capecitabina + irinotecán (CAPIRI) son controvertidos, presentando tasas más elevadas de toxicidad <sup>256</sup>.

Con el aumento del número de opciones de tratamiento de primera y segunda línea, el principal desafío actual radica en la forma de incorporar mejor estos medicamentos en los planes de tratamiento de los pacientes de forma individualizada. La decisión en el planteamiento del tratamiento debe considerar los agentes utilizados, basado en la eficacia y el perfil de toxicidad, así como el esquema óptimo de administración de los mismos (terapia secuencial o terapia de combinación con dobletes o tripletes y tratamiento continuo hasta la progresión de la enfermedad o la administración intermitente, llamada estrategia de "stop-and-go"). Sin embargo, para definir la estrategia óptima, los médicos deben tener en cuenta factores específicos del paciente.

En aquellos pacientes que presentan enfermedad no resecable y que se considere que no va a poder llegar a ser resecable, el objetivo

del tratamiento está centrado en intentar conseguir una prolongada sobrevida y una paliación que sea eficaz de los síntomas, lo que repercutirá en una mejora de la calidad de vida. Existen publicados diferentes trabajos sobre este tratamiento. Así, Capusoti et al <sup>257</sup> publican un trabajo retrospectivo que recoge a 104 pacientes irresecables inicialmente. Se someten a tratamiento de QT con el esquema FOLFOX y se consigue que 34 pacientes (32.7%) fueran resecables, con un 26.9% de resección R0. Aunque la supervivencia global a 3 años es similar a 116 pacientes sometidos inicialmente a resección hepática, sí existen diferencias importantes en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, que pasaba de un 21% a un 50.5%, ya que la recidiva era casi la norma, apareciendo en el grupo que necesitó inicialmente QT un 94% de casos de recidiva, precoz en la mayoría de los casos.

Por otro lado podemos hablar de aquellos pacientes considerados "potencialmente resecables", grupo que ha surgido recientemente como consecuencia de la capacidad de los nuevos agentes quimioterápicos para reducir el tamaño de las lesiones metastásicas y, por tanto, permitiendo un replanteamiento de la opción quirúrgica de resección de las MHCCR. En este grupo de paciente, lo que ha ocurrido es que el objetivo de la QT ha pasado de la paliación a la maximización de las tasas de respuesta, que permitan una resección completa de la enfermedad metastásica. Folprecht et al <sup>221</sup>, basado en datos de estudios retrospectivos y ensayos publicados, han demostrado una fuerte correlación entre las tasas de respuesta y la resección en pacientes con metástasis hepáticas aisladas, así como en pacientes no seleccionados con enfermedad metastásica. Los datos de los ensayos de fase III varios han demostrado que las tasas de respuesta de aproximadamente 50% se puede obtener utilizando dobletes incluyendo oxaliplatino o irinotecán <sup>246,247</sup>.

Debido a la equivalencia de los regímenes de irinotecán y oxaliplatino en términos de eficacia, la decisión terapéutica para elegir la terapia de primera línea, incluso en el entorno neoadyuvante, se puede hacer de acuerdo con el perfil de toxicidad de los fármacos individuales o las preferencias personales. Además, dado que la optimización del régimen preoperatorio es crítico para el éxito de reducción de metástasis no resecables a una situación resecable, estrategias terapéuticas adicionales, tales como el uso de terapias dirigidas y la quimioterapia intraarterial, pueden ser utilizados para mejorar aún más las tasas de respuesta.

#### **1.2.7.1.1.2. Terapias dirigidas.**

Diferentes estudios científicos han identificado sitios moleculares en el tejido tumoral que pueden servir como objetivo específicos o diana para el tratamiento. El objetivo de esta estrategia terapéutica es la interrupción de las vías celulares esenciales para el crecimiento tumoral, la supervivencia y las metástasis. Actualmente, dos clases de compuestos específicos se han introducido en el manejo clínico de cáncer colorrectal avanzado: antagonistas de EGFR y los inhibidores de la angiogénesis <sup>251,252</sup>.

Cetuximab, un anticuerpo monoclonal antagonista de EGFR, es el primer anticuerpo monoclonal que fue aprobado para el tratamiento de CCR metastásico. Inicialmente, se realizaron estudios con anticuerpos anti-EGFR en pacientes que no respondían al tratamiento quimioterápico habitual, considerados quimiorrefractarios, encontrándose que cetuximab mejoraba las tasas de respuesta y la supervivencia libre de enfermedad, por lo que más tarde sería utilizado como terapia de primera línea <sup>251,252</sup>. Diferentes estudios compararon cetuximab con los esquemas de QT utilizados de forma habitual. Así, el

estudio CRYSTAL <sup>258</sup> evaluó y comparó FOLFIRI más cetuximab frente a FOLFIRI como único esquema de tratamiento en 1217 pacientes. Las tasas de respuesta fueron superiores significativamente entre los pacientes en los que se incluyó cetuximab en el tratamiento (46.9% frente 38.7%). Otro estudio incluyó cetuximab junto a FOLFOX (estudio OPUS) <sup>259</sup>, evidenciándose que la adición de cetuximab a la QT resultó superior en cuanto a la tasa de respuesta, aunque no de forma significativa (45.6% frente a 35.7%). En el año 2010, el estudio CELIM <sup>260</sup> comparó la eficacia de cetuximab en asociación con FOLFOX6 o FOLFIRI, encontrando que la tasa de respuesta tumoral no fue estadísticamente significativo en los dos grupos (68% frente 57%).

Recientemente, se ha producido un gran avance en el conocimiento sobre la biología EGFR, que ha conllevado a restringir el importante beneficio que se conocía de cetuximab a un grupo más reducido de pacientes afectados por MHCCR. Se trata de un descubrimiento relevante dentro de la investigación traslacional, identificando el estado mutacional del gen K-ras, responsable dicho gen de la codificación de una proteína G y que se utiliza como predictor de resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR <sup>46,242</sup>.

Se tiene conocimiento de que las mutaciones del gen k-ras se producen en el 40% de los CCR. Las mutaciones puntuales en el gen K-ras ocurre, principalmente, en los codones 12 (80%) y 13, siendo menos frecuentes (1%) la implicaciones de los codones 62, 146 ó 154 <sup>242</sup>.

Haciendo mención al estudio CRYSTAL <sup>258</sup>, el subgrupo de pacientes K-ras *wild type*, que no presentaban mutación en el gen, obtuvo mejor tasa de respuesta en el grupo tratado con cetuximab en comparación con el grupo que recibió FOLFIRI solamente (59.3% frente 43.3%). Igualmente, en el ensayo OPUS <sup>259</sup>, el beneficio de cetuximab se produjo en el grupo k-ras nativo, obteniendo una tasa de respuesta del 60.7% en el grupo tratado con cetuximab junto a FOLFOX4, frente al 37.0% obtenido en el grupo tratado únicamente con FOLFOX4.

Dentro de los anticuerpos monoclonales, tenemos también el bevacizumab, que es un anticuerpo anti VEGF, siendo un inhibidor de la angiogénesis, que ha demostrado su utilidad en los pacientes con MHCCR, mejorando la supervivencia global en combinación con la QT, tanto utilizado en primera línea como en segunda línea terapéutica <sup>251,252</sup>.

Los ensayos clínicos han demostrado que bevacizumab, en combinación con QT estándar es bien tolerado y presenta un perfil de seguridad consistente. Los datos de los ensayos clínicos en fase II y III indican que la adición de bevacizumab a la QT aumenta las tasas de respuesta en aproximadamente un 10%, en comparación con la QT sola, ya sea con 5-FU/LV (estudio AVF2192g) o con irinotecán (estudio AVF2107) <sup>63</sup> o oxaliplatino (estudio NO16966) <sup>64</sup>. En un reciente estudio multicéntrico de fase II, incluyendo exclusivamente los pacientes con CCR con hígado metastásico no resecable, bevacizumab en combinación con oxaliplatino y capecitabina, arrojó una tasa de respuesta del 78% y una tasa de 32% de la conversión a la enfermedad resecable <sup>261</sup>. El trabajo de Loupakis et al <sup>262</sup> compara el uso de FOLFOXIRI + bevacizumab con FOLFIRI + bevacizumab, con un total de 508 pacientes tratados, encontrando mejores resultados en el primer grupo, en relación a la supervivencia libre de progresión (12.1 meses frente 9.7 meses), en la tasa de respuesta objetiva (65% frente 53%), y la supervivencia global (31.0 meses frente 25.8 meses), aunque este último no fue estadísticamente significativo. Los efectos adversos fueron mayores en el primer grupo.

En relación a panitumumab, en el ensayo PRIME, Douillard et al <sup>68</sup>, se estudió Panitumumab en combinación con oxaliplatino en pacientes con K-ras *wild type*, no aumentando este régimen la resecabilidad. Igualmente, el estudio PACCE, Hecht et al <sup>263</sup> se estudió la combinación de bevacizumab y panitumumab con diferentes regímenes citotóxicos, sin encontrarse mayores tasas de resecabilidad.

En la actualidad existen ensayos que intentan evaluar la utilidad en las MHCCR de otras sustancias que están siendo utilizadas en otras neoplasias, como puede ser sunitinib, molécula que actúa sobre los receptores tirosina kinasa <sup>264</sup>.

#### **1.2.7.1.2. Tratamiento quimioterápico neoadyuvante en MHCCR resecables.**

Como se ha indicado en varias ocasiones, la resección quirúrgica es el pilar del tratamiento de las MHCCR. Sin embargo, todavía se considera sólo un tratamiento "potencialmente" curativo, ya que, incluso después de la resección hepática exitosa, la mayoría de los pacientes sufren recurrencia de la enfermedad (70%) <sup>46</sup>. El tratamiento neoadyuvante ha demostrado en diferentes enfermedades tumorales ser eficaz y seguro, como es el caso del cáncer rectal y de esófago, lo que ha provocado una evolución del tratamiento actual de las neoplasias del tracto gastrointestinal hacia un enfoque multimodal <sup>207,242</sup>. La eficacia de los regímenes de QT recientes ha provocado la expansión del uso de la QT en pacientes con enfermedad inicialmente resecable, debido a varias ventajas teóricas.

1. En primer lugar, es posible poner a prueba la capacidad de respuesta de la QT y proporcionan una oportunidad para demostrar la eficacia régimen-específico, de utilidad para determinar si un tratamiento debe administrarse después de la cirugía por MHCCR, evitando así la QT ineficaz. Se podría argumentar que la progresión de la enfermedad durante el tratamiento con QT neoadyuvante podría hacer que el tumor ya no fuera resecable, mientras que de lo contrario la resección habría ofrecido un tratamiento potencialmente curativo. Sin embargo, se ha demostrado que la resistencia primaria a la QT asociada con la progresión del tumor es poco frecuente (7%), con un 1/3 de estos pacientes que aún podrían ser sometidos a la resección

hepática <sup>242,265</sup>. Sin embargo, los estudios sugieren que la progresión tumoral durante la quimioterapia predice un mal resultado después de la resección <sup>242</sup>. En un estudio realizado por Adam et al <sup>266</sup>, los pacientes con múltiples MHCCR, cuyas lesiones habían progresado durante la QT neoadyuvante tuvieron una tasa de supervivencia a 5 años de sólo el 8%, en comparación con 37% en aquellos cuyos tumores respondieron a la QT. Por lo tanto, la progresión tumoral durante el tratamiento de QT puede ser considerada un factor biológico de agresividad, cuyo curso natural no puede ser influenciado por la resección hepática. De hecho, en ese estudio, casi todos los pacientes (94%) experimentaron recurrencia precoz. Aunque la actitud de la mayoría de los cirujanos a considerar una contraindicación para la resección hepática la presencia de progresión de la enfermedad, puede ser criticada, en realidad puede evitar cirugías innecesarias o puede permitir que estos pacientes sean tratados con una segunda línea de agentes QT para reevaluar la respuesta tumoral posterior <sup>242</sup>.

2. En segundo lugar, un enfoque con QT neoadyuvante puede, en teoría, eliminar micrometástasis dentro y fuera del hígado <sup>265</sup>.

3. En tercer lugar, puede facilitar y permitir una resección hepática técnicamente más simple por la disminución del tamaño de la resección necesaria, disminuyendo la morbilidad postoperatoria. Del mismo modo, en comparación con la resección inmediata, puede reducir la tasa de márgenes positivos (resecciones R1) y limitar la morbilidad derivada de intervenciones innecesarias, facilitando la identificación de los pacientes que son candidatos adecuados para la cirugía posterior <sup>242</sup>. Todo lo anterior, se puso de manifiesto en el ensayo clínico EORTC 40983, en el que se comparó la administración perioperatoria de FOLFOX4 (6 ciclos en total, siendo 3 en neoadyuvancia y 3 en adyuvancia) en relación a la cirugía aislada en 364 pacientes que presentaban MHCCR resecables a priori. Se pudo observar como se produce una reducción significativa en la tasa de



laparotomías innecesarias, pasando del 11 al 5% en pacientes tratados con QT preoperatoria. Igualmente, se observó que la supervivencia libre de progresión de la enfermedad a 3 años pasaba del 28.2% al 35.4% cuando se administraba FOLFOX4 <sup>265</sup>.

4. En cuarto lugar, la evaluación patológica de la respuesta a la QT puede proporcionar una estadificación más fiable del pronóstico de los pacientes y servir como uno de los criterios a tener en cuenta a la hora de seleccionar las terapias adyuvantes. En un informe de la Clínica Mayo <sup>14</sup>, cuando se utilizaron los tres sistemas de puntuación clínica utilizados con mayor frecuencia (Fong, Nordlinger e Iwatsuki) <sup>27-29</sup>, para evaluar 662 pacientes que se sometieron a la resección de las metástasis hepáticas colorrectales, ninguno de los sistemas de puntuación resultaron ser predictivo de supervivencia o recurrencia. Por el contrario, la regresión del tumor histológico, clasificado por el grado de fibrosis y la presencia de células tumorales residuales, está emergiendo como una poderosa herramienta de pronóstico y marcador de la biología tumoral. En el estudio de Blazer et al <sup>241</sup>, la respuesta a la terapia sistémica preoperatoria fue el único predictor independiente de supervivencia después de la resección hepática, junto con estado de los márgenes. Por otro lado los datos de los que se dispone hasta ahora, indican que la extensión de la regresión del tumor es independiente de la duración de la quimioterapia <sup>267,268</sup>, lo que supone que un ciclo corto de tratamiento con QT neoadyuvante permite mantener todas las ventajas en relación al aumento de la supervivencia, al mismo tiempo que se minimizan los efectos perjudiciales de la misma.

A pesar de estos beneficios, aún existe una importante controversia y no existe consenso general en relación a la necesidad de administrar QT neoadyuvante previa a la cirugía de las MHCCR en pacientes con enfermedad resecable, teniendo en cuenta la cuestión referente a los beneficios oncológicos así como los inconvenientes

conocidos, incluyendo la hepática toxicidad y la probabilidad de inducir una respuesta radiológica completa, que puede hacer inoperables algunos pacientes con MH inicialmente resecables debido a la ausencia de tumor residual visible <sup>242</sup>.

El grupo italiano de Capussotti et al <sup>242</sup> propone, basado en la experiencia de su centro y asumiendo un bajo nivel de evidencia, una estrategia para la administración de QT neoadyuvante. De este modo, se administraría en aquellos pacientes en los que existan más de 3 MHCCR, tanto sincrónicas como metacrónicas; existencia de enfermedad extrahepática asociada, independientemente de las características de las MH; ante el riesgo de no poder realizar una resección R0 como consecuencia de la localización de las MH y su relación con las estructuras vasculares hepáticas. Por otro lado, proponen la realización de la cirugía de resección hepática en aquellos casos en los que se presente una MH solitaria metacrónica y de riesgo de desaparición con el tratamiento de QT neoadyuvante.

#### **1.2.7.1.3. Tratamiento quirúrgico de las MHCCR tras quimioterapia neoadyuvante.**

En la actualidad, no existe un acuerdo definitivo en relación a cuando debe realizarse la resección quirúrgica de las MHCCR tras un tratamiento de QT neoadyuvante ni la duración de esta última. El planteamiento de la posible resección hepática debe realizarse tan pronto como sea técnicamente posible, teniendo en cuenta la importancia de la colaboración multidisciplinaria. Los oncólogos deben presentar al paciente en el comité multidisciplinar antes de que el tumor pueda presentar una progresión y, por otro lado, el cirujano debe considerar, además de la resecabilidad, la evolución tumoral. De este modo, en aquellos tumores agresivos desde el punto de vista biológico, que no han presentado respuesta inicial a la QT neoadyuvante y, por tanto pueden no beneficiarse de una resección quirúrgica, se puede

plantear la no intervención e intentar otros regímenes de QT que puedan ayudar a estabilizar la enfermedad o a conseguir una respuesta <sup>46</sup>. En aquellos casos en los que las MHCCR inicialmente se han considerado como irreseccables, la mayoría de los grupos abordan el tratamiento quirúrgico lo más pronto posible tras determinar que se puede realizar una resección quirúrgica con intención de una cirugía R0 <sup>46</sup>.

#### **1.2.7.1.4. Desaparición completa de las MHCCR tras el tratamiento con QT neoadyuvante.**

La desaparición completa de las MHCCR (*missing metastases*) tras someter al paciente a un tratamiento de QT neoadyuvante es poco frecuente, pero se asocia un aumento de la supervivencia global, siendo considerado como un predictor fuerte de la supervivencia y la curación de la enfermedad <sup>242</sup>. Sin embargo, la respuesta clínica completa de las MHCCR según los criterios RECIST ha demostrado presentar un valor predictivo limitado por la respuesta patológica completa y la cura de la enfermedad <sup>240</sup>.

Adam et al <sup>268</sup> observó una respuesta patológica completa en el 4% de los pacientes sometidos a resección después de la QT neoadyuvante, pero ninguno de estos pacientes presentaban una respuesta clínica completa.

Actualmente, gracias a los avances en la QT sistémica e Intraarterial, se ha observado la desaparición radiológica de MHCCR hasta en el 9%, lo que ha planteado que las pruebas de imagen utilizadas, PET y TC, son menos precisas tras el tratamiento con QT que en los pacientes que no lo han recibido.

La sensibilidad de la TC con contraste intravenoso en la detección de MHCCR tras la administración de QT es del 65-70% y la PET del 49-62%, que son valores inferiores a los resultados que se esperan con las mismas pruebas de imagen en pacientes sin el tratamiento con QT <sup>242</sup>. Los

cambios en el parénquima hepático que se producen con la QT, volviéndose más esteatósico, lo que modifica su visualización en las pruebas de imagen convencionales, modificando su ecogenicidad en la ecografía y la densidad en la TC.

En consecuencia, cada vez ocurren más casos en que MH de pequeño tamaño desaparecen (*missing metastases*) con independencia de la prueba diagnóstica utilizada, aunque solamente la resección quirúrgica y su posterior análisis anatomopatológico va a permitir un diagnóstico definitivo. Además, la desaparición completa de las MHCCR en las pruebas de imagen no debe contraindicar la cirugía hepática, ya que en la mayoría de los pacientes no existe respuesta patológica completa, apareciendo células tumorales en el halo que rodea a las MH <sup>242</sup>.

Elias et al <sup>269</sup>, en una primera serie, identificaron 54 desapariciones de MHCCR en 15 pacientes. En cuatro pacientes (27%), se identificaron y se resecaron las MH en la intervención quirúrgica. De los 11 pacientes restantes, 3 (20%) presentaron un reaparición de las MH durante el seguimiento, mientras que en ocho pacientes (53%) no hubo recurrencia después de una mediana de seguimiento de 31 meses. En una serie más reciente de los mismos autores, se identificaron 69 desapariciones de MHCCR en 16 pacientes y que no fueron resecadas tras la exploración quirúrgica. Tras una media de seguimiento de 51 meses, no apareció recaída en 10 pacientes (62%) <sup>270</sup>.

Benoist et al <sup>271</sup> documentaron 66 desapariciones de metástasis en 38 pacientes que se sometieron a tratamiento con QT neoadyuvante. En 20 pacientes (30%) las MHCCR estaban presentes macroscópicamente en la laparotomía, enfermedad residual microscópica en el 18% y recurrencia in situ en el 35%. La presencia de células viables se observó en el 83% de los casos.

Tanaka et al <sup>272</sup> analizaron un total de 86 MH que habían desaparecido tras el tratamiento de QT neoadyuvante en un total de 23

pacientes que se sometieron a un tratamiento quirúrgico. 31 de las MH (36%) fueron encontradas en la intervención quirúrgica. La existencia de enfermedad residual persistente microscópica en el estudio histológico posterior o recurrencia en el mismo sitio se observó en el 30.6% de las MH que habían presentado una respuesta completa en las imágenes realizadas de forma preoperatoria.

En el trabajo publicado por Auer et al <sup>273</sup> se analizaron un total de 118 MH que habían desaparecido tras la QT neoadyuvante en 39 pacientes. En la cirugía hepática se resecaron un total de 68 MH, pero sólo el 11% se pudieron detectar durante la intervención quirúrgica. Las otras 50 MH fueron seguidas clínicamente. La tasa de enfermedad patológica persistente fue del 36%. La tasa de respuesta completa entre las MH desaparecidas tras la QT fue de 75/118 (64%), incluyendo 44 respuestas completas (59%) confirmadas tras análisis histológico y 31 (41%) confirmadas mediante seguimiento clínico. Los autores también mostraron que la normalización del nivel de CEA después de la QT, la incapacidad para detectar la lesión por RNM y el uso de la QT intraarterial se asociaron de forma independiente con una verdadera respuesta patológica en el análisis multivariado.

En la serie de 171 pacientes del trabajo de Capussotti et al <sup>242</sup> tratados con resección después de la QT neoadyuvante, el 10,3% de los pacientes tenían una o más MH que habían desaparecido en todas las técnicas de imagen preoperatorias. Fueron un total de 67 MH desaparecidas en 33 pacientes. Sin embargo, el 67% de las MH desaparecidas se encontraron durante la intervención quirúrgica, bien por palpación del hígado o, más frecuentemente (86% de los casos), con el uso de la ecografía intraoperatoria. En las lesiones dejadas sin tratamiento, en un 61.2% se produjo una recidiva en el mismo lugar.

Ferrero et al <sup>274</sup> publicaron un estudio en 2012 en el que incluyen 292 pacientes tratados con resección hepática por MHCCR. Un total del 67 MHCCR habían desaparecido totalmente tras la administración de la

QT neoadyuvante en 33 pacientes. En la exploración intraoperatoria, se identificaron 45/67 de las lesiones, al ser 6 de ellas evidentes en el examen macroscópico y 39 mediante la ecografía intraoperatoria sin contraste. De las 67 MHCCR, en 41 (67%) existió persistencia histológica de células neoplásicas. En el estudio multivariante, la existencia de esteatosis modera/severa ( $p=0.016$ ), la localización subglissoniana de las MH ( $p=0.019$ ) y la existencia de enfermedad residual ( $p=0.0006$ ) fueron relacionadas con la posibilidad de identificaciones de las MH desaparecidas mediante ecografía intraoperatoria. Por otro lado, la QT neoadyuvante con  $> 6$  ciclos ( $p=0.022$ ) y la detección intraoperatoria de nódulos por IOUS ( $p=0.001$ ) fueron predictores independientes de enfermedad residual.

En el estudio publicado recientemente por Arita et al <sup>275</sup> se evaluó a 131 pacientes con MHCCR, de los cuales 86 recibieron QT neoadyuvante. Del total de 202 MHCCR identificadas inicialmente, 32 (15.8%) desaparecieron totalmente tras la QT neoadyuvante en 11 pacientes. En la intervención quirúrgica de estos 32 pacientes, 4 MH se localizaron con el uso de la ecografía intraoperatoria sin contraste y 16 (incluyendo también las 4 anteriores) se identificaron mediante ecografía intraoperatoria con contraste. De las 16 lesiones no identificadas mediante ambos tipos de ecografía intraoperatoria, en 9 se realizó una resección anatómica del sitio de la lesión y en 7 se decidió un seguimiento sin realizar la resección. 1 de las 9 (11.1%) presentó células neoplásicas en el estudio histológico posterior. De las 7 en las que se optó por un seguimiento y no resección del sitio, 3 (42.8%) presentaron una recidiva in situ. Es trabajo concluye con que de los 202 tumores que fueron identificados mediante imágenes preoperatorias, 54 eran  $\leq 1$  cm. La sensibilidad de la ecografía con contraste iv para estas lesiones fue superiores a la TC con contraste iv ( $p < 0,04$ ) y a la ecografía intraoperatoria convencional ( $p < 0,04$ ).

Como conclusión, podemos indicar que en los pacientes en los

que se produce la desaparición de las MH tras un tratamiento con QT neoadyuvante, es necesario realizar una resección de la zona donde se localizaban las MH cuando se puede identificar con el uso de la ecografía intraoperatoria. En aquellos pacientes en los que no se pueden localizar dichas zona con el uso de la ecografía intraoperatoria (30-70%), incluso con el uso de contrastes intravenosos <sup>275</sup>, se recomienda cuando la resección de la zona se puede realizar sin grandes riesgos. Se puede optar por la el seguimiento y observación en el tiempo mediante los estudios por imagen cuando la zona donde se localizaba la MH es profunda, se prevean dificultades técnicas importantes o cuando sea necesario realizar una exéresis de gran cantidad de parénquima hepático para conseguir la exéresis de la zona de la MH desaparecida <sup>242</sup>.

#### **1.2.7.1.5. Terapias locorreregionales para el tratamiento de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.**

En las últimas dos décadas, se han desarrollado varias terapias locorreregionales mediante abordaje intraarterial para el tratamiento selectivo de las MHCCR. Estas terapias aprovechan el hecho de que la mayor parte del aporte de sangre a los tumores hepáticos se produce por el sistema arterial hepático, en comparación con el parénquima hepático no tumoral que se produce por el sistema venoso portal <sup>275,276</sup>.

##### **1.2.7.1.5.1. Quimioterapia Intraarterial hepática (QTIH).**

La administración de los fármacos quimioterápicos para el hígado a través de la arteria hepática presenta la ventaja de que la exposición a la QT de la lesión tumoral hepática es mayor y durante un período de tiempo más largo. Por estas razones, los enfoques locorreional cada vez se emplean en el tratamiento de las MHCCR con el fin de conseguir mejores tasas de resecabilidad y para mejorar los resultados en casos

que se consideren paliativos <sup>277</sup>.

La QTIH tiene el objetivo de aumentar la concentración de dosis efectiva para el tumor del fármaco quimioterápico, utilizando agentes con un alto metabolismo hepático como es la fluorodesoxiuridina (FURD) <sup>278</sup>. El 5-FU es más utilizado en Europa <sup>279,280</sup>. El oxaliplatino ha sido también recientemente estudiado en el contexto de HAI, con resultados prometedores <sup>280-282</sup>.

Diferentes publicaciones en la literatura científica han estudiado esta alternativa terapéutica, arrojando tasas de respuesta radiológica del 35-83% <sup>242</sup>.

Se ha estudiado el uso de QTIH para los pacientes con MHCCR refractarios a QT convencional, investigando sus efectos sobre la reducción de pacientes no resecables <sup>283</sup>. De forma alternativa, varios centros han usado HAI como tratamiento de primera línea para intentar aumentar la tasa de resecabilidad de las MHCCR <sup>284,285</sup>. Igualmente, la QTIH ha sido estudiada y valorada para su uso como terapia de rescate en pacientes refractarios a la primera y/o segunda línea de QT sistémica <sup>277</sup>.

La utilización de QTIH presenta limitaciones técnicas relacionadas con la utilización de catéteres arteriales, puertos y bombas implantables. Actualmente, la terapia con QTIH debe ser utilizada como un complemento a la quimioterapia sistémica, no como un reemplazo de esta <sup>242</sup>.

Una estrategia para mejorar la eficacia de la QTIH es la creación de tratamientos alternativos mediante la combinación de QTIH y QT sistémica. En un estudio retrospectivo, se valoró el impacto de la infusión intrahepática de oxaliplatino con 5-FU sistémico/LV en pacientes con MH aisladas no resecables <sup>275</sup>. La mayoría de los pacientes tenían un tumor sincrónico (85%) y MH bilaterales (89%), con una mediana del número de lesiones de siete. De los 87 pacientes, 69 (79%) fueron tratados después del fracaso de una QT sistémica de primera línea. 23



pacientes de 87 (26%) fueron intervenidos y la resección se realizó R0 en 21 (24%). La supervivencia global quinquenal fue del 56% en los pacientes operados versus ninguno en el grupo no operado.

#### **1.2.7.1.5.2. Quimioembolización Intraarterial.**

La quimioembolización intraarterial o TACE (*transarterial chemoembolization*) consiste en la inyección periódica de un agente QT, junto con otro que provoque la embolización de la vascularización arterial que irrigan la lesión tumoral <sup>286</sup>. Los niveles intratumorales de los agentes utilizados van a ser superiores a los que se pueden alcanzar en infusión intravenosa <sup>280</sup>.

Diferentes trabajos han utilizado TACE para el tratamiento de las MHCCR, con buenos resultados <sup>286</sup>.

En TACE, Los fármacos QT utilizados son irinotecán, doxorubicina, mitomicina C y cisplatino, así como una sustancia o material viscoso, como puede ser el lipiodol, continuando con la embolización de la vascularización del tumor con diferentes sustancias como son *Gelfoam*, alcohol polivinilo u otras partículas o agentes esféricos de embolización <sup>280,286</sup>.

A pesar de la falta de uniformidad en los datos TACE para MHCCR, los expertos han recomendado una selección exhaustiva de los pacientes, incluyendo pacientes con la función hepática adecuada, la ausencia de invasión vascular del tumor, presencia limitada de enfermedad extrahepática y una esperanza de vida superior a los 3 meses <sup>280</sup>. Las contraindicaciones relativas a TACE incluyen bilirrubina sérica >3 mg/dl, albúmina <3 g/dl, trombocitopenia, o insuficiencia cardíaca <sup>277</sup>. La ausencia de flujo hepatópeto, la presencia de la encefalopatía, o la obstrucción biliar son contraindicaciones absolutas para el uso de esta terapia <sup>287</sup>.

En relación con los resultados obtenidos con TACE, no son muchos

los trabajos de los que disponemos. Uno de ellos, publicado en 2011 por Bower et al <sup>286</sup>, incluye un estudio multicéntrico con 50 pacientes afectos de MHCCR, que concluye con la utilidad que presenta esta alternativa, utilizando ciclos con irinotecán. Tras una selección de los pacientes subsidiarios de TACE, el control radiológico se realizó mediante PET o TC según disponibilidad. Previamente a TACE los pacientes fueron tratados con QT (FOLFIRI, FOLFOX, bevacizumab o capecitabina). Un 30% de los pacientes fueron tratados sincrónicamente con QT sistémica. 11 pacientes (20%) presentaron respuesta significativa con una disminución del tamaño de las MH, lo que permitió un tratamiento quirúrgico de las mismas en 6 pacientes, un tratamiento con RT en 3 ó de ambos abordajes en 2. La supervivencia al año fue del 100%. El trabajo también concluye indicando que TACE se presenta como un tratamiento seguro, con una mortalidad del 0% en la serie.

Como conclusión, podemos decir que actualmente TACE es un tratamiento limitado en su utilización en el tratamiento de las MHCCR, necesitando de nuevos estudios importantes que permitan establecer su indicación en el futuro.

#### **1.2.7.1.5.3. Radioembolización.**

Las células hepática normales no pueden tolerar las dosis de radiación necesaria para obtener un efecto tumoricida <sup>280,288</sup>. La utilización de radioterapia externa en pacientes con MHCCR presenta una baja eficacia y escaso beneficio en cuanto a la supervivencia global en relación con el uso de la QT sistémica <sup>280,289</sup>.

El principal objetivo de terapia basada en la radioembolización es la aplicación de partículas altamente radiactivas para inducir un efecto citotóxico directo sobre el tejido neoplásico, minimizando, al mismo tiempo, el daño al tejido hepático sano. El Itrio-90 (Y-90) es el radiofármaco más utilizado en la radioembolización, tratándose de un

$\beta$ -emisor puro, con una penetración en el tejido hepático de 2.5 mms. de media (máximo 10 mms.) y una vida media de 64.2 h. (2.67 días). Con el Itrio-90, se consiguen niveles de radiación elevados en el tejido tumoral (200-300 Gy) a través de la infusión vascular selectiva, mientras se consigue minimizar la exposición del tejido hepático sano <sup>280,289,290</sup>.

Las radioembolización con Y90 se utiliza, generalmente, para tratar pacientes con MHCCR en las siguientes situaciones: fallo de la primera o segunda línea de QT sistémica, como tratamiento paliativo, como terapia neoadyuvante previa a una cirugía de resección o en combinación con QT sistémica, con diferentes ensayos clínicos desarrollándose en la actualidad <sup>280,291</sup>.

La terapia mediante radioembolización Y90 ha demostrado altas tasas de respuesta en tratamiento de las MHCCR como terapia de primera línea y en el tratamiento de rescate <sup>292</sup>, pero, por desgracia, los pocos estudios publicados en la literatura actual no son uniformes en la evaluación de la eficacia de la radioembolización como una terapia de rescate, con protocolos variables y la inclusión o no de QT sistémica <sup>277</sup>, por lo que son necesarios nuevos estudios que nos clarifiquen la utilidad de este procedimiento terapéutico en el futuro.

### **1.2.7.2. MHCCR METACRÓNICAS Y SINCRÓNICAS.**

#### **1.2.7.2.1. MHCCR metacrónicas.**

##### **1.2.7.2.1.1. Hepatectomía de MHCCR en un tiempo (*one stage hepatectomy*).**

Se trata del abordaje tradicional de la enfermedad metastásica del CCR, en la que se realiza una resección completa en un tiempo de las MHCCR metacrónicas, realizando una cirugía radical (R0) que puede ser curativa. Esta cirugía incluye, igualmente, la exéresis de la enfermedad extrahepática, si existiera, manteniendo un volumen hepático remanente suficiente como para que no se produzca un

cuadro de insuficiencia hepática posterior, tal y como se ha tratado en otros apartados de este trabajo.

#### **1.2.7.2.1.2. Hepatectomía de las MHCCR en dos tiempos (two stage hepatectomy).**

Se trata de la estrategia en la que los pacientes con MHCCR, tanto metacrónicas como sincrónicas, son inicialmente irresecables por imposibilidad para realizar una resección completa R0 respetando un remanente hepático suficiente. La resección de estos pacientes suele ir precedida de un tratamiento quimioterápico, que aumenta las posibilidades de conseguir una cirugía posterior.

El abordaje de esta estrategia se desarrolla en el apartado "Enfermedad metastásica avanzada" de este trabajo.

#### **1.2.7.2.2. MHCCR sincrónicas.**

En los pacientes con un CCR, el 20-30% van a presentar MHCCR al diagnóstico, pero sólo el 15-20% de estos pacientes van a ser resecables. En la mayoría de los pacientes, la resección no va a poder ser factible debido a la extensión de la enfermedad hepática o la existencias de otras lesiones metastásicas, principalmente a nivel pulmonar y peritoneal <sup>46,293,294</sup>. El pronóstico de estos pacientes con CCR y MHCCRS va a estar más en relación con la presencia de las MH que del tumor primario <sup>293,295-297</sup>.

El manejo de los pacientes con CCR y MHCCRS es un tema complejo, ya que tanto el tumor primario como la enfermedad metastásica deben de ser considerados. En estos casos, es importante un enfoque multidisciplinario que consiga integrar todas las opciones y procedimientos de los que se dispone, en especial la cirugía y los tratamientos de QT, sin olvidar los posibles tratamientos endoscópicos y

radiológicos intervencionista, de utilidad en casos seleccionados 38,145,298,299.

Aunque existen diferentes estrategias a seguir, no existe un consenso ni existen guías clínicas basadas en la evidencia que marquen el procedimiento más correcto en los diferentes casos y los trabajos publicados sobre este tema suelen ser retrospectivos e incluir a pacientes tratados en períodos de tiempo muy largos.

#### **1.2.7.2.2.1. Metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal resecables.**

Como se ha indicado en varias ocasiones, la resección quirúrgica de las MHCCR son el único tratamiento que se considera potencialmente curativo <sup>296,300,301</sup>. Dependiendo de las referencias bibliográficas, las MHCCR están presentes en el momento del diagnóstico del tumor primario en un 15-35%. Estos pacientes pueden también someterse a una resección hepática con intención curativa. La presencia de MHCCRS ha sido considerada como un factor de mal pronóstico <sup>13,302</sup>, aunque esta cirugía hepática ofrece mejores resultados de supervivencia en comparación a la utilización únicamente de QT paliativa <sup>302-306</sup>.

El manejo óptimo de los pacientes con MHCCRS resecables sigue siendo polémico. La problemática planteada gira alrededor de varios puntos: cuestiones técnicas en relación al momento óptimo para realizar el abordaje quirúrgico de las MH (cirugía simultánea frente a cirugía en dos tiempos); problemas oncológicos, en relación a la utilización selectiva o generalizada de la QT neoadyuvante y la utilización de la RT en el cáncer de recto.

### **Cirugía secuencial clásica.**

El planteamiento clásico de los pacientes con MHCCRS es el de una cirugía en dos tiempos o secuencial (*two stage resection*) con un abordaje del CCR en un primer tiempo, administración o no de QT neoadyuvante a las MH y cirugía hepática de las MHCCR en un segundo tiempo.

La resección en dos tiempos presenta las siguientes ventajas:  
296,297,307-310

- La combinación de un procedimiento quirúrgico considerado como limpio (resección hepática) y otro considerado como contaminado, aumentando el riesgo de complicaciones sépticas que podrían causar o empeorar una disfunción hepática, como ocurre en la cirugía simultánea.

- La exposición quirúrgica inadecuada a través de una sola incisión en casos de abordaje simultáneo.

- La posibilidad de disponer de equipos quirúrgicos diferentes y especializados en el área colorrectal y hepática según la intervención a realizar.

- Al tratar inicialmente el CCR, se permite la administración de QT neoadyuvante de las MH, con lo que se puede comprobar la respuesta a la misma, pudiendo seleccionar a los pacientes que responden bien y a los que la cirugía se le puede ofrecer como potencialmente curativa.

También se han discutido diferentes desventajas de la resección simultánea:

- Menor rendimiento quirúrgico que si la cirugía es simultánea.

- No se eliminan todos los focos neoplásicos en la primera intervención, con el riesgo de progresión de la enfermedad por retraso de la segunda cirugía, que puede verse incrementada ante complicaciones de la cirugía del tumor primario. También se va a

producir un retraso importante con la aplicación de RT/QT tras la cirugía de recto.

- Se duplica los tiempos de inmunosupresión que en el caso de la cirugía en un tiempo es de un solo período, pudiendo favorecerse más la progresión tumoral.

- Con la administración de la QT tras la cirugía del CCR primario, aumenta el daño hepático por toxicidad y hay posibilidad de producirse la desaparición de las MH.

### **Cirugía combinada simultánea.**

Se trata de un abordaje en un mismo tiempo quirúrgico del CCR y de las MHCCRS. Existen dos posibilidades, según las MH sean resecables o no inicialmente. En el primer escenario, se realizaría la exéresis del CCR y de toda la enfermedad hepática y, en el segundo escenario, ante la existencia de MHCCRS no resecables, se podrían abordar parte de las mismas en la primera intervención y, tras un tratamiento adyuvante, intentar el abordaje del resto de MH (hepatectomía en dos tiempos).

La resección simultánea presenta las siguientes ventajas: <sup>296,297,307-</sup>  
311

- Todo el procedimiento se realizaría en un único procedimiento quirúrgico, con menores costes económicos y mejor tolerancia por parte del paciente.

- Se consigue eliminar toda la enfermedad tumoral, por lo que se consigue evitar una posible progresión de la enfermedad, tanto del tumor primario como de la enfermedad metastásica.

- Se provoca solo un estado de inmunosupresión derivado de la cirugía, disminuyendo la posibilidad de diseminación de la enfermedad tumoral, al mismo tiempo que se facilita la instauración precoz de un tratamiento de QT neoadyuvante.

Como desventajas al abordaje en un tiempo destacan: <sup>296,297,307-</sup>

311

- Un aumento de la morbilidad. En esto influirían factores como es la combinación de una cirugía limpia y un procedimiento quirúrgico contaminado y, por lo tanto, un mayor riesgo de complicaciones sépticas, lo que podría causar o empeorar una disfunción hepática<sup>312,313</sup>. Igualmente, existe un aumento del riesgo de fuga anastomótica debido a la congestión esplácnica si se necesita realizar una maniobra de Pringle prolongada.

- La exposición quirúrgica inadecuada a través de una sola incisión.

- La necesidad de un equipo quirúrgico doble, para la cirugía del hígado y colorrectal.

- La incapacidad para seleccionar candidatos para la resección hepática y que la enfermedad metastásica progrese de forma rápida.

Los criterios de inclusión de los pacientes para el abordaje simultáneo se han ido ampliando con el paso de los años. Inicialmente, según Adam et al<sup>314</sup> los criterios eran estrictos, incluyéndose a pacientes jóvenes, que no asociaran comorbilidades importantes, localización unilobar de las MH, número inferior a 3 MH, localización del CCR primario en colon derecho. De los pacientes con MHCCRS, <50% son candidatos a un abordaje en un solo tiempo.

Los primeros trabajos sobre el tema concluían con que existe mayor tasa de morbilidad y mortalidad en el grupo de cirugía simultánea<sup>27,312</sup>. Este aspecto ha ido cambiando en los trabajos más recientes, describiéndose resultados similares en los dos grupos<sup>299,307-309,311,315</sup>. Por otra parte, Martin et al<sup>310</sup> en su publicación valoró los datos obtenidos con la cirugía de resección hepática diferida, encontrando que existía una menor morbilidad y una menor estancia hospitalaria en los pacientes que se habían sometido a una resección simultánea (49% vs 67% y 12 vs 18 días, respectivamente).



A pesar de estos datos alentadores, el debate sigue abierto así como las preocupaciones sobre las posibles complicaciones que pueden aparecer como consecuencia de la asociación de una resección hepática a una cirugía colorrectal. Como se ha indicado anteriormente, las indicaciones se han ido ampliando de forma progresiva <sup>309</sup> y, ahora, incluyen no sólo hepatectomías menores asociados a la cirugía colorrectal del colon derecho, sino que la cirugía se extiende al resto del colon y se asocian a resecciones hepáticas mayores. Los trabajos más recientes reportaron alta tasas de mortalidad después de una cirugía mayor hepática simultánea a la cirugía colorrectal: 25% en la serie de Bolton et al <sup>316</sup> y en la serie de Thelen et al <sup>317</sup>. Estas cifras fueron confirmados recientemente mediante los resultados obtenidos tras el análisis de una base de datos procedente de varios centros estadounidenses (MD Anderson Cancer Center, Houston; Johns Hopkins Medical Institutions, en Baltimore; Universidad de Duke, Durham), mostrándose que la mortalidad y la morbilidad eran significativamente mayores en aquellos pacientes sometidos a una hepatectomía mayor simultánea, en comparación a aquellos otros pacientes en los que se retrasó la hepatectomía (8% frente a 1,4% y 44% vs. 27%, respectivamente) <sup>318</sup>.

El grupo francés de Paul Brousse realizó un estudio randomizado que incluía 228 pacientes (55 sometidos a cirugía en un tiempo y 177 en dos tiempos), siendo siempre la cirugía realizada una cirugía mayor. En los resultados publicados, la mortalidad fue similar en los dos grupos de pacientes, pero la morbilidad resultó menor en los pacientes sometidos a una cirugía simultánea CCR/MHCCR. La explicación podría venir dada porque estos pacientes, al no ser sometidos a una QT neoadyuvante, presentan menor hepatotoxicidad (24% vs 95.4%), junto con un menor número de clampajes vasculares realizados durante la cirugía de resección hepática (9% vs 7.7%). En relación a la recurrencia a los 3 años, la cirugía conjunta de CCR y MHCCRS se asoció a mayor

riesgo de recurrencia (85.5% vs 63.6%), quizás motivado por haber recibido menor QT neoadyuvante que los pacientes en los que se realiza una cirugía secuencial en dos tiempos y porque en este segundo grupo se descartaron para cirugía hepática aquellos pacientes en los que se observó una rápida progresión de la enfermedad tras la cirugía del CCR. Tras realizar el estudio multivariante, el trabajo concluyen con que son factores para desarrollar una recurrencia o recidiva la enfermedad inicialmente irreseccable, la resección en un tiempo y la presencia de  $\geq 3$  MH <sup>319</sup>.

El grupo italiano de Capussotti et al <sup>309</sup> incluyeron en su trabajo a 31 pacientes consecutivos que fueron sometidos a hepatectomía mayor simultánea con la cirugía colorrectal, obteniendo tasas de mortalidad y morbilidad similares a los de 48 pacientes con cirugía hepática tardía (3% frente a 0% y 33% frente a 33%, respectivamente). Por otra parte, teniendo en cuenta tanto las hospitalizaciones en los procedimientos en dos tiempos, la estancia total en el hospital, y la tasa de morbilidad, fueron significativamente menores después de la resección simultánea (14 vs 25 días y 33% vs. 56%, respectivamente). Martin et al <sup>310</sup> presentaron datos similares en el año 2003. En la serie de Thelen et al <sup>317</sup>, todas las muertes ocurrieron en pacientes de edad avanzada (mayores de 70 años). Santibáñez et al <sup>315</sup> publicaron 42 pacientes sometidos a resección hepática simultánea con la resección colorrectal. Se produjeron dos muertes (4,2%), en pacientes mayores de 65 años. Por lo tanto, la resección hepática mayor no debe considerarse una contraindicación absoluta para una cirugía combinada CCR/MHCCR, pero es necesaria una adecuada selección de pacientes, especialmente en pacientes de edad avanzada.

En el trabajo de Tanaka et al <sup>320</sup> se recomienda también que no se realice la resección sincrónica en aquellos pacientes que sobrepasen la edad de 70 años.

En el trabajo de 2014 de Wang et al <sup>321</sup> se incluyen 64 pacientes

con MHCCRS, de los que 20 pacientes fueron sometidos a cirugía en un tiempo y los otros 44 a cirugía en dos tiempos. Se analizaron la morbilidad y la supervivencia a 1, 2 y 3 años. Según la clasificación de Clavien-Dindo la morbilidad fue en ambos grupos: grado 1 (10.0% vs 13.6%), grado 2 (15.0% vs 13.6%), grado 3 (15.0% vs 22.7%), no siendo estadísticamente significativo. En relación a la supervivencia en ambos grupos: 1 año (85.0% vs 90.9%), 2 años (59.6% vs 68.2%) y 3 años 37.2% vs 47.1%), no siendo tampoco estadísticamente significativo. De este modo, como se indica, no existen diferencias estadísticamente significativas en relación a la morbilidad y la supervivencia en los dos grupos de pacientes (cirugía en un tiempo o cirugía en dos tiempos).

Como conclusión a este apartado, podemos decir que hay diferentes razones que pueden apoyar una cirugía simultánea en un tiempo, principalmente razones oncológicas. En este tipo de abordaje, deben considerarse pacientes jóvenes, con escasa comorbilidad, principalmente hepatectomías menores, cáncer de colon, etc., debiéndose realizarse en centros experimentados y con experiencia en un elevado número de pacientes. La mayor parte de los grupos de trabajo están de acuerdo en mantener ciertos criterios de selección para realizar la cirugía en un tiempo. Entre estos criterios se encuentran: remanente hepático futuro  $\leq 25\%$ , perforación del CCR, presencia de hemorragia digestiva baja activa por el CCR que no se pueda controlar con QT y/o RT, comorbilidad importante, enfermedad extrahepática no resecable, centros con equipos sin gran experiencia y centros que no sean de referencia. La hepatectomía mayor no debe ser considerada como una contraindicación absoluta para el abordaje en un tiempo, siempre que se lleve a cabo una selección cuidadosa de los pacientes, teniendo especial cuidado en los pacientes de edad avanzada

296,297,302,306,311,320,322.

### **Cirugía secuencial inversa.**

En un intento por intentar los resultados obtenidos por las dos estrategias antes descritas, se ha propuesto una tercera alternativa denominada Cirugía Secuencial inversa. Pocos trabajos han sido publicados sobre este tema en la última década y no existe un protocolo a seguir para la selección de los pacientes óptimos, debiendo ser decidido tras la valoración de un equipo multidisciplinar<sup>323</sup>. Mentha et al<sup>324</sup> propusieron el denominado *Reverse Approach*, consistente en el tratamiento con QT sistémica en primer lugar seguido de la resección hepática y, posteriormente, el tratamiento del CCR, para aquellos pacientes que presentan un CCR asintomático y MHCCRS. En esta estrategia, se consideran las MH como un objetivo principal de la actitud terapéutica, ya que se considera que son estas MH las que van a determinar el pronóstico vital del paciente. De este modo, ni la cirugía hepática ni la administración de QT se va a ver retrasada por el tratamiento quirúrgico del tumor primario<sup>324-327</sup>.

Las ventajas de esta estrategia terapéutica son las siguientes:<sup>327</sup>

- Tratamiento inmediato de la enfermedad hepática que, como se ha indicado marca el pronóstico, en un grupo de pacientes de alto riesgo ( $\geq 3$  puntos según la puntuación de Fong)<sup>28</sup>, con enfermedad avanzada, cuyo mal pronóstico hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

- Seleccionar a pacientes con buena respuesta a la quimioterapia en los que se puede aspirar al tratamiento con intención curativa<sup>328,329</sup>.

- Evitar una eventual progresión, recrecimiento, reactivación de las MH si se tratara primero el CCR y, sobre todo, en presencia de complicaciones en dicha cirugía, que pudieran demorar la instauración del programa terapéutico con QT y cirugía de las MHCCR.

- En el cáncer de recto, esta estrategia permite, además, la administración preoperatoria de radioterapia (con menor morbilidad y recurrencia que la radioterapia postoperatoria) <sup>330</sup>.

- Puede tener ventajas respecto a la morbimortalidad en relación con una cirugía en un tiempo.

- La realización de una cirugía hepática inicial puede permitir una evaluación y estadificación de la enfermedad, pudiendo valorar la posible afectación carcinomatosa presente, lesiones hepáticas de enfermedad avanzada no detectadas en las pruebas de imagen e incluso tumores sincrónicos colorrectales no diagnosticados previamente.

- Puede plantearse un abordaje laparoscópico completo de la enfermedad, comenzando con la enfermedad hepática, que no va a impedir el abordaje posterior laparoscópico del CCR.

En cuanto a las posibles desventajas, el CCR debe ser asintomático para poder plantear esta estrategia. Si existiera sintomatología secundaria al CCR y esta no remite con el tratamiento de QT/RT, debe abandonarse esta estrategia, aunque en casos seleccionados puede optarse por la colocación de endoprótesis o la realización de una ostomía que permita solventar problemas de obstrucción intestinal y poder continuar con la estrategia terapéutica. En segundo lugar, aunque la cirugía hepática presenta menos complicaciones que la cirugía del CCR, si aparecieran podrían retrasar el abordaje del tumor primario con las consecuencias que podría tener de progresión de la enfermedad <sup>306,325,326</sup>.

Mentha et al <sup>324</sup> publicaron una serie de 20 casos de CCR con MHCCRS tratado con la estrategia de cirugía secuencial inversa (9 casos de cáncer de colon y 11 de cáncer de recto, todos no obstructivos). Los pacientes fueron tratados inicialmente con 2-6 ciclos

de QT (oxaliplatino, irinotecan, 5-FU y leucovorina). La respuesta a la QT se evaluó después de 3 ciclos y fueron indicados más ciclos si la respuesta no era suficiente para realizar una resección hepática completa. El 60% de los pacientes presentaban MH bilobares, siendo necesaria la cirugía por etapas y se realizó embolización portal en los casos en los que se preveía un remanente hepático insuficiente. La resección del tumor primario se planeó en 3-8 semanas tras la cirugía hepática o después de la finalización de la RT en los casos de cáncer de recto. En 16 pacientes (80%) se realizó cirugía hepática con intención curativa, mientras que en 4 pacientes (20%) presentaron progresión de la enfermedad hepática y la resección fue imposible. La mediana de supervivencia alcanzada fue de 46 meses, y una supervivencia global a los cuatro años de 56%, habiendo 81% de hepatectomías mayores. Con estos datos, se confirma que el abordaje secuencial inverso se asocia con un aumento de resecciones hepáticas con intención curativa, proporcionándose un incremento de la supervivencia en pacientes con mal pronóstico a priori.

Más recientemente, Brouquet et al <sup>325</sup> publicó la experiencia del Centro de Cáncer MD Anderson en el tratamiento de 156 casos consecutivos de CCR con MHCCRS, comparando el enfoque clásico (tumor primario tratado antes de las MH) en 72 pacientes, la resección combinada o simultánea del tumor primario y las MH en 43 pacientes y la estrategia secuencial inversa en 27 pacientes. Estos autores encontraron resultados oncológicos similares entre las tres estrategias, con una morbilidad y mortalidad similares y una supervivencia a 5 años superponible. La conclusión de los autores es que la estrategia secuencial inversa se debe considerar una alternativa en los casos de MHCCRS y CCR asintomático, en especial en pacientes con CR.

En 2011, Jong et al <sup>326</sup> analizaron 22 pacientes con CCR y MHCCRS en los que se optó por la estrategia secuencial inversa. Se completó la misma en 18 pacientes (81.8%), habiendo fracasado en los

otros 4 pacientes (18.2%) por progresión de la enfermedad. Los pacientes tenían una ubicación similar del tumor primario, así como una distribución, tamaño y número similar de MHCCR. La morbilidad postoperatoria y la mortalidad fueron de 27,3% y de 0% después de la resección hepática y del 44,4% y del 5,6% después de la cirugía colorrectal, respectivamente. La supervivencia global a 3 años fue del 41,1%. Sin embargo, el 37,5% de los pacientes que completaron el tratamiento había desarrollado una recurrencia de la enfermedad aun con resecciones completas (R0) en un 95.2% de los casos.

#### **1.2.7.2.2. Metástasis hepáticas sincrónicas de origen colorrectal irresecables.**

Las MHCCRS son irresecables en un alto porcentaje de los casos, llegando a un 80-90% de los pacientes <sup>4,24,46,207,242</sup>. Las causas de esta irresecabilidad pueden ser secundarias a la afectación de la enfermedad a nivel intrahepático o por la existencia simultánea de enfermedad extrahepática metastásica <sup>293,294</sup>. En estas situaciones, el tratamiento reconocido como más idóneo es la QT, con el objetivo principal de conseguir una mejora de la calidad de vida del paciente, una prolongación de la supervivencia y, en algunos casos, conseguir una reducción suficiente del volumen tumoral que permita la resecabilidad, hecho que ocurre en un 10-15% de los casos <sup>256,295,327,331</sup>.

En estas situaciones extremas el abordaje terapéutico debe ser establecido y modificado según la sintomatología del tumor primario <sup>296</sup>. De este modo, en aquellos pacientes que presentan un CCR con sintomatología de sangrado, perforación u obstrucción, el tratamiento con QT no se puede iniciar y será necesario comenzar con el tratamiento de los síntomas. Si se produce la perforación del tumor primario, no hay más opciones que el abordaje quirúrgico del tumor primario <sup>81,296,331</sup>.

En aquellos casos en los que el tumor primario presenta una

obstrucción, la actitud inicial es más discutida <sup>81,296,297,331</sup>. Una de las opciones posibles, la resección tumoral se considera comúnmente el gold standard, ya que se consigue la eliminación del problema agudo que es el cuadro de obstrucción intestinal y, a su vez, permite una estadificación completa de la enfermedad, principalmente estableciendo o no la presencia de una carcinomatosis peritoneal. El problema es que la morbimortalidad de este proceso presenta tasas elevadas, con una mortalidad del 10% y una morbilidad del 48%, al mismo tiempo que se produce un retraso del tratamiento con QT <sup>332-334</sup>. La segunda opción, la de realizar un estoma sin llevar a cabo la resección del tumor primario resuelve el problema de la obstrucción intestinal con unas tasas de morbilidad inferiores, consiguiendo una recuperación postoperatoria más corta, aunque no se consigue un mejor control de la sintomatología <sup>333</sup>. Actualmente, está aceptada la opción de la colocación de *stents* metálicos por vía endoscópica <sup>335-338</sup>. Diferentes publicaciones con series retrospectivas han comparado la colocación de *stents* de forma endoscópica y la resección del tumor primario en estos pacientes. La colocación de los *stents* endoscópicos se asociaron con menores tasas de morbilidad, con una reducción de los casos que requieren realizar una derivación intestinal, una hospitalización más corta y, por consiguiente, la posibilidad de administración precoz de la QT <sup>335-337</sup>. Junto a esto, la colocación de *stents* en estos pacientes permite realizar una estadificación preoperatoria más completa en estos pacientes que no se suele poder realizar en los casos de obstrucción intestinal y que se someten a una cirugía urgente por el la misma. La aplicación de estos *stents* se ha extendido a otras zonas del colon (transverso y derecho), ya que inicialmente se indicaban sólo en el colon izquierdo-sigma <sup>336,338</sup>.

En la guía de la Sociedad Europea de endoscopia Gastrointestinal de 2014 <sup>338</sup>, se incluyen las siguientes recomendaciones a seguir en relación a la colocación de endoprótesis en los tumores de colon



estenosantes, tras haber conseguido una evaluación diagnóstica exhaustiva, incluyendo un TC con contraste:

1. No se recomienda la colocación de *stents* colónicos de forma profiláctica. Deben reservarse para los pacientes que presenten síntomas clínicos y con pruebas de imagen que constaten una obstrucción de intestino grueso de origen tumoral, siempre que no existan signos de perforación intestinal o tumoral (recomendación fuerte, evidencia calidad baja).

2. La utilización y colocación de *stents* metálicos como puente a la cirugía electiva no se recomienda como un tratamiento estándar de la obstrucción sintomática del colon izquierdo por una neoplasia (recomendación fuerte, evidencia calidad alta).

3. En aquellos pacientes con cáncer de colon izquierdo potencialmente curable pero que se presenta como obstructivo, la colocación de *stents* puede considerarse como una alternativa de emergencia en aquellos pacientes que tienen un mayor riesgo de mortalidad postoperatoria. Según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA): ASA  $\geq 3$  y/o edad  $> 70$  años (recomendación débil, evidencia calidad baja).

4. La colocación de *stents* se recomienda como el tratamiento preferido para la paliación de la obstrucción maligna de colon (recomendación fuerte, evidencia de alta calidad), excepto en aquellos pacientes que van a ser tratados con fármacos antiangiogénicos (Ej: bevacizumab) (recomendación fuerte, evidencia de baja calidad).

Con la excepción de un ensayo <sup>339</sup>, todos los ensayos clínicos aleatorizados publicados sobre la colocación de *stents* colónicos excluyen su utilización para la obstrucción maligna rectal los cánceres rectales (8-10 cms. del margen anal) y los cánceres de colon proximal al ángulo esplénico. A este nivel, la no colocación, además de la dificultad técnica por la proximidad de la región anal, se fundamenta

en la aparición de complicaciones tales como dolor, tenesmo, incontinencia y la migración del stent <sup>338</sup>.

La colocación de *stents* puede estar asociado con algunas complicaciones, siendo la perforación del tumor la más importante, habiéndose informado de tasas de un 5-10%. Otros eventos adversos que pueden presentarse son el desplazamiento-migración del stent o la obstrucción del mismo, aunque ambas situaciones pueden tener una solución endoscópica <sup>296</sup>.

Por otro lado, se encuentran los pacientes que presentan MHCCRS irresecables con un CCR no sintomático. Incluso en estos pacientes, la cirugía del CCR ha representado la primera actitud antes de iniciar el tratamiento de QT, justificado por el riesgo de oclusión que presenta el CCR durante el tratamiento quimioterápico, pudiendo requerir una intervención quirúrgica urgente de alto riesgo. Diferentes estudios multicéntricos publicados confirman que esta es la estrategia más comúnmente adoptada <sup>340,341</sup> pero los datos epidemiológicos y los actuales progresos en los tratamientos quimioterápicos han cuestionado esta actitud, basado en lo siguiente: <sup>296</sup>

-El pronóstico de la enfermedad va a venir determinado por las metástasis a distancia más que por el tumor primario.

-En la historia natural del CCR en estadio IV, los pacientes asintomáticos no suelen desarrollar síntomas relacionados con el tumor primario en un elevado porcentaje de casos (10%), complicaciones que pueden disminuir en frecuencia con la colocación de endoprótesis y con la RT del cáncer de localización rectal.

-En estos pacientes, la administración de QT es la prioridad y se asocia con una supervivencia prolongada. Además, la QT no sólo es eficaz sobre las metástasis sino también sobre el tumor primario.

En base a las justificaciones antes indicadas, se ha propuesto otra estrategia terapéutica, consistente en la administración inicial de QT seguida del tratamiento quirúrgico del CCR y, según el caso, de las MH

296,297,331,341-346.

Con excepción de la serie publicada por Ruo et al en 2003<sup>347</sup>, en la que la cirugía urgente del tumor primario era necesario en un 30% de los casos, el riesgo de oclusión es bastante bajo (9-20%)<sup>343,346</sup>. En los mismo trabajos, se encuentran tasas de supervivencia similares en pacientes tratadas con QT previa y en los que recibieron un tratamiento quirúrgico como actitud inicial. En 2005, Benoist et al<sup>271</sup> publicó un estudio de casos-contróles, comparando los resultados de las dos estrategias: 27 pacientes con CCR asintomático y MHCCRS no resecables que reciben QT por adelantado sin resección del tumor primario inicialmente se compararon con 32 pacientes tratados inicialmente con resección del tumor primario. El grupo que se sometió inicialmente a tratamiento de QT tuvo un acceso más pronto a la misma (media retraso 15 días vs 44 días), una hospitalización más corta (media 11 días frente a 22 días), y una supervivencia similar (mediana 23 meses vs 22 meses). Una cirugía paliativa urgente fue necesaria en el 15% de los pacientes. En 2007 el grupo de Muratore et al<sup>341</sup> publicó una serie prospectiva de 35 pacientes con CCR estadio IV irresecable, que se trataron con QT (oxaliplatino) sin realizar tratamiento quirúrgico del tumor primario. La neoplasia se convirtió en resecable en 13 pacientes (37.1%) y únicamente un paciente (2.8%) requirió una intervención urgente por presentar una oclusión intestinal total. Posteriormente, estos resultados fueron confirmados por un trabajo de Poultides et al<sup>346</sup> en los que se documentan 233 pacientes tratados con QT (oxaliplatino y/o irinotecán). Una cirugía paliativa se requirió en el 7% de los pacientes y en el 20% fue posible realizar una resección completa. La eficacia de la QT tuvo, probablemente, un papel clave en la reducción de riesgo de oclusión.

Actualmente, como complementario al tratamiento de QT en estos pacientes y para evitar una posible laparotomía urgente derivada de una obstrucción intestinal, es de gran utilidad la utilización y

colocación de *stents* por endoscopia. En el trabajo de Karoui et al <sup>348</sup> se incluyen 68 pacientes con CCR en estadio IV no resecable. 37 pacientes recibieron QT y 19 necesitaron la colocación de *stents* por oclusión intestinal. La mediana de supervivencia fue de 6.4 meses, siendo de 15.4 meses en aquellos pacientes en los que se consiguió colocar un *stent* y así continuar con el tratamiento con QT. Este trabajo además, pone de manifiesto la necesidad de un enfoque multidisciplinario de este tipo de paciente, con el objetivo de optimizar la estrategia terapéutica y mejorar los resultados.

Como conclusiones de este apartado, podemos decir que la cirugía radical es el *gold standard* en el tratamiento de las MHCCRS, proporcionando una mayor supervivencia y la curación en algunos casos. La resección simultánea del CCR y las lesiones hepáticas se puede realizar de forma segura en caso de ser necesarias resecciones hepáticas menores. Los resultados son similares a los obtenidos con los obtenidos retrasando la cirugía hepática, incluso mejores en ciertos estudios. En caso de requerir hepatectomías mayores, la cirugía simultánea del CCR y las MH es controvertido. La QT neoadyuvante ayuda a seleccionar mejor a los candidatos para la cirugía y los pacientes seleccionados pueden beneficiarse de esta QT neoadyuvante, planificándose con el tumor sin ser resecado, retrasando la cirugía simultánea del CCR y las MH al final del tratamiento quimioterápico. En el caso de los pacientes con MHCCRS no resecables, la QT es el tratamiento de elección. Si los pacientes son asintomáticos, el tratamiento con QT debe comenzarse lo más pronto posible sin realizar la resección del tumor primario, ya que el riesgo de oclusión es baja, especialmente con los modernos regímenes quimioterápicos. En los casos en los que el tumor primario es sintomático, el tratamiento con QT debe ser posterior al control de síntomas. La utilización de *stents* metálicos endoscópicos es una alternativa eficaz a la cirugía ante

síntoma oclusivos.

Es evidente que un abordaje multidisciplinario es obligatorio en los pacientes que presentan un CCR y MH sincrónicas, con el fin de poder definir la mejor estrategia terapéutica, debiéndose adaptar a cada paciente de forma individual.

### **1.2.7.3. ABORDAJE DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA HEPÁTICA AVANZADA.**

#### **1.2.7.3.1. Técnicas para aumentar las posibilidades de reseccabilidad de las MHCCR.**

Cuando se prevé que el volumen hepático residual no va a ser suficiente tras la resección de las MHCCR, existen diferentes opciones para intentar mejorar este volumen hepático residual y así poder ampliar la posibilidad de resección quirúrgica. Estas opciones son las siguientes.

##### **1.2.7.3.1.1. Quimioterapia sistémica.**

Para los pacientes con enfermedad no reseccable, la QT sistémica quimioterapia sigue siendo el tratamiento estándar de primera línea. Para los pacientes con MHCCR inicialmente irreseccable, la QT sistémica puede ofrecer la posibilidad de reducir la carga tumoral hasta el punto donde la resección quirúrgica puede ser posible <sup>349</sup>. En los pacientes con enfermedad en los que inicialmente se considere anatómicamente no reseccable, la QT neoadyuvante va a permitir la resección completa de 12.5-32.5% de pacientes <sup>295,350</sup>. Estos regímenes de QT incluyen FOLFOX (ácido folínico/leucovorina, fluorouracilo y oxaliplatino) y FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo e irinotecán) de forma más habitual y, más recientemente, el uso de las terapias los anticuerpos monoclonales

bevacizumab o cetuximab en combinación con QT estándar para aumentar las tasas de respuesta <sup>351</sup>.

La esteatosis y la esteatohepatitis se han asociado con el uso de fluorouracilo y el irinotecán. Igualmente, la dilatación sinusoidal y la congestión se puede ver con el uso prolongado de oxaliplatino. Tanto la esteatohepatitis como la lesión sinusoidal, pero no la esteatosis, se han asociado con un aumento de morbilidad perioperatoria de la cirugía de resección hepática <sup>106,264,351-354</sup>. La esteatohepatitis se ha asociado con una mayor mortalidad <sup>352</sup>. El aumento de la morbilidad parece estar relacionada con la duración de la terapia de la QT, aumentando el riesgo de esta morbilidad con más de seis ciclos <sup>351,353</sup>. Scoggins et al <sup>354</sup> no encontró diferencias en la morbilidad o mortalidad con QT neoadyuvante con una mediana de duración de la QT de 4,2 meses. La esteatohepatitis también se observa con mayor frecuencia en los pacientes obesos con QT neoadyuvante. La utilización de bevacizumab no parece estar en relación con el aumento de la tasa de complicaciones cuando se añade a los regímenes de QT estándar, pero es verdad que los estudios retiran este fármaco durante un promedio de 6-8 semanas antes de la cirugía de resección de la MHCCR <sup>355,356</sup>. Hay algunos datos aportados por algún estudio en los que se muestra que bevacizumab puede ser protector, cuando se combina con oxaliplatino, contra el desarrollo de lesiones sinusoidales <sup>106</sup>. No hay estudios publicados hasta la fecha sobre el efecto directo sobre la lesión hepática inducida por la quimioterapia de los anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico cetuximab y panitumumab <sup>90,106</sup>.

Debido a que aproximadamente 2/3 de los pacientes tienen una recurrencia después de la resección de las MHCCR, la QT sistémica preoperatoria se ha examinado también en las MHCCR resecables. El ensayo multicéntrico EORTC aglutina 40.983 pacientes con MHCCR resecables aleatorizados en dos grupos. Un grupo, que recibió seis ciclos

de QT neoadyuvante con FOLFOX y cirugía posterior y otro grupo en el que no se administró la QT neoadyuvante, encontrándose mejoras de 3 años de supervivencia libre de progresión para el grupo que recibió la QT neoadyuvante <sup>264</sup>. El estudio no fue diseñado para evaluar de forma adecuada el beneficio en la supervivencia global, pero un estudio de seguimiento no mostró diferencias en la supervivencia global entre los dos grupos <sup>358</sup>. Estudios retrospectivos muestran resultados variables en base a factores pronósticos. Zhu et al <sup>359</sup> encontró que los pacientes con más de dos factores de mal pronóstico tuvieron una supervivencia mayor con programa de QT neoadyuvante. Malik et al <sup>359</sup>, examinado más de 600 pacientes de forma retrospectiva, no encontraron diferencias en la supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global entre neoadyuvante o cirugía inicial. Reddy et al <sup>305</sup> en un estudio multicéntrico retrospectivo, examinó pacientes con MHCCR sincrónicas resecables. Encontraron que la QT adyuvante y no la neoadyuvante aumentó la supervivencia global.

La variabilidad en estos hallazgos ha llevado a cambios en los consensos de expertos, modificando el criterio de que la resección de las MHCCR debe realizarse lo más pronto como sea posible al criterio de que la terapia neoadyuvante deberá considerarse cuidadosamente en la mayoría de los pacientes y que, con independencia de la resecabilidad inicial de las MHCCR, deben recibir quimioterapia inicialmente <sup>39,222</sup>.

#### **1.2.7.3.1.2. Embolización venosa portal (EVP).**

La embolización venosa portal (EVP) se utiliza en el manejo preoperatorio de los pacientes con un remanente hepático futuro marginal con un volumen pequeño, para aumentar la seguridad de la resección en estos pacientes. Este procedimiento fue utilizado

inicialmente en la práctica clínica para pacientes con colangiocarcinoma hiliar. Se realiza la oclusión de una rama portal, lo que conlleva a la atrofia del parénquima hepático ipsilateral y la hipertrofia del contralateral. Una segunda ventaja de la técnica radica en la reducción de la presión portal que ocurre tras la resección hepática, de mayor importancia en los pacientes que presentan una cirrosis avanzada o en los que se realiza una cirugía simultánea CCR/MHCCR con anastomosis intestinal. La respuesta fisiológica se conoce como el complejo atrofia-hipertrofia y está, probablemente, relacionado con aumento del flujo dentro de la vena porta en la región hepática no embolizada <sup>360,361</sup>. La EVP puede realizarse por radiología intervencionista control ecográfico y con sedación del paciente <sup>362,363</sup>. La resección se produce normalmente 3-6 semanas después de la embolización. Este período de tiempo se basa en estudios que muestran que se necesitan, al menos 3 semanas, para conseguir la hipertrofia hepática necesaria <sup>363</sup>. La hipertrofia del futuro remanente hepático reduce el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria y permite hepatectomías extendidas, potencialmente curativas, en un grupo de pacientes, que de otro modo, no serían candidatos a una cirugía de resección de MHCCR limitados por el remanente hepático que quedaría tras la resección. La embolización portal permite un aumento del 7-27% del futuro remanente hepático <sup>362-364</sup>. La embolización portal es segura, con tasas de complicaciones inferior al 10% en la mayoría de series <sup>363-365</sup>. La embolización portal proporciona aumentos del 60% en las tasas de resección y una resección R0 en más del 70% de los pacientes resecados <sup>356,363-365</sup>. La fase de cirugía de resección tras la realización de la embolización portal puede llevarse a cabo de manera segura con una morbilidad del 19-55% y una mortalidad perioperatoria del 1-7% <sup>362,365-368</sup>. Existe el planteamiento del riesgo que puede existir del crecimiento tumoral durante el tiempo transcurrido entre la embolización portal y la resección de las MHCCR, tanto en el lóbulo



hepático embolizado como en el no. La hipótesis sostiene que al aumentar el flujo sanguíneo portal y arterial, hay un aumento de los factores de crecimiento locales, dando lugar al crecimiento del tumor<sup>369,370</sup>. Varios estudios han demostrado este hecho en el caso de las MHCCR<sup>369-371</sup>. La adición de la QT en el período de tiempo comprendido entre la embolización portal y la cirugía de resección ha demostrado tener éxito en el proceso de progresión de la enfermedad y mejora la supervivencia a largo plazo los paciente sometidos a una embolización portal<sup>371</sup>. Recientemente, el uso de Bevacizumab ha sido estudiado para ver su potencial impacto en el crecimiento del tumor después de la embolización portal, reportándose una disminución en la tasa de crecimiento del tumor pero sin alcanzar una significación estadística<sup>370</sup>. Por otro lado, en un primer momento se pensó que la QT neoadyuvante podía ser un impedimento para conseguir la hipertrofia del hígado. Sin embargo, en estudios se ha demostrado que esta suposición es falsa, viéndose que la QT no tiene efectos negativos sobre la hipertrofia hepática<sup>372</sup>.

Las contraindicaciones para realizar una embolización portal son, en gran parte, relativas e incluyen la invasión tumoral de la vena porta, aunque presumiblemente el flujo ya ha sido desviado, la trombosis portal, la hipertensión portal severa, la coagulopatía no corregible, la insuficiencia renal, y la dilatación biliar no susceptible de drenaje en el futuro remanente hepático<sup>39,219</sup>.

Las pruebas de imagen se deben realizar 3-6 semanas después de la embolización portal, con el fin de evaluar la hipertrofia, evaluando nuevamente el futuro remanente hepático, y determinar si la resección curativa de las MHCCR es posible.

#### **1.2.7.3.1.3. Hepatectomía en dos tiempos (two-stage hepatectomy).**

La hepatectomía en dos tiempos o *two-stage hepatectomy*

puede lograr una resección completa de la enfermedad metastásica que inicialmente no era resecable, dando como resultado una mejor supervivencia que los pacientes tratados quimioterapia únicamente <sup>373</sup>. Este enfoque comienza, generalmente, con 4-6 ciclos de quimioterapia sistémica, tras los cuales se repiten las pruebas de imagen y, los pacientes que han presentado una respuesta al tratamiento quimioterápico o una estabilización de la enfermedad, se someten a la resección de las MHCCR. La resección de la primera etapa, por lo general, implica la resección de todas las metástasis del futuro remanente hepático, en forma de resecciones menores, evitando la disección hiliar y la movilización del hígado contralateral <sup>374</sup>. A menudo, es necesario la embolización portal en este momento, para aumentar el remanente hepático antes de la resección de la segunda etapa. La resección de toda la enfermedad en el futuro remanente hepático antes de la embolización portal también evita el aumento del crecimiento del tumor que se ha observado después de la embolización portal <sup>370</sup>. Después de 4-6 semanas, con o sin quimioterapia, se repiten las pruebas de imagen para evaluar la regeneración del hígado y plantear la segunda etapa de la resección de las MHCCR <sup>349</sup>. La morbilidad del primer procedimiento de resección es muy bajo, 11-17%, con una mortalidad insignificante <sup>373,375,376</sup>. Es importante, minimizar la morbilidad después de esta primera etapa para asegurar la realización de la segunda resección, porque no hay beneficio en la supervivencia con sólo realizar la primera resección hepática <sup>373</sup>. La segunda etapa de resección se completa en el 76-87% de los pacientes que se someten a la primera etapa <sup>373,375,376</sup>. La tasa de resección R0 para el segundo procedimiento quirúrgico es del 58-79% <sup>373-376</sup>. El rango de supervivencia a los 3 años para los pacientes que han sido sometidos a las dos etapas de resección quirúrgica es del 50-84% <sup>373,375-376</sup>. Esta supervivencia es un reflejo, tanto de la selección de la biología favorable y de una resección completa de la enfermedad metastásica <sup>373</sup>.

**1.2.7.3.1.4. Ligadura portal y transección parenquimatosa. Associated Liver Partition with Portal vein ligation Staged hepatectomy (ALPPS).**

Como ya se ha explicado anteriormente, en las resecciones extensas o en las resecciones hepáticas en 2 tiempos, cuando queda un volumen funcional residual insuficiente, se realiza embolización portal percutánea <sup>235,379</sup> o una ligadura portal intraoperatoria <sup>377-379</sup>.

Ambos procedimientos tienen algunos problemas relacionados con la oclusión portal: retraso (entre 3 a 8 semanas) o ausencia de hipertrofia <sup>235,375</sup>, debido a la formación de circulación colateral intrahepática (con riesgo de insuficiencia hepática posthepatectomía <sup>380-381</sup> tras la resección hepática mayor) y progresión tumoral <sup>369,382</sup>, que podrían hacer inoperables a estos pacientes.

El procedimiento de ALPPS es una alternativa a los procedimientos de oclusión portal para aumentar el futuro remanente hepático. En el congreso mundial de la *International Hepato-Pancreato-Biliary Association* (IHPBA) de 2011, el grupo alemán Mainz, liderado por Baumgart, comunicó los resultados obtenidos de un nuevo método de hipertrofia hepática, previa a la realización de una triseccionectomía derecha en tres pacientes. Obtuvo, tras una semana, un aumento del volumen hepático residual del 40%, 75% y del 80%. La técnica consistía en la identificación y sección de la rama portal derecha, junto a la disección, sin sección, de la vía biliar derecha, arteria hepática derecha y vena suprahepática del mismo lado, junto a la transección hepática en el primer tiempo quirúrgico, incluyendo los segmentos I-IV, V, VI, VII y VIII. No se describen complicaciones significativas, incluida la posible insuficiencia hepática en el postoperatorio. Ambos tiempos quirúrgicos fueron realizados durante un único ingreso hospitalario <sup>383</sup>.

Otros autores <sup>384,385</sup> reproducen los mismos resultados seccionando en la línea de Cantlie, usando la misma técnica. Tras la publicación anteriormente indicada, la técnica fue descrita en 2012 por

Schnitzbauer et al <sup>386</sup>, siendo por tanto, un procedimiento novedoso, encontrándonos en su etapa de desarrollo y obteniéndose resultados iniciales prometedores <sup>387</sup>. Recientemente, Robles et al <sup>388,389</sup> describen una variante de la técnica para la hepatectomía derecha extendida, consistente en el torniquete en la cisura umbilical y oclusión portal derecha (ALTPS).

La introducción de ALPPS ha supuesto un gran avance porque consigue una hipertrofia muy rápida, pasando de las 3 semanas en la oclusión portar estándar a los 10 días con ALPPS <sup>352,362,364,369,386,387,390-393</sup>, y podría evitar los problemas de las técnicas de oclusión clásicas que son la hipertrofia insuficiente y la progresión tumoral. El aumento del futuro remanente hepático con ALPPS oscila entre el 63 y el 87% <sup>362,386,390-393</sup>. La razón parece que este procedimiento funcione mucho más eficiente que oclusión portal estándar se debe a que en el ALPPS se permite una total desvascularización de segmento IV y se evita la formación de colaterales entre los lóbulos laterales izquierdo y derecho <sup>386</sup>.

Sin embargo, esta técnica no se ha aceptado universalmente debido a que la primera cirugía es muy agresiva y tiene una elevada morbimortalidad (12-27%) <sup>386,390-392-394</sup> y, para algunos autores, tiene un elevado riesgo de insuficiencia hepática posthepatectomía <sup>386,391,392-394</sup>.

En los pacientes que tienen hipertrofia insuficiente después EVP, ALPPS se puede evaluar como una opción para convertir el paciente a resecable. Los pacientes que tras la EVP presentaron una hipertrofia insuficiente y que se siguieron de una transección hepática mostraron un rápido crecimiento dentro de los 3 días siguientes, con un aumento medio del volumen de 63% <sup>390</sup>.

En la actualidad, el grupo de Murcia de Marín y colaboradores, <sup>395</sup> ha publicado una variante del ALPPS, que denominan ALTPS. Han practicado esta variante en 22 pacientes, en los que se colocó un torniquete a nivel de la línea de transección hepática, a nivel del ligamento umbilical, si se planificó una triseccionectomía derecha por

etapas, y en la línea de Cantlie si se realizaba una hepatectomía derecha por etapas, junto con una ligadura y sección de la vena porta derecha. Los resultados muestran una hipertrofia adecuada tras los 7 días del procedimiento, siendo menos agresivo que ALPPS.

#### **1.2.7.3.2. Tratamiento no resectivo. Tratamientos de destrucción local.**

La resección quirúrgica radical es la única modalidad de tratamiento potencialmente curativo para los pacientes con MHCCR, obteniéndose supervivencias importantes a largo plazo, incluso a 25 años <sup>23,396</sup>. El problema es que hasta en 2/3 de los pacientes con enfermedad metastásica de un CCR limitada al hígado, esta no es subsidiaria de ser resecada, principalmente por la localización de las MH, la distribución, el número y la comorbilidad que puede presentar el paciente y que aumenta la morbimortalidad de la intervención quirúrgica <sup>46,207,242,397,398</sup>.

Para aquellas situaciones donde no es posible la resección quirúrgica de todas las MHCCR, existen otras alternativas, que incluyen los métodos de destrucción local (por frío, por calor, alcoholización, RF, por embolización TACE, SIRT, por infusión arterial directa de la QT, etc.), quedando reservado para volúmenes metastásicos de mayor tamaño, la QT sistémica.

Las indicaciones actuales de los tratamientos de destrucción local, tras haber sido el paciente estudiado y valorado por un comité multidisciplinario y descartada la resección quirúrgica, son los siguientes: <sup>90,91,399</sup>

- Metástasis de pequeño tamaño, que por su localización precisarían de una gran resección hepática que no es tolerada por el paciente.
- Metástasis bilaterales irresecables (límite aconsejado 8 lesiones).

- Recidiva tras la resección, no extirpable.

Junto a estas tres indicaciones, dependientes de la enfermedad como tal, podemos incluir otra indicación que va a depender del enfermo, incluyéndose a aquellos pacientes que por su comorbilidad no puedan ser sometidos a una anestesia general o en aquellas situaciones en las que existen factores de riesgo asociados que puedan contraindicar una resección.

Las ventajas de las terapias de ablación radican en la capacidad de ahorrar parénquima hepático; utilización de modalidades percutáneas y laparoscópicas; no limita las opciones terapéuticas futuras y las tasas de morbilidad bajas <sup>349</sup>. Las técnicas ablativas generan y mantienen un cambio de temperatura suficiente para causar daño térmico irreversible al tumor y un margen de tejido normal del hígado en un proceso llamado necrosis coagulativa <sup>400</sup>. La RF es la terapia de ablación más comúnmente usada para tratar MH <sup>400,401</sup>.

Los métodos de destrucción local también se pueden utilizar en asociación con la cirugía, restringiendo el uso de estas técnicas para aquellas lesiones metastásicas para las que no ha sido posible realizar una resección quirúrgica, aumentando, por tanto el número de lesiones a tratar <sup>90,399</sup>.

#### **1.2.7.3.2.1. Radiofrecuencia.**

La RF es el tratamiento de destrucción local más utilizado para las MHCCR, siendo su uso relativamente sencillo y efectivo como tratamiento complementario. Se trata de un tratamiento relativamente antiguo, pero que ha vuelto a ser utilizado en las últimas décadas por la mejora en el diseño de los dispositivos de aplicación de la RF. Es un tratamiento antiguo que ha sido rehabilitado gracias al diseño de nuevos dispositivos, como el electrodo de LeVeen, en forma de paraguas invertido o de los nuevos terminales refrigerados. La RF tiene

menos complicaciones que otros métodos de destrucción local como puede ser la crioterapia y los instrumentos de aplicación son más fáciles de manipular y de un menor calibre <sup>402</sup>.

Durante la RF, un electrodo se coloca en el interior de la lesión tumoral bajo control radiológico, consiguiéndose destruir el tejido tumoral y un margen de parénquima circundante normal de seguridad. El mecanismo de acción de la RF de corriente alterna es la coagulación desnaturalización de las proteínas. A 60° Celsius hay muerte celular inmediata, y las zonas de ablación se crean por encima de este umbral <sup>349</sup>.

La RF se puede aplicar por vía percutánea, laparoscópica, o durante la laparotomía, siendo más eficaz para lesiones más pequeñas (<3 cm.) que son susceptibles de cobertura por una sola sonda <sup>403-405</sup>. Para las lesiones más grandes es necesario aplicar múltiples aplicaciones superpuestas de la sonda de RF para lograr la ablación adecuada, aumentando la dificultad de la técnica y conseguir unos resultados óptimos. La aplicación por vía laparotómica o laparoscópica de la sonda de RF es mejor que la vía percutánea, ofreciendo la ventaja adicional de la exploración visual, y manual en el caso de la laparotomía, y la utilización de la ecografía intraoperatoria del hígado, que puede demostrar la presencia de lesiones peritoneales y enfermedad hepática no diagnosticadas por la pruebas de imagen preoperatorias <sup>400,406</sup>.

La RF tiene algunas limitaciones para su uso en el hígado. Así, la colocación en lesiones en proximidad de los vasos principales corre el riesgo de una la ablación inadecuada secundaria al flujo de estos, que impide una aplicación correcta de la energía térmica. Este efecto "disipador de calor" puede ser superado mediante maniobras de oclusión vascular temporal, como es la maniobra de Pringle <sup>407</sup>. Igualmente, la RF no debe realizarse junto a las principales estructuras de la vía biliar, en particular en la zona situada a 1-2 cm del hilio

hepático, debido al riesgo de lesión de la vía biliar y la creación de estenosis biliares o fístulas posteriores <sup>408</sup>.

Sin embargo, la recurrencia local es universalmente más alta para estudios RF y esto se asocia con una disminución de la supervivencia. Estos datos apoyan el uso continuado de resección como el "estándar de oro" para las MHCCR resecables. Algunos autores han sugerido que para disminuir la tasa de recurrencia local, se podría realizar la aplicación repetida de RF a través de una técnica mínimamente invasiva, siempre en pacientes seleccionados <sup>409</sup>. El papel final para la RF será definido mediante el reconocimiento de que la RF y la resección hepática tienen diferentes puntos fuertes y debilidades inherentes, con diferentes indicaciones que podrían destacar las ventajas de cada técnica <sup>407</sup>, pudiendo ser la RF de gran beneficio en la extensión del grupo de pacientes que pueden ser resecados. Como ejemplo, el ensayo EORTC 40004, que analiza 52 pacientes con MHCCR no resecable tratados con una combinación de la RF y de resección, logró un supervivencia global del 43% a 5 años <sup>410</sup>.

#### **1.2.7.3.2.2. Crioterapia o crioablación.**

La crioterapia o crioablación implica la destrucción de la lesión tumoral mediante congelación, tras la introducción de un terminal que aplica nitrógeno o gas argón líquido a baja temperatura, guiado por ecografía de forma más habitual <sup>411</sup>. La formación de cristales de hielo durante la congelación rápida provoca la destrucción de la estructura celular y, por tanto, destruye las células tumorales.

Esta técnica se ha utilizado para ampliar el margen de resección en una situación límite para la cirugía <sup>42,402</sup> y, también, como método aislado tal y como planteó en un estudio reciente de Xu et al <sup>412</sup> sobre 326 pacientes con MHCCR irresecables, obteniendo una supervivencia global de 29 meses tras un seguimiento de 36 meses. La recurrencia en



la zona de aplicación fue de 6.4%, siendo el índice de recurrencia global del 47.2%.

La crioablación ha caído en desuso debido a una mayor tasa de complicaciones y de recurrencias que las obtenidas con la RF <sup>413</sup>, porque la tecnología necesaria es cara y su aplicación requiere mucho tiempo quirúrgico <sup>41,138,402</sup>. Las complicaciones más importantes son la hipotermia, la coagulopatía, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal, la fístula biliar por fractura hepática, el infarto de miocardio (causa más frecuente de muerte), etc <sup>400,411</sup>.

#### **1.2.7.3.2.3. Ablación mediante microondas.**

La ablación mediante microondas se ha introducido como un método rápido para aplicar temperaturas elevadas a una zona hepática grande, mediante la aplicación de un electrodo en el tumor bajo control ecografía o de TC. El electrodo de microondas genera y transmite energía de microondas, provocando la necrosis coagulativa y la muerte celular secundaria. Esta técnica induce la oscilación rápida en las moléculas de agua, que conduce a la necrosis coagulativa de las células del tumor, por lo que sus efectos son menos dependiente de las variaciones de tejido <sup>409,414</sup>. Esto tiene algunas ventajas sobre la RF y podría permitir aplicaciones más seguras, proporcionando tasas de recurrencia y complicaciones locales menores <sup>409</sup>. La longitud de onda más corta de las microondas permite un calentamiento más rápido y una menos pérdida de energía a través de las diferentes densidades de los tejidos. Esto mejora, teóricamente, las dos deficiencias de la RF (pérdida de eficacia en lesiones próximas a las estructuras vasculares del hígado y el efecto parcial que puede tener en lesiones metastásicas de gran tamaño). Estos beneficios de la ablación mediante microondas se han puesto de manifiesto en modelos animales <sup>415-417</sup>.

La ablación mediante microondas ofrece un potencial beneficio

en aquellos pacientes con lesiones  $< 3$  cm <sup>415</sup>. Sin embargo, en un estudio multicéntrico reciente, y a pesar de una baja tasa de recurrencia local (6%), el mayor impacto sobre la supervivencia libre de enfermedad fue en lesiones  $\geq 3$  cm comparando los resultados con los estudios de RF <sup>418</sup>.

Podríamos concluir indicando que, en este momento, la utilización de la ablación mediante microondas no ha sido aún suficientemente estudiada, como sí ocurre con la ablación mediante RF y los beneficios clínicos teóricos no han sido claramente determinados, necesitando de nuevos estudios.

#### **1.2.7.4. ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA.**

##### **1.2.7.4.1. Metástasis peritoneales.**

La aparición de metástasis peritoneales o carcinomatosis peritoneal (CP) en el CCR se produce por invasión tumoral directa a través de la pared completa del intestino grueso, por la rotura de un tumor no invasivo o por diseminación en el interior de la cavidad peritoneal secundariamente a procedimientos realizados durante el acto quirúrgico de resección tumoral. Se considera que un total de 13-25% de pacientes con CCR van a desarrollar una CP tanto en el momento del diagnóstico del tumor primario o de forma metacrónica <sup>419</sup>.

Hasta hace pocos años, de forma tradicional, la CP fue considerada una contraindicación para la cirugía, pero la CP localizada ya no es vista como una diseminación sistémica de la enfermedad tumoral, sino más bien como una extensión regional de la misma <sup>419-420</sup>. Según los datos publicados por Jayne et al <sup>421</sup> la CP se presentaba en el 65% de los pacientes con CCR. Este hallazgo ha proporcionado los fundamentos para el tratamiento localizado de la CP mediante

resección y mediante el uso de quimioterapia intraperitoneal.

En el año 2010, un grupo multicéntrico francés <sup>423</sup> publicó la mayor serie de cirugía de reducción tumoral y QT intraperitoneal en pacientes con CP. Se incluyeron 523 pacientes con CP procedentes de 23 centros, entre ellos 77 pacientes con MHCCR. La mortalidad global y las tasas de morbilidad graves fueron del 3% y 31%, respectivamente. Tras una mediana de seguimiento de 45 meses, las tasas de supervivencia global a los 5 años fueron del 27 y 10%. El estudio indica que la extensión de la CP y la presencia de afectación ganglionar metastásica fueron factores pronósticos negativos significativos, mientras que la presencia de MH no lo era. En los 416 pacientes en los que se consiguió una extirpación completa de la enfermedad (R0), la presencia de MH sí fue un factor negativo en la supervivencia, considerándose, por tanto, un factor de mal pronóstico, al igual que ocurría con la CP extensa y la presencia de afectación linfática metastásica. Los autores del trabajo concluyeron que la presencia de MH junto a una CP extensa debería ser considerada una contraindicación para el tratamiento quirúrgico.

Otros autores no están de acuerdo con la contraindicación de cirugía en el caso de existencia de enfermedad extrahepática <sup>423</sup>. Chua et al <sup>424</sup> han demostrado que las MH observadas sincrónicamente con CP no se pueden considerar como una contraindicación absoluta para la cirugía citorreductora asociada a la QT intraperitoneal. El estudio comparativo de Chua et al demuestra que no existen diferencias significativas en la supervivencia en el tratamiento de los pacientes con una CP de un CCR y MH en comparación con los pacientes que presentan solamente CP aislada, llegando a una supervivencia global a los 3 años del 60%. El número de MH parece ser el único factor pronóstico real.

#### 1.2.7.4.2. Metástasis pulmonares.

Junto al hígado, el pulmón es el órgano más común de metástasis a distancia <sup>419,425</sup>. Actualmente, está bien definido el papel del tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares de CCR (MPCCR), existiendo suficiente nivel de evidencia, apoyado en estudios retrospectivos, demostrando que la resección de las MPCCR puede realizarse con seguridad, presentando una baja mortalidad del 0-2.5% y unos buenos resultados en relación a la supervivencia en determinados y seleccionados pacientes <sup>419</sup>.

Las tasas de supervivencia general a 5 años reportados oscilan entre el 24% y el 64% <sup>426</sup>. Desafortunadamente, la mayoría de los estudios consideran la resección pulmonar aislada y pocos estudios combinan el análisis de la resección combinada de MHCCR y MPCCR <sup>419</sup>. Miller et al <sup>428</sup> publicaron una serie de 131 pacientes con CCR que se sometieron a la resección de las MHCCR y MPCCR durante un período de 20 años. El sitio de la primera metástasis fue el hígado en 85 pacientes (65%), el pulmón en 14 (11%), y en hígado y pulmón simultáneamente en 32 pacientes (24%). Según estos datos, el hígado estaba implicado en el primer episodio metastásico en el 89% de los pacientes. Los autores comunicaron tasas de supervivencia a los 5 años del 49% después de la resección de la primera metástasis (MHCCR o MPCCR), 48% después de la resección de MHCCR, y el 31% después de la resección de ambos sitios. Estos resultados deben ser interpretados en el contexto de un alto sesgo de selección, según lo confirmado por los datos anatomopatológicos, que muestra que la mediana del número de MHCCR y MPCCR fue de 2 y 1, respectivamente, y los pacientes no fueron evaluados por un comité multidisciplinar que determinara la opción más apropiada en cada paciente, dejando la decisión en manos solamente del cirujano. A excepción de un estudio francés <sup>428</sup> en el que se publican 43 pacientes con una tasa de supervivencia a los 5

años del 11%, el resto de las demás publicaciones han confirmado los buenos resultados a largo plazo obtenidos después de la resección de MHCCR Y MPCCR (30% -74%)<sup>429,430</sup>.

Muchos estudios han tratado de identificar los factores pronósticos a fin de seleccionar buenos candidatos para la cirugía. La presentación sincrónica de MHCCR y MPCCR ha sido considerado como un factor negativo para la supervivencia<sup>431,432</sup>, así como un intervalo libre de enfermedad corto entre la primera y segunda metastasectomía (hígado o el pulmón)<sup>427</sup>.

En la actualidad, no hay directrices claras disponibles para la selección de pacientes. La secuencia de la resección en pacientes que se presentan con MHCCR y MPCCR simultáneas deben ser individualizada. Aunque la resección simultánea es factible en pacientes seleccionados, en la mayoría de los casos es preferible que el paciente se recupere de una operación antes de proceder con la otra, especialmente en procedimientos técnicos complejos. La elección del procedimiento inicial, laparotomía o toracotomía, debe depender de que se considere una u otra de más riesgo de progresión de la enfermedad y poder volverse irreseccable<sup>419,42</sup>.

Recientemente, se ha publicado un trabajo por Cho et al<sup>433</sup>, realizado con 698 pacientes sometidos a resección quirúrgica de MPCCR. Los pacientes se dividieron en dos grupos, según el tumor primario se localizara en el colon o en el recto, no encontrándose diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la supervivencia global en relación al número, tamaño tumoral o la presencia o no de ganglios linfáticos afectados. La presencia de MPCCR fue más frecuente en el grupo con un tumor de recto y la supervivencia a 5 años varió dependiendo de la localización del tumor primario (colon vs recto). Así, entre los pacientes con un cáncer de colon, sobrevivieron el 67.2%, mientras que sólo sobrevivieron el 60.1% de

los que presentaron un cáncer de recto ( $p=0.004$ ). Esto podría ser útil a la hora de plantear el tratamiento o los protocolos de seguimiento.

#### **1.2.7.4.3. Metástasis ganglionares.**

Cuando se habla de enfermedad ganglionar como enfermedad metastásica extrahepática (EME) en pacientes con MHCCR debemos distinguir varios escenarios: enfermedad conocida preoperatoriamente o hallazgo intraoperatorio, localización periportal u otras localizaciones y enfermedad microscópica o macroscópica <sup>434</sup>. Según la localización ganglionar se puede distinguir:

##### **1. Ganglios del pedículo hepático o periportales.**

Los estudios sobre EME en los ganglios linfáticos del denominado pedículo hepático, en muchas ocasiones, carecen de una correcta definición anatómica. Estos ganglios corresponderían a los situados en los niveles 8, 9, 12, 13a y 17a de las clasificaciones japonesas <sup>435,436</sup>. Parece que las MHCCR localizadas en los segmentos 4 y 5 causan más metástasis ganglionares hiliares <sup>435,436</sup>.

Las metástasis ganglionares periportales en un cuadro de MHCCR se consideran metástasis ganglionares desde las MHCCR <sup>437</sup>. Clásicamente, la presencia de EME en estos ganglios era una contraindicación de resección de las MHCCR pero, en la actualidad, no todos los autores comparten esta opinión <sup>434,436,438,439</sup>.

La afectación ganglionar hilar macroscópica en los pacientes con MHCCR es del 5% <sup>436,438</sup>, y la microscópica es, aproximadamente, del 15%, aunque varía del 5,4 al 50%, probablemente en relación con la extensión de la linfadenectomía realizada por los distintos autores <sup>434,436,438,439</sup>. Las metástasis ganglionares suceden más frecuentemente cuando el CEA es mayor de 118 ng/ml, si existen mas de 3 MHCCR o el tumor afecta a más del 15% del hígado <sup>437,439</sup>.

Con estos datos, ciertos autores han aconsejado la

linfadenectomía rutinaria en cualquier hepatectomía por MHCCR, para obtener una mejor estadificación, pero esta recomendación no se ha popularizado <sup>435,436,438,440</sup>. También se ha propuesto un abordaje más selectivo, realizando la linfadenectomía solo si existe sospecha de afectación. Si no hay ningún dato preoperatorio (TC o PET) y no hay sospecha intraoperatoria mediante la palpación del hilio hepático, el porcentaje de metástasis ganglionares es del 0% <sup>434,441</sup>. Cuando hay afectación macroscópica de los ganglios y nos planteamos efectuar la resección de las MHCCR, debemos efectuar hepatectomía y linfadenectomía hilar <sup>438</sup>.

La presencia de EME en los ganglios portales, tanto micro como macroscópica, implica un peor pronóstico y una incidencia negativa en la supervivencia a 5 años, que desciende significativamente <sup>435,437,438</sup>. La supervivencia media a 3 años en estos pacientes es del 11,3% (0-43%) y a 5 años del 1,5% (0-27%) respectivamente <sup>437,438,435,442,443</sup>. De las 16 series publicadas de pacientes con MHCCR y afectación ganglionar portal, 13 no presentan supervivientes a los 5 años, y únicamente 3 series presentan tasas de supervivencia muy variables (18 a 42%) con una mediana de 28 meses, y una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 11%, con una mediana de 9 meses <sup>434,437,443</sup>. Estos datos son similares a los pacientes con MHCCR irresecables tratadas con QT <sup>438</sup>.

Bennett et al <sup>444</sup> realizaron un estudio sobre los ganglios hiliares periportales resecados. Existían 3 grupos: ganglios totalmente negativos, ganglios positivos en inmunohistoquímica y negativos en hematoxilina-eosina, y ganglios positivos en la hematoxilina-eosina. La supervivencia de los pacientes era 28, 17 y 12 meses, respectivamente, con una supervivencia a 3 años del 75, 76 y 25%. Este estudio parece indicar que la afectación ganglionar se puede dividir en varios niveles: no invasión, invasión inicial solo detectable por inmunohistoquímica y afectación microscópica, que se relaciona con una peor supervivencia.

Se ha relacionado la localización de los ganglios periportales,

comparando los situados en el ligamento hepatoduodenal y región retropancreática (área 1) vs los de la región arteria hepática y tronco celiaco (área 2) con la supervivencia <sup>438,445</sup>. Los pacientes con ganglios en el área 2 presentan una supervivencia al año del 0% frente al 38% a los 3 años de los pacientes con ganglios afectos localizados en el área 1 <sup>445</sup>. La recomendación con estos datos, es que los pacientes con ganglios positivos en área 2 (tronco celíaco) no deben ser intervenidos, ya que la supervivencia a los 5 años es del 0% <sup>440,443</sup>.

También se ha observado que los pacientes en los que la EME ganglionar se diagnostica preoperatoriamente presentan mayor supervivencia que en los que se diagnostica intraoperatoriamente (35% vs 10%) <sup>443</sup>. Este dato puede deberse a que los pacientes con EME ya conocida solo se operarán si la QT ha conseguido una estabilización o se ha producido respuesta a la misma, mientras que en los pacientes diagnosticados intraoperatoriamente no conocemos la respuesta de la QT. La edad (<40 años) también se ha relacionado con una mejor supervivencia <sup>443</sup>. En resumen, la presencia de ganglios linfáticos portales es un mal factor pronóstico (supervivencia a 5 años del 5-10%) pero no es una contraindicación absoluta para la cirugía de las MHCCR. Si no hay sospecha de afectación ganglionar macroscópica, la linfadenectomía portal no se debe realizar rutinariamente. La localización de los ganglios afectos es importante. De este modo, los pacientes con ganglios periportales en el área 1 obtienen una supervivencia muy superior a los que los tienen localizados en el tronco celíaco. En este grupo de pacientes, si se conoce la afectación ganglionar preoperatoriamente, probablemente no debería practicarse la resección de las MHCCR. Un tratamiento inicial con QT nos permite ver qué respuesta se obtiene, discriminando a pacientes en progresión o mala respuesta a la QT <sup>434</sup>. En la actualidad no existen estudios aleatorizados que avalen la cirugía de las MHCCR en presencia de afectación ganglionar periportal, si bien tampoco la linfadenectomía



incrementa la morbilidad.

## **2. Ganglios retroperitoneales/paraaórticos.**

El número de pacientes intervenidos con MHCCR y EME en los ganglios paraaórticos/retroperitoneales es muy escaso <sup>434,436</sup>. A diferencia de los pacientes con ganglios periportales, en estos pacientes no siempre puede obtenerse una linfadenectomía completa R0. La supervivencia media de los pacientes es de 16 meses, la supervivencia a 3 años del 22% y a 5 años del 0-7% <sup>4,434,442,443,446</sup>. Este es uno de los subgrupos de pacientes en lo que quizá debe mantenerse la contraindicación de resección hepática de MHCCR en presencia de EME por los malos resultados obtenidos.

### **1.2.7.4.4. Enfermedad extrahepática de otras localizaciones.**

#### **1.2.7.4.4.1. Recurrencia locorregional.**

Los tumores primarios localizados a nivel rectal se asocian a un mayor riesgo de presentar una recidiva locorregional que los tumores localizados en el colon, oscilando la tasa de recidiva local tras la cirugía rectal entre el 3% y el 30%. Ningún estudio ha abordado específicamente el tratamiento de las recurrencias locales asociadas a la resección de las MHCCR y, únicamente, un reducido número de casos (3-15%) se incluyen en la mayoría de los estudios que tratan la enfermedad extrahepática <sup>419,447-449</sup>. Por este motivo, como consecuencia del tamaño de la muestra, no es posible realizar un análisis preciso y riguroso de los resultados presentados en la literatura científica. Sin embargo, la recurrencia del tumor primario asociado a la presencia de MHCCR, cuando es posible realizar una resección radical, no representa una contraindicación para la resección de la enfermedad hepática, aunque su supervivencia es inferior que en los pacientes sin enfermedad extrahepática <sup>419,436</sup>.

**1.2.7.4.4.2. Metástasis suprarrenales.**

Las metástasis suprarrenal (MS) por CCR ocurren, generalmente, en una etapa muy avanzada de la enfermedad. Las MS solitarias son infrecuentes y escasos trabajos han comunicado la resección de las mismas y menos los que incluyen la presencia sincrónica de MS y MHCCR <sup>450</sup>. El trabajo de Hass et al <sup>450</sup> analiza este tema, comparando los resultados de los pacientes tratados por ambas metástasis, hepáticas y suprarrenales, con un diagnóstico preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio, con los de los pacientes tratados únicamente por MHCCR. Un total de 14 pacientes (1,8%) de un total de 796 habían asociado MS a las MHCCR. De estos 14 pacientes, 10 fueron sometidos a una resección, mientras que cuatro no fueron intervenidos por existir enfermedad no resecable. La supervivencia fue significativamente menor en el grupo de pacientes que asociaban MS (32% a los 5 años frente al 53% de los pacientes que presentaban sólo MHCCR). Para los 14 pacientes con MS, la mediana de supervivencia después del diagnóstico fue de 23 meses, y fue similar independientemente fueran tratados con adrenalectomía y QT o con adrenalectomía sola. Sin embargo, un paciente que se sometió a una resección de la MS sobrevivió más de 7 años, lo que pone de manifiesto que se trata de un tema sin una evidencia clara en la actualidad, siendo necesario continuar con los estudios sobre el mismo en el futuro.

**1.2.7.4.4.3. Metástasis cerebrales y óseas.**

Las metástasis de CCR a nivel óseo son muy poco frecuentes, afectando a menos del 10% de los pacientes con MHCCR <sup>419</sup>. La aparición de metástasis óseas suele ocurrir en los estadios más avanzados de la enfermedad y suelen estar precedidas por la aparición de enfermedad a nivel hepático y pulmonar y, con frecuencia, son indicativas de una fase final del enfermo afectado por un CCR. Por otro

lado, las metástasis cerebrales son aún menos frecuentes e igualmente indicativo de la enfermedad en su etapa terminal. Por estas razones, las metástasis óseas y cerebrales son, en la actualidad, contraindicación formal para el tratamiento quirúrgico de las MHCCR <sup>419</sup>.

Como resumen de todo el apartado tratado, se podría indicar que la presencia de EME reseccable no debe ser considerada una contraindicación absoluta para la resección de MHCCR, aunque los resultados obtenidos en este subgrupo de pacientes es inferior al conseguido en pacientes con MHCCR sin dicha EME. En un elevado porcentaje de pacientes, el diagnóstico de la EME se realiza intraoperatoriamente. El empleo de PET-TC puede disminuir esta situación, por lo que es recomendable su realización. En la intervención, debemos intentar efectuar una resección R0 de las MHCCR y de toda la EME. La supervivencia media obtenida es aceptable (10-28% a los 5 años) y la recidiva es muy elevada, por lo que la cirugía no puede ser considerada curativa. En las series publicadas no se ha conseguido clarificar los factores pronósticos en pacientes con MHCCR y EME. La resección R1-R2, la aparición sincrónica de la EME, la presencia de múltiples focos de EME o un diagnóstico incidental intraoperatorio parecen ser factores pronósticos negativos. No hay consenso sobre si la localización de la EME es un factor pronóstico, pero los pacientes con ésta, localizada en los ganglios del tronco celíaco o aorto-cava, presentan una supervivencia corta. El empleo de QT previamente a la cirugía es recomendable para operar enfermos estables o que responden a la QT y no en progresión.

#### **1.2.7.5. ENFERMEDAD HEPÁTICA RECIDIVANTE. REHEPATECTOMÍAS.**

Los avances en los últimos años en relación a la oncología médica y quirúrgica proporcionan un aumento importante en la supervivencia de los pacientes afectados de MHCCR y que han sido

sometidos a resección de las mismas. A pesar de estos avances, más del 50% de los pacientes con un CCR van a presentar MHCCR a lo largo de su vida <sup>256,443,451-453</sup> y un 60-70% de los pacientes intervenidos por estas MHCCR van a poder sufrir una recurrencia de las MH, que suele ocurrir con mayor frecuencia en los dos primeros años de la enfermedad <sup>3,13,256,443,451-453</sup>.

Un reciente documento analiza el patrón de recurrencia en 1.669 pacientes que se sometieron a cirugía hepática curativa de MHCCR en cuatro grandes centros hepatobiliares en EE.UU. (John Hopkins Escuela de Medicina de Baltimore, MD) y Europa (Hopitaux Universitaires de Geneve, Ginebra, Suiza; Ospedale San Raffaele, de Milán, Italia; Ospedale Mauriziano "Umberto I", Turín, Italia). De los 947 pacientes (57,7%) que desarrollaron una recurrencia de la enfermedad, ésta sólo fue hepática en 409 pacientes (43.2%), hepática y extrahepática en 199 (21%) y, solamente extrahepática, en 339 (35,8%) <sup>18</sup>. En global, 2/3 de las recurrencias fueron hepáticas, con una mediana de tiempo de recurrencia de 17 meses.

Aunque la recidiva hepática es un evento común después de la resección curativa de MHCCR, hasta la década de 1990 esta recidiva fue una indicación poco frecuente para la rehepatectomía, con pocos casos reportados por los grandes centros dedicados a la cirugía hepatobiliar. Sin embargo, ya era bien aceptado que la extirpación quirúrgica de una recidiva hepática localizada podría ser un tratamiento eficaz, con resultados a largo plazo que no difieren en gran medida de los asociados a la resección inicial <sup>454,455</sup>. De este modo, un 1/3 de los pacientes podrían beneficiarse, tras haber sido bien seleccionados y discutidos por un comité multidisciplinar, de una rehepatectomía, con una supervivencia a 5 años que es equivalente a la lograda con la primera hepatectomía, con tasas de morbilidad y tasas de resección R0 que también pueden equipararse <sup>9,451-460</sup>. Por lo anterior, se puede decir que para los pacientes que presentan una

recidiva hepática de su enfermedad, la única opción aceptada en la actualidad es la nueva resección R0, tanto de la enfermedad hepática como de la enfermedad extrahepática, por lo que la rehepatectomía debe siempre ofrecerse si es factible una cirugía completa y curativa, aún con las limitaciones que tiene las cirugías hepáticas sucesivas, técnicamente más complejas tanto por tratarse de un abdomen multioperado como por el estado del parénquima hepático tras la QT y los procesos de regeneración<sup>9,451-462</sup>.

A principios de los 90 se publicaron dos grandes series con re-resecciones hepáticas en MHCCR. De forma global, 300 pacientes recibieron 321 resecciones hepáticas con una supervivencia a 3 años del 33% al 45%<sup>464-465</sup>. En los años siguientes, el número de publicaciones sobre re-resección de MHCCR ha ido aumentando de forma progresiva, existiendo unos 100 trabajos publicado sobre este tema, siendo escasos los trabajos que incluyen pacientes con una tercera o cuarta rehepatectomía. Los trabajos más importantes sobre una segunda rehepatectomía en los últimos 10 años se recogen en la tabla 1.18.

**Tabla 1.18. Publicaciones de la segunda rehepatectomía por MHCCR.**

Autor	Año	n	Morbilidad (%)	Mortalidad (%)	Supervivencia 3 años (%)	Supervivencia 5 años (%)
Hamy et al. <sup>466</sup>	2005	16	37	0	57	28
Sugawara et al. <sup>467</sup>	2005	27	22	0	63	49
Ahmand et al. <sup>9</sup>	2006	19	21	0	44	26
Nishio et al. <sup>468</sup>	2006	54	19	6	53	46
Ishiguro et al. <sup>469</sup>	2006	111	14	0	74	41
Shaw et al. <sup>470</sup>	2006	66	18	0	68	44
Treska et al. <sup>471</sup>	2007	24		0	34	
Thelen et al. <sup>317</sup>	2007	94	24	3	55	38
Sa Cunha et al. <sup>458</sup>	2007	40	42.5	2.5	55	31
De Jong et al. <sup>460</sup>	2009	246	21	0.4	70	47
Brachet et al. <sup>459</sup>	2009	62	18	0	-	31
Andreou et al. <sup>453</sup>	2011	43	12	0	73	22
Adair et al. <sup>462</sup>	2012	195	20	1.5	44.5	29.4
Lee et al. <sup>463</sup>	2015	55	11	-	58.3	43.3

En relación a los resultados obtenidos en terceras o más rehepatectomías, los trabajos publicados al respecto son escasos y con pocos pacientes incluidos en los mismos. En los últimos 10 años, encontramos el trabajo de Jong et al <sup>460</sup> que, además de ofrecer los resultados obtenidos tras la segunda rehepatectomía, también ofrecen resultados de una tercera y cuarta rehepatectomía, incluyendo 46 y 9 casos respectivamente, con una mortalidad de 0% y una morbilidad del 23.7% y 16.7%. La supervivencia a 3 años fue del 19% tras la cuarta rehepatectomía, no indicándose tras la tercera rehepatectomía y la supervivencia a los 5 años fue del 24 y 9%. El trabajo de Branchet et al <sup>459</sup> también ofrece resultados tras una tercera rehepatectomía, incluyendo 15 pacientes, con una nula mortalidad y morbilidad del 26.7%, con unos resultados de supervivencia a los 5 años del 44%. Finalmente, el trabajo de Pessaux et al <sup>472</sup> incluye a 2 pacientes, con una mortalidad del 0% y una morbilidad del 50%, obteniendo una supervivencia a los 5 años del 36%.

Como conclusión, indicar que aproximadamente el 20% de los pacientes que desarrollan una recurrencia hepática después de una resección curativa de MHCCR se someterá a una nueva resección de la recidiva. A pesar de que las resecciones hepáticas sucesivas son técnicamente más exigentes, los trabajos de series publicados de centros hepatobiliares especializados han puesto de manifiesto tasas de morbimortalidad y tasas de resecciones similares a las obtenidas con la resección hepática inicial por MHCCR. Por tanto, el beneficio de supervivencia a largo plazo de las rehepatectomías está muy establecido, quedando fuera de cualquier duda, siempre que la resección hepática sea técnicamente factible y sea curativa al proporcionar una resección R0 <sup>451</sup>.

### **1.2.8. SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE MHCCR.**

Las tasas de recurrencia después de la resección hepática por MHCCR son altas. Casi dos tercios de los pacientes que se someten a cirugía de MHCCR primarias van a presentar progresión de la enfermedad durante el seguimiento. Por otra parte, hasta en el 90% de los pacientes que son seleccionados para la cirugía después de la reducción de las lesiones hepáticas con tratamiento QT neoadyuvante, se presenta una recurrencia poco tiempo después de llevar a cabo la resección. Las recurrencias son, frecuentemente extrahepáticas, ya sea aislada o asociada con enfermedad hepática. Varios estudios demostraron que la re-resección, cuando sea factible, es el tratamiento preferido para la recurrencia que se considere resecable quirúrgicamente y que el predictor independiente más importante en la mejora de la supervivencia libre de enfermedad es la resección quirúrgica de la recurrencia <sup>474-476</sup>. Consiguiendo una detección de forma precoz de la recurrencia y si se realiza una re-resección, pueden obtenerse buenos resultados, con cifras de supervivencia a los 5 años muy similares a las tasas de supervivencia que se obtienen tras la primera resección de MHCCR, siendo el factor pronóstico más importante para conseguir un aumento de la supervivencia en estos pacientes el que se pueda conseguir realizar una nueva resección hepática <sup>46,439,451-453,456,474,476-480</sup>. El seguimiento de estos pacientes es, por tanto, fundamental, ya que el índice de pacientes con recidiva hepática que pueden someterse a una nueva resección hepática es del 20-45% según las publicaciones al respecto <sup>46,439,451-453,456,474,476-480</sup>.

Por otro lado, la enfermedad extrahepática no debe ser considerada como una contraindicación absoluta a la resección porque, en los casos de enfermedad limitada a una sola zona, la cirugía



puede ser considerada como un tratamiento curativo <sup>4,5,16,301,422,439,481</sup>.

El nivel de evidencia actual (evidencia grado I) favorece los programas de vigilancia intensiva después de la resección de un cáncer colorrectal. Esta recomendación se basa en ensayos randomizados <sup>475,482</sup>, meta-análisis <sup>483</sup>, y una revisión sistemática Cochrane <sup>484</sup>, mostrando una supervivencia mayor en el grupo de pacientes seguidos de manera más estricta. El beneficio asociado con un programa de seguimiento de alta intensidad se explica por el diagnóstico precoz de las recurrencias tumorales, dando lugar a mayores tasas de cirugía secundaria con intención curativa, consiguiéndose resecciones R0. Sin embargo, existen otros metaanálisis <sup>485</sup>, que no encuentran evidencias en relación al aumento que pueden experimentar estos pacientes sometiéndose a un seguimiento estricto.

Sin existir estudios que avalen las guías de seguimiento, las sociedades científicas, como la Sociedad Americana de Oncología Clínica, han propuesto guías de práctica clínica para el seguimiento postoperatorio de estos pacientes <sup>486</sup>. Sin embargo, ni los estudios ni las directrices definidas están disponibles para definir el esquema de seguimiento óptimo después resección radical de las MHCCR pero, con el objetivo de detectar una recurrencia tumoral potencialmente susceptibles de resección secundaria, está justificado un programa de seguimiento estrecho. En lo que sí existe consenso es en que el seguimiento debe ser más estrecho en los 3 primeros años tras la hepatectomía, ya que es el período donde con mayor frecuencia aparecen las recaídas <sup>46,439,451-453,456,474,476-480</sup>.

La mayoría de los grupos internacionales <sup>5,22,23,41,487</sup> y nacionales <sup>4,34,36,142</sup> van a basar su actitud en el seguimiento de los pacientes con MHCCR en protocolos en los que se realiza un examen físico, determinaciones analíticas que incluyan el CEA y pruebas de imagen.

En la literatura científica podemos encontrar diferentes procedimientos y protocolos a seguir en el postoperatorio de estos

pacientes, que vuelve a poner de manifiesto la falta de acuerdo por los diferentes grupos de trabajo de un protocolo único de seguimiento de los pacientes intervenidos de MHCCR. Así, como ejemplos dentro de nuestro país, en el grupo de Figueras et al <sup>4,32,137,476</sup>, establecen un protocolo de seguimiento que consiste en la exploración física del paciente cada 6 meses en la consulta externa. Para los pacientes que no acuden a la cita prevista, se realiza un contacto telefónico con el paciente y con el oncólogo implicado. En cada una de las consultas, se realizan determinaciones de la función hepática, valores de CEA y CA 19.9 y una prueba de imagen consistente en una TC helicoidal abdominopélvica junto a una prueba radiológica del tórax. De manera anual o bianual se realiza exploración endoscópica del colon.

El grupo de López-Andujar et al <sup>34</sup> planteó un seguimiento que consistía en una exploración clínica cuatrimestral, acompañada esta exploración con analítica completa que incluye pruebas de función hepática y determinaciones de marcadores tumorales CEA y CA 19.9, así como pruebas de imagen, consistente en una TC abdominopélvica. Junto a esto, anualmente realizan una TC anual y una endoscopia baja cada 3 años.

## **CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## 2.1. JUSTIFICACIÓN.

El CCR supone un problema epidemiológico y de salud pública importante por el incremento progresivo de su frecuencia. Las MHCCR se desarrollan en el 50-70% de los pacientes con un CCR, siendo la causa de 2/3 de los fallecimientos por este tipo de tumor.

Actualmente, la cirugía es considerada el *gold standard* y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MH, si bien diferentes factores pronósticos pueden estar involucrados en la evolución de los enfermos, siendo necesarios estudios que permitan confirmarlos y poner de manifiesto otros, consiguiendo un mayor conocimiento de la posible evolución de los pacientes de forma individualizada y, de este modo, ofrecer las opciones terapéuticas más idóneas en cada uno de los casos.

Clásicamente, este tipo de intervenciones se han realizado en los hospitales de referencia de tercer nivel, pero el aumento progresivo de pacientes subsidiarios de cirugía de las MHCCR, genera la necesidad de crear más grupos de cirugía hepática con capacidad de responder a esta demanda social. En el Hospital Universitario San Cecilio de Granada, centro de segundo nivel, se viene realizando este tipo de cirugía desde finales de la década de los 90, por un mismo equipo quirúrgico especializado y entrenado a tal efecto. Ante la demanda y exigencia de los estándares de calidad establecidos por los grupos punteros en cirugía hepática, se hace necesario un estudio en profundidad que permita conocer los resultados obtenidos en este tipo de cirugía en nuestro centro hospitalario.

## 2.2. OBJETIVOS.

1. Determinar los factores pronósticos preoperatorios, dependientes del paciente, del tumor primario (cáncer colorrectal en nuestro caso) y de las metástasis hepáticas, que han podido influir en los resultados obtenidos tanto a corto como a largo plazo. Así, a corto plazo se analizaría la morbi-mortalidad en el postoperatorio y, a largo plazo, la supervivencia global y libre de enfermedad de los pacientes de nuestra serie.
2. Identificar los factores pronósticos que dependan de la intervención quirúrgica, resección hepática-ablación por radiofrecuencia, que puedan haber influido tanto en la morbi-mortalidad en el postoperatorio y en la supervivencia global y libre de enfermedad.
3. Determinar los factores pronósticos que dependen de la recidiva de la enfermedad o de la enfermedad de localización extrahepática y su influencia en los resultados sobre la supervivencia global y sobre la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes analizados.
4. Determinar si se cumplen los estándares de calidad en el tratamiento quirúrgico de los pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal en nuestra unidad de cirugía hepática, atendiendo a la morbimortalidad y a la supervivencia global de la enfermedad.

## **CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS**





### 3.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se han analizado de forma retrospectiva los datos de 147 pacientes consecutivos intervenidos quirúrgicamente de MHCCR (185 intervenciones registradas) en la unidad de cirugía hepatobiliopancreática del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, durante el período de tiempo comprendido entre Marzo de 2003 y Junio de 2013. Todos los pacientes tratados se habían diagnosticado previamente de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente, tanto en nuestro hospital como en otros centros, presentando MHCCR, metacrónicas o sincrónicas, que se consideraban potencialmente resecables en el momento en que se opta por un tratamiento quirúrgico.

El análisis de los datos se ha realizado sobre los casos incluidos en la base de datos de forma consecutiva, evitando de este modo la posibilidad de introducir sesgo de selección de la muestra.

En todo momento se ha contado con un equipo multidisciplinar, compuesto por cirujanos hepatobiliopancreáticos, especialistas en aparato digestivo, oncología, radiología, anatomía patológica y medicina nuclear, para el abordaje de estos pacientes y la toma de decisiones terapéuticas individualizados en cada uno de los casos tratados. Todos los pacientes han sido intervenidos por el mismo cirujano principal.

### 3.2. ÁMBITO GEOGRÁFICO.

El Hospital Universitario San Cecilio de Granada pertenece al Servicio Andaluz de Salud, siendo un hospital de especialidades de

segundo nivel El servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo cuenta con una Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática. El hospital da cobertura al área hospitalaria centro-oeste de Granada, con una población en 2012 de 296.868 habitantes ([www.husc.es](http://www.husc.es)) y al área de gestión sanitaria sur de la provincia de Granada, con una población de 131.119 habitantes ([www.juntadeandalucia.es](http://www.juntadeandalucia.es)), en la que se encuentra el Hospital Comarcal Santa Ana (Motril). La población total de referencia de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del hospital es, por tanto, de 428.119 habitantes, a los que da cobertura en el abordaje de los pacientes con MHCCR. Igualmente, en nuestra unidad se atienden y tratan, de forma puntual, pacientes remitidos de otros centros hospitalarios de la comunidad autónoma.

### 3.3. DURACIÓN DEL ESTUDIO.

El estudio comenzó en el mes de marzo de 2003 y se finaliza el análisis de los casos en julio de 2013 para la elaboración de la actual tesis doctoral, con un seguimiento postoperatorio de los pacientes en consulta externa.

El presente trabajo es el comienzo de un proyecto más amplio a largo plazo, continuando en la actualidad la recogida de datos de los pacientes tratados de MHCCR en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, en un intento de seguir estudiando esta patología, incluyendo el estudio de nuevos aspectos y factores implicados, todo ello realizado en el ámbito de un hospital de las características del nuestro y que ya han sido descritas.

### 3.4. PACIENTES.

Los pacientes con MHCCR fueron informados, en el momento de la indicación del tratamiento quirúrgico, de la utilización de sus datos recogidos en la historia clínica referentes a su enfermedad, obteniendo el consentimiento de todos ellos. La totalidad de los pacientes fueron incluidos en el listado.

El conjunto de los datos recogidos se ha realizado de forma retrospectiva, utilizando una base de datos creada previamente para este fin.

### 3.5. RECOGIDA DE DATOS.

Se ha utilizado una base de datos creada en el año 1999. Los datos fueron recogidos de forma prospectiva y, posteriormente, se ha completado y analizado de forma retrospectiva. Se trata, pues, de una cohorte de inceptión. Hemos realizado un registro informático para cada uno de los pacientes tratados, recogiendo datos básicos de filiación del paciente, así como los datos clínicos, analíticos, diagnósticos y de la intervención, que con posterioridad han sido utilizados para su análisis.

### 3.6. METODOLOGÍA.

#### 3.6.1. METODOLOGÍA CLÍNICA.

Los pacientes han sido valorados en el Comité de Tumores específico para patología hepatobiliopancreática, que se reúne

semanalmente, y en el que hay una participación de un grupo multidisciplinar de especialistas (cirujanos hepatobiliopancreáticos, digestólogos, oncólogos, radiólogos y anatomopatólogos).

El tratamiento de los datos de los pacientes cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del hospital Universitario San Cecilio de Granada, con fecha 31 de marzo del año 2014 (anexo III) y se ha realizado de forma escrupulosa y manteniendo, en todo momento, el secreto profesional en relación a los datos de los pacientes, custodiando la base de datos y cumpliendo la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, modificada el 5 de marzo de 2011).

### **3.6.1.1. Valoración preoperatoria.**

Tras el análisis por el Comité de Tumores y descartar una contraindicación absoluta para poder llevar a cabo una cirugía mayor y/o la presencia de una enfermedad tumoral diseminada, solo se considera como único criterio de inclusión de los pacientes con MHCCR, la posibilidad de poder llevar a cabo un tratamiento completo de la enfermedad metastásica hepática y extrahepática, al mismo tiempo que se permita mantener un remanente hepático viable que sea compatible con la vida.

Las técnicas radiológicas utilizadas en la valoración del paciente fueron la ecografía abdominal, la TC multicorte de abdomen con contraste iv. (fase portal y bifásica), la TC de tórax y radiografía simple de tórax y una fibrocolonoscopia si el paciente no tuviera una realizada en los 6 meses previos. La RNM se utilizó como método de imagen en aquellos casos en los que existían dudas diagnósticas con la TC abdominal o si el paciente presentaba antecedentes de reacciones adversa al contraste yodado. Más recientemente, se ha incluido como método diagnóstico la PET-TC, principalmente en paciente que han

presentado una recurrencia tumoral hepática, con la intención de descartar la presencia de una afectación metastásica diseminada a otras zonas.

Se realizaron estudios de laboratorio completos, incluyendo valores de función hepática y marcadores tumorales (CEA y CA-19.9).

En aquellos pacientes con un número de MH  $\geq 4$ , se realizó una TC helicoidal con el objetivo de realizar una volumetría hepática y calcular el VHR, considerándose éste insuficiente cuando el resultado fue  $<25\%$  en el caso de tratarse de hígados sanos o  $<35\%$  cuando los hígados eran patológicos, principalmente esteatosis por el tratamiento quimioterápico utilizado.

En aquellos pacientes en los que inicialmente se consideró una enfermedad metastásica irresecable por no garantizarse un remanente hepático viable suficiente, se optó por un tratamiento quimioterápico neoadyuvante, en un intento de reducir la masa tumoral e intentar una posterior cirugía. Al incluirse en la actual serie pacientes intervenidos en un período de tiempo relativamente largo (2003-2013), y debido a la introducción progresiva y frecuente de nuevos agentes quimioterápicos, no ha existido un tratamiento uniforme de todos los casos. Esto ha imposibilitado un análisis de estos agentes como factores pronósticos, ya que el número de pacientes hubiera sido demasiado pequeño para cada grupo de comparación, no teniendo, por tanto, una validez estadística y clínica relevante. En la actualidad, salvo excepciones, el tratamiento quimioterápico más utilizado si presenta el paciente un K-ras nativo, es FOLFOX + cetuximab o panitumumab y, para aquellos casos que presentan un K-ras mutado, XELOX + bevacizumab o FOLFOX + bevacizumab.

Para valorar la respuesta a este tratamiento quimioterápico, los pacientes se someten, tras 3-6 ciclos, a una TC o/y RNM o/y PET-TC y se

utilizan los criterios RECIST utilizados inicialmente por Eisenhauer et al <sup>488</sup> y por Therasse et al <sup>489</sup>. Más recientemente, se utilizan los criterios definidos por Chung et al <sup>240</sup>.

Todos los paciente firmaron el documento de consentimiento informado correspondiente para la intervención quirúrgica. En el caso de pacientes con MHCCR sincrónicas diagnosticadas durante el preoperatorio o durante la intervención quirúrgica por el CCR, fueron considerados para una cirugía secuencial CCR/MHCCR o para una cirugía combinada CCR/MHCCR. En el caso de tratarse de paciente con un diagnóstico de MHCCR metacrónicas, se consideraron para una cirugía hepática en un tiempo, principalmente.

En nuestro grupo de trabajo, la enfermedad extrahepática potencialmente resecable previa a la intervención quirúrgica, no es contraindicación absoluta para el tratamiento de las MHCCR, siempre que, tras la valoración individualizada del pacientes, se considerara la posibilidad de un tratamiento R0. En caso de metástasis pulmonares, normalmente se abordaron con posterioridad a las MH, siendo valoradas por el servicio de Cirugía Torácica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, pudiendo ser precedida la resección de éstas por un tratamiento quimioterápico, según indicación del Servicio de Oncología.

Con anterioridad a la intervención quirúrgica, todos los pacientes son valorados por el Servicio de Anestesia y Reanimación en la consulta de preoperatorio, realizando una evaluación del riesgo intraoperatorio a través de la clasificación ASA, al mismo tiempo que se explica la técnica y de sus posibles complicaciones. Todos los pacientes firmaron el documento de consentimiento informado para el correspondiente procedimiento anestésico.

### **3.6.1.2. Técnica quirúrgica.**

La base de la cirugía de las MH en nuestro centro obedece a los criterios anatómicos de Couinaud y la clasificación de Brisbane del año 2000, que previamente se han expuesto.<sup>152,153.</sup>

La incisión utilizada en la laparotomía ha sido, en líneas generales, una incisión subcostal bilateral. En caso de tratarse de cirugías simultáneas con la cirugía de colon, se ha utilizado la laparotomía media ampliada a subcostal derecha. En todos los pacientes se realiza, previo al abordaje del hígado, una liberación de las adherencias y una exploración minuciosa de la cavidad abdominal, con la intención de identificar una posible enfermedad extrahepática que no hubiera sido diagnosticada por las pruebas de imagen preoperatorias. Tras esta exploración sistemática, se procede a la movilización completa del hígado y a la exploración del mismo mediante palpación y realización de ecografía intraoperatoria, principalmente en aquellos casos en los que no existe correlación entre los hallazgos radiológicos preoperatorios y los hallazgos intraoperatorios. La aplicación progresiva de la ecografía intraoperatoria ha permitido realizar resecciones hepáticas cada vez más conservadoras, minimizando la resección de parénquima hepático sano, siempre que se garantice una exéresis R0.

Para la sección del parénquima hepático se ha utilizado un bisturí eléctrico monopolar (Valleylab™ de Covidien®/ Mansfield, Estados Unidos) y un sistema de corte-coagulación (LigaSure™ de Covidien®/ Mansfield, Estados Unidos). Se han utilizado ligaduras manuales para las estructuras vasculares y biliares.

Para aquellos pacientes en los que se optó por la no resección de algunas de las MHCCR, principalmente por la localización de las mismas o por el riesgo de que el remanente hepático resultante no fuera suficiente, se realizó RF, utilizando para ello un aparato generador de RF

(Radionics™, Cool-tip™ RF System de Covidien®/Mansfield, Estados Unidos y VIVA™ de STARmed®/Goyang, Corea del Sur)

El control vascular se realizó, en aquellos casos que el equipo quirúrgico consideró necesario, mediante técnicas de exclusión vascular hepática total, sin realizarse clampaje de la vena cava, mediante maniobra de Pringle asociada o no a clampaje de las venas suprahepáticas, durante períodos de tiempo de 15 minutos y períodos de desclampaje de 5 minutos.

Tras la intervención quirúrgica, el paciente ingresa, generalmente, en la Unidad de Reanimación y, en casos determinados, en el Servicio de Cuidados Intensivos, donde permanecen unas 24-48 horas, salvo complicaciones, siendo estabilizado desde el punto de vista hemodinámico y tratados del dolor mediante la administración de analgesia sistémica y/o epidural.

### **3.6.2. METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.**

#### **3.6.2.1. Variables analizadas. Codificación de datos.**

Se determinaron las variables a estudiar, que se numeraron de forma correlativa, junto a las posibles opciones o categorías de las mismas. Las variables han sido independientes de las demás, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

Una vez valorados todos los parámetros se realizó la codificación general de 85 variables, construyendo una ficha en soporte informático para recoger los datos de filiación del paciente, así como los datos relativos a los aspectos clínicos y analíticos para poder evaluarlos con posterioridad y que agrupan en los siguientes apartados:

- A. Datos de identificación del paciente.
- B. Factores pronósticos preoperatorios.



- B.1. Factores dependientes del paciente/comorbilidad.
- B.2. Factores dependientes del CCR primario.
- B.3. Factores dependientes de las MHCCR.
- C. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.
- D. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.

La recogida de los datos se realizó en soporte informático, en una base de datos creada específicamente para la recogida de los datos del trabajo, exportándose para su uso posterior a una base de datos Microsoft® Office Excel 2011 para Mac®).

Se ha realizado una recogida de datos de forma metódica y exhaustiva, creando un protocolo en el que se incluyen todas las variables que posteriormente se van a analizar y estudiar, según las categorías de cada una de ellas. Un total de 85 variables se han estudiado y se han distribuido del siguiente modo:

#### **3.6.2.2.1. Datos de filiación/comorbilidad del paciente.**

1. Número identificativo de cada paciente.
2. Fecha de nacimiento.
3. Sexo.
  - Mujer: 0
  - Hombre: 1
4. Edad a fecha del tratamiento quirúrgico de las MHCCR:
  - $\leq 50$  años: 0
  - $> 50$  años y  $< 70$  años: 1
  - $\geq 70$  años: 2

5. Clasificación anestésica de la American Society of Anesthesiologist (ASA): <sup>1</sup>

- ASA I: 0
- ASA II: 1
- ASA III: 2
- ASA IV: 3

### 3.6.2.2.2. Datos sobre el CCR primario.

6. Fecha de intervención.

7. Localización:

- Colon derecho: 0
- Colon transverso: 1
- Colon izquierdo (incluye sigma): 2
- Recto: 3

9. Hospital de procedencia:

- Hospital U. San Cecilio: 0
- Otro hospital: 1

10. Tipo intervención:

- Hemicolectomía derecha: 0
- Hemicolectomía izquierda: 1
- Resección de recto: 2

11. Clasificación de DUKE:

- Estadio A: 1
- Estadio B: 2
- Estadio C: 3
- Estadio D: 4

---

<sup>1</sup> Riesgo anestésico ASA según Keats AS <sup>490</sup>

12. Clasificación TNM: <sup>1</sup>

- T:
  - T1: 0
  - T2: 1
  - T3: 2
  - T4: 3
- N:
  - N0: 0
  - N1: 1
- M:
  - M0: 0
  - M1: 1

## 13. T codificada:

- T1-T2: 0
- T3-T4: 1

## 14. Afectación ganglionar:

- No: 0
- Si: 1

## 15. Afectación de órganos vecinos:

- No: 0
- Si: 1

## 16. Tratamiento neoadyuvante:

- No: 0
- Si (QT): 1
- Si (QT+RT): 2

17. Tratamiento QT adyuvante: <sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> Se utiliza la clasificación TNM desde el año 2004 según la American Joint Committee on Cancer-American Cancer Society 6th ed. <sup>492</sup>

<sup>2</sup> El tratamiento QT adyuvante hace referencia al tratamiento que se hace tras la exéresis del CCR sin MHCCR, en ese momento, siempre en referencia a las MHCCR metacrónicas. Si las MHCCR son sincrónicas, se asume que la QT es neoadyuvante a las MH en casos de resección secuencial CCR/MHCCR y adyuvante en el caso que la resección sea en un tiempo CCR/MHCCR.

- No: 0
- Si: 1

18. Número de ciclos de QT.

19. Duración tratamiento de QT (meses).

### 3.6.2.2.3. Datos sobre las MHCCR.

17. Fecha diagnóstico.<sup>1</sup>

18. Tiempo entre la cirugía del CCR y el diagnóstico de las MHCCR.

19. Sincronicidad:<sup>2</sup>

- Metacrónicas: 0
- Sincrónicas: 1

20. Número de cirugías por MHCCR.

21. Método diagnóstico principal utilizado:<sup>3</sup>

- PET-TAC: 0
- Ecografía: 1
- TC: 2
- RNM: 3

22. Número de MHCCR diagnosticadas preoperatoriamente.

23. Estratificación por número:

- Única: 0
- Múltiple: 1

---

<sup>1</sup> Se ha considerado como fecha del diagnóstico de las MH metacrónicas la fecha de realización de la TC abdominal llevada a cabo durante el control protocolario de seguimiento de los pacientes intervenidos de CCR, y la fecha de realización de la TC abdominal de estudio en los pacientes con CCR o la fecha de intervención quirúrgica por dicho CCR en el caso de las MH sincrónicas.

<sup>2</sup> Se consideró MHCCR metacrónica aquella cuyo diagnóstico se produce tras 6 meses de la cirugía del CCR y sincrónica, la que se diagnostica antes de 6 meses.

<sup>3</sup> Hace referencia al método diagnóstica principal utilizada en el diagnóstico final de las MHCCR. En nuestro hospital, se utiliza, para el diagnóstico de las MHCCR, la TC de abdomen con contraste iv, si bien esta prueba puede complementarse con otras en casos de duda diagnóstica. Más recientemente, la utilización de la PET-TC se está extendiendo en el estudio de estos pacientes, permitiendo un posible diagnóstico de la enfermedad extrahepática.

24. Lateralidad:
  - Unilobar: 0
  - Bilobar: 1
25. Lateralidad y número:
  - Única derecha: 0
  - Única izquierda: 1
  - Múltiple unilobar: 2
  - Múltiple bilobar: 3
26. Localización por segmentos (segmento 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).
27. Tamaño de MHCCR mayor en mm. (diagnóstico preoperatorio).
28. Niveles BT (mg/dl).
29. Niveles GOT (UI/l).
30. Niveles GPT (UI/l).
31. Niveles LDH (UI/l).
32. Niveles FA (UI/l).
33. Niveles GGT (UI/l).
34. Niveles CEA (ng/dl).
35. Niveles Ca 19.9 (UI/l).
36. Tratamiento QT neoadyuvante:<sup>1</sup>
  - No: 0
  - Si: 1
37. Número de ciclos de QT.
38. Respuesta a la QT: <sup>2</sup>
  - > 50%: 0
  - < 50%: 1
  - No disponible: 2
  - No QT: 3

---

<sup>1</sup> La QT neoadyuvante se utiliza en nuestro hospital, del mismo modo de otros autores, para el tratamiento inicial de aquellas lesiones que se consideran irresecables al inicio. [87,88,147,265,324,329,395,491](#).

<sup>2</sup> La valoración de la respuesta a la QT se ha realizado mediante criterios radiológicos, basados en el cálculo de la modificación del volumen de las MRCCR antes y después del tratamiento.

**3.6.2.2.4. Datos sobre la resección hepática.**

39. Fecha del tratamiento quirúrgico.
40. Resecabilidad intraoperatoria:
- No: 0
  - Si: 1
41. Causa de irresecabilidad intraoperatoria.
42. Tipo de intervención realizada:
- Laparotomía exploradora: 0
  - Resección hepática: 1
  - Radiofrecuencia: 2
  - Resección hepática + radiofrecuencia: 3
43. Tipo de cirugía hepática:
- No anatómica: 0
  - Anatómica: 1
44. Tratamiento potencialmente curativo: <sup>1</sup>
- No: 0
  - Si: 1
45. Causa de cirugía no curativa.
46. Número de MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente.
47. Realización de ecografía intraoperatoria:
- No: 0
  - Si: 1
48. Método de localización de MHCCR intraoperatoriamente: <sup>2</sup>
- Ecografía: 0

---

<sup>1</sup> Se ha considerado como único tratamiento potencialmente curativo la resección hepática completa de las MHCCR, siendo consideradas como no potencialmente curativas las restantes posibilidades terapéuticas (laparotomía exploradora, radiofrecuencia y resección hepática + radiofrecuencia), aquellas situaciones en las que tras los resultados de anatomía patológica se ha evidenciado un margen de resección R1 o no ha sido posible una resección completa de la enfermedad extrahepática. De igual modo, se ha considerado como curativo la resección completa de la enfermedad extrahepática.

<sup>2</sup> Se hace referencia en esta variable al procedimiento diagnóstico que se realiza por parte del cirujano una vez que se accede a la cavidad abdominal. En nuestro centro, la ecografía intraoperatoria se realiza de forma sistemática, junto a la inspección y la palpación, si bien se prescinde de la ecografía en aquellos casos en los que existe una enfermedad metastásica bilateral y múltiple, en los que no se va a realizar ninguna actitud terapéutica.

- Inspección: 1
  - Palpación: 2
  - Todo: 3
49. Localización MHCCR por segmentos hepáticos (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8).
50. Número MHCCR tratadas.
51. Número MHCCR tratadas:
- Única: 0
  - Múltiple: 1
52. Número de segmentos hepáticos resecaados (incluye los segmentos resecaados parcialmente).
53. Número de segmentos hepáticos resecaados (incluye los segmentos resecaados parcialmente) codificado:
- < 3: 0
  - ≥ 3: 0
54. Número de resección hepáticas no regladas (atípicas).
55. Tipo de resección reglada:
- Hepatectomía derecha: 0
  - Lobectomía derecha: 1
  - Hepatectomía izquierda: 2
  - Lobectomía izquierda: 3
54. Enfermedad extrahepática:
- No: 0
  - Si: 1
55. Localización enfermedad extrahepática.<sup>1</sup>
56. Utilización de tratamiento con radiofrecuencia:<sup>2</sup>
- No: 0

---

<sup>1</sup> Se va a incluir la enfermedad extrahepática diagnosticada preoperatoriamente y que se consideraba potencialmente resecaable, así como la enfermedad extrahepática detectada durante la intervención quirúrgica y de la que no se tenía conocimiento en los pruebas diagnósticas utilizadas en el estudio preoperatorio.

<sup>2</sup> La utilización de radiofrecuencia se ha limitado a aquellas lesiones que, por su localización, tamaño < 3 cms. y número < 4, se han considerado no resecaables quirúrgicamente, bien de forma aislada o como complementario a un tratamiento de resección hepática.

- Si: 1
57. Control vascular:
- No: 0
  - Si (no selectivo): 1
  - Si (selectivo derecho o izquierdo): 2
58. Tiempo de control vascular (min.).
59. Requerimientos transfusión intraoperatoria:
- No: 0
  - Si: 1
60. Unidades de transfusión sanguínea (concentrado de hematíes, plasma, sangre total, autotransfusión).
61. Tamaño MHCCR mayor resecada en mm. (por anatomía patológica).
62. Márgenes quirúrgicos: <sup>1</sup>
- R0 (libre de tumor): 0
  - R1 (bordes microscópicos + o <1 mm.): 1
63. Rehepatectomía:
- No: 0
  - Si: 1

#### 3.6.2.2.5. Datos sobre el seguimiento postoperatorio.

66. Morbilidad postoperatoria:<sup>2</sup>
- No: 0
  - Grado I: 1
  - Grado II: 2
  - Grado III: 3
  - Grado IV: 4

---

<sup>1</sup> Se ha utilizado para realizar esta clasificación lo descrito por Sobin et al <sup>492</sup>. Tras el análisis de las muestras por el Servicio de Anatomía Patológica de nuestro hospital, se ha definido como resección R0 aquella que mostró una ausencia total de los márgenes de resección, encontrándose el tumor a una distancia  $\geq 1$  mm.). La resección R1, se ha definido como aquella en los que los márgenes de resección son <1 mm.

<sup>2</sup> Para la valoración de la morbimortalidad postoperatoria se ha seguido la clasificación de Clavien-Dindo y una temporalidad de 30 días tras la intervención quirúrgica <sup>493</sup>. (Anexo II).



- Grado V: 5
67. Morbilidad especificada.
68. Reintervención en postoperatorio.
- No: 0
  - Si: 1
69. Mortalidad postoperatoria:
- No: 0
  - Si: 1
71. Causa mortalidad postoperatoria.
72. Estancia postoperatoria (días).
73. Fecha de la última revisión.<sup>1</sup>
74. Fecha del éxito.<sup>2</sup>
75. Causa del éxito.
76. Estado al final del estudio:
- Muerto: 0
  - Vivo: 1
75. Estado al final del estudio en relación a la enfermedad:
- Muerto por la enfermedad tumoral: 0
  - Muerto sin enfermedad tumoral (otra causa de muerte): 1
  - Vivo con enfermedad tumoral: 2
  - Vivo sin enfermedad tumoral (sano): 3
76. Recidiva metastásica hepática:
- No: 0
  - Si: 1
77. Fecha recidiva hepática.
78. Tratamiento recidiva hepática:
- Tratamiento quirúrgico: 0

---

<sup>1</sup> Se ha considerado como fecha de la última visita, aquella que viene recogida en la historia clínica del paciente, pudiendo corresponder a una visita a la consultad del servicio de cirugía o de oncología.

<sup>2</sup> Se ha considerado como fecha de éxito la recogida en la historia clínica del paciente o, en caso de no estar recogida, se ha contactado telefónicamente con los familiares de los pacientes o con los correspondientes registros civiles.

- Tratamiento quimioterápico: 1

#### **3.6.2.2.6. Datos sobre la afectación extrahepática.**

79. Recidiva metastásica extrahepática:

- No: 0
- Si: 1

80. Fecha recidiva extrahepática.

81. Tratamiento de la recidiva extrahepática:

- Tratamiento quirúrgico: 0
- Tratamiento quimioterápico: 1

82. Localización de recidiva extrahepática:

83. Tiempo entre primera hepatectomía y la aparición de recidiva metastásica extrahepática.

#### **3.6.2.2.7. Datos sobre supervivencia.**

84. Supervivencia global desde el tratamiento de la 1ª MHCCR (meses).<sup>1</sup>

85. Supervivencia libre de enfermedad desde el tratamiento de la 1ª MHCCR (meses).<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> La supervivencia global se ha calculado desde la fecha de la cirugía de la primera MHCCR hasta la última revisión en consulta externa (cirugía/oncología) para los pacientes que permanecen vivos y hasta la fecha de éxito para los pacientes que han fallecido.

<sup>2</sup> La supervivencia libre de enfermedad se ha calculado desde la fecha de la cirugía de la primera MHCCR hasta la de la última revisión en consulta externa (cirugía/oncología) en la que el paciente, con la realización de las diferentes pruebas diagnósticas, no evidencia la presencia de una recidiva de la enfermedad a nivel hepático y/o extrahepático.

### **3.6.3. METODOLOGÍA INFORMÁTICA.**

#### **3.6.3.1. Hardware.**

Para el análisis informático de esta tesis se ha utilizado un ordenador portátil Mac-Book pro.

#### **3.6.3.2. Software.**

##### **3.6.3.2.1. Texto.**

La realización del texto este trabajo se ha realizado mediante el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2011 para Mac®.

##### **3.6.3.2.2. Estadística.**

Todo el trabajo de estadística de esta tesis se ha realizado mediante el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (IBM) versión 21.0 y 15.0 para Windows®.

##### **3.6.3.2.3. Gráficos y tablas.**

Para la realización de los gráficos se ha utilizado el programa de representación gráfica y estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows® y Microsoft® Office PowerPoint® 2011 para Mac®. Para la realización de las tablas, se ha utilizado el programa de tratamiento de textos Microsoft® Office Word 2011 para Mac®.

### **3.6.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La redacción y confección de la presente tesis se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología.<sup>494</sup>

Tras disponer de los datos, éstos han sido analizados estadísticamente con la finalidad de estudiar la significación de cada uno de ellos, pudiendo, con posterioridad obtener conclusiones fiables.

Para reducir los errores a niveles mínimos, durante el proceso de recogida de datos, se ha utilizado una cuidadosa técnica metodológica, evitando se vea afectado el grado de confianza de los resultados.

Una vez introducidos los datos en el programa IBM SPSS®, se realiza, inicialmente, un estudio estadístico descriptivo y, tras éste, se analizan como variables independientes, obteniendo así el estudio inferencial. Posteriormente, se ha utilizado el correspondiente test estadístico que corresponde según la naturaleza de cada variable.

494,495

El nivel de significación utilizado ha sido  $\alpha$  0.05. Este nivel de significación es el más utilizado en las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las ciencias biológicas y de la salud <sup>495-497</sup>. Se ha considerado que los valores de probabilidad “p”, en las pruebas de dos colas, son estadísticamente significativos con un pvalor  $<0.05$ . <sup>495</sup>

Se ha realizado un cálculo de tamaño muestral, asumiendo un riesgo  $\alpha$  del 0.05 y un riesgo  $\beta$  del 0.10, en la comparación de medias y proporciones. En nuestro caso, el tamaño muestral ha sido superior al necesario. <sup>495</sup>

### ***3.6.4.1. Estadística descriptiva: síntesis de datos y presentación.***

#### **3.6.4.1.1. Variables cuantitativas.**

En relación a las **variables cuantitativas**, se ha realizado la descripción de las mismas mediante el cálculo de las medidas de tendencia central (media aritmética o mediana) y las medidas de

dispersión correspondientes (desviación estándar y el máximo-mínimo) siempre con intervalo de confianza del 95%. Se ha utilizado la prueba de Kolmogorov-Smirnov para valorar la normalidad de la variable y de este modo seleccionar la media y desviación típica si la distribución de la variable es normal y, en caso de no cumplirse la normalidad, seleccionar la mediana y el máximo-mínimo.

#### **3.6.4.1.2. Variables cualitativas.**

En relación a las **variables cualitativas**, la descripción se ha realizado mediante el cálculo de frecuencias absolutas y el porcentaje correspondiente.

Tras la obtención de los datos se muestran de forma ordenada y comprensible en una tabla, recogiendo todas las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos que corresponden a cada categoría.

#### **3.6.4.2. Estadística inferencial: test de contraste de hipótesis.**

495

Para llevar a cabo la comparación entre **variables cuantitativas**, primero se determina si siguen una distribución normal o no. En los casos en los que la distribución es normal, se utiliza el Test de t de Student-Fisher y el análisis de la varianza (ANOVA), según se comparen dos o más medias. Si la distribución no es normal, se utilizan las pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis, respectivamente.

Para llevar a cabo la comparación entre variables cualitativas, se ha utilizado el Test de Chi cuadrado.

**3.6.4.2.1. Técnicas univariantes.**

## 1. VARIABLES CUANTITATIVAS.

1.1. Test paramétricos para distribución normal.<sup>1</sup>

- a) Test t de Student-Fisher para muestras independientes:
  - Para la comparación de 2 medias.<sup>2</sup>
- b) Análisis de la varianza (ANOVA):
  - Para la comparación de más de 2 medias (test de Fisher y Scheffe).

## 1.2. Test no paramétricos para distribución no normal.

- a) Test U de Mann-Whitney.
- b) Test de Kruskal-Wallis.

2. VARIABLES CUALITATIVAS.<sup>3</sup>

- a) Test de Chi cuadrado.
- b) F de Fisher.
- c) Tablas de contingencia (análisis de correspondencias).

**3.6.4.2.2. Técnicas multivariantes.**

- a) Regresión de Cox para comparación de supervivencias.
- b) Regresión logística para respuestas binomiales.

Presentaremos los resultados de los factores pronósticos de supervivencia estadísticamente significativos (según el análisis

---

<sup>1</sup> Debemos utilizar este test en aquellos casos en los que nuestras series o subgrupos tengan un tamaño muestral  $> 30$ , siguiendo una distribución normal o gaussiana.

<sup>2</sup> Se aplicará un test de una o de dos colas admitiendo que para  $n > 30$ , las medias de las muestras de  $n$  individuos están distribuidas de forma normal en torno de la verdadera media poblacional y el test "t" es riguroso para grandes muestras, permitiendo cierta elasticidad, pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos, aunque la conformación a una curva normal sea únicamente aproximada.<sup>495</sup>

<sup>3</sup> En casos de tamaño de muestreo pequeños  $< 200$ , se aplicará una corrección de continuidad, denominada corrección de Yates.<sup>495</sup>

multivariante), seleccionados con la razón de riesgo de cada categoría (odds ratio [OR]) y su IC del 95%.

Todas las variables con  $p < 0.05$  <sup>41,304,318,319,498</sup> en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante. Se realizaron 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia global o actuarial como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (Hazard ratio [HR]), su IC del 95% y el valor de  $p$  ( $p < 0.05$ ). El HR permite una visión más dinámica a lo largo del tiempo que el Odds Ratio, que únicamente valora el resultado final.

En relación al estudio, hay que realizar una serie de aclaraciones de importancia. En primer lugar, es importante tener en cuenta que en los pacientes incluidos en nuestra serie, no siempre todos los datos han podido incluirse por no estar disponibles en la historia clínica en el momento de la consulta, lo que ha llevado a que algunos aspectos y variables no se han estudiado sobre la totalidad de los pacientes, habiéndose realizado sólo sobre los datos que se han podido recoger. En segundo lugar, en aquellos casos en los que los intervalos de las variables cualitativas incluían pocos casos, algunas variables se han transformado en cualitativas, siguiendo a Kirby <sup>495</sup>, favoreciendo de este modo la comparación con otras variables mediante el test de Chi cuadrado. <sup>495</sup>

#### **3.6.4.2.3. Curvas de supervivencia o de Kaplan Meier.**

<sup>499</sup>

Es necesario conocer lo ocurrido con los pacientes intervenidos de MHCCR en diferentes puntos del tiempo, tras la intervención quirúrgica, conociendo si el paciente permanece vivo o no y su estado respecto a la enfermedad, pudiendo presentar una recidiva o permanecer sin signos de recidiva. Los puntos de tiempo analizados con mayor frecuencia son 1, 3 y 5 años tras la intervención quirúrgica. <sup>500,501</sup>

Para conseguir esta información fundamental, se utiliza el análisis de Kaplan-Meier <sup>499-501</sup>, que es uno de los métodos de análisis de la supervivencia más empleados en los estudios médicos, obteniéndose proporciones de pacientes vivos, libres de enfermedad o no, y fallecidos durante un período de tiempo determinado. En aquellos casos en los que se realiza un análisis del efecto de un tratamiento en relación con el tiempo, generalmente, se va a disponer de diseños de antes/después o de algunos puntos temporales, que como se apuntó antes, suele ser 1, 2 y 3 años después de la aplicación del tratamiento. <sup>500-501</sup>



## **CAPÍTULO 4. RESULTADOS**



## 4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Se han analizado un total de 147 pacientes con diagnóstico de MHCCR que han sido tratados en el Hospital Universitario San Cecilio de Granada. Para realizar el análisis estadístico descriptivo, las variables han sido agrupadas en tres apartados: factores pronósticos preoperatorios (tablas 4.1 a 4.4), factores pronósticos intraoperatorios (tabla 4.3) y factores pronósticos postoperatorios (tabla 4.4).

### **4.1.1. FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE.**

La población de estudio ha quedado constituida por 94 hombres (63.9%) y 53 mujeres (36.1%), con una edad media de 62.8 años y una desviación estándar de 11.1. Los resultados en relación acerca de la distribución de la clasificación ASA se muestran en la tabla 4.1.

**Tabla 4.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente.**

Variable	Categorías	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Sexo (n=147)	Hombre			94 (63.9%)
	Mujer			53 (36.1%)
Edad (años) (n=147)		147 (62.8 ± 11.1)		
Riesgo ASA (n=146)	ASA I			5 (3.4%)
	ASA II			50 (34.3%)
	ASA III			91 (62.3%)

n: número de casos. X: media. DE: desviación estándar. Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo. ASA: American Society of Anesthesiologists.

#### **4.1.2. FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DEL TUMOR PRIMARIO (CCR).**

En relación a aquellos factores preoperatorios dependientes del tumor primario (CCR), que aparecen en la tabla 4.2, se han recogido los valores correspondientes al hospital de origen de los pacientes, mostrándose que 101 pacientes (68.7%) procedían del Hospital Universitario San Cecilio y 46 (31.3%) a otros centros hospitalarios del área de influencia. Junto a esta variable, se han recogido los datos correspondientes a las características propias del tumor colorrectal primario, tanto la localización (colon vs recto), como el estadio del mismo (Dukes y TNM), agrupándose según aparece en la tabla 4.2. Igualmente, se han recogido los datos del tratamiento oncológico neoadyuvante (quimioterápico y/o radioterápico) administrado, así como el número de ciclos y la duración del tratamiento, según se recoge en la tabla 4.2.

**Tabla 4.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario CCR.**

Variable	Categorías	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Localización (n=146)	Colon			104 (71.2%)
	Recto			42 (28.8%)
Hospital procedencia (n=147)	H.U. San Cecilio			101 (68.7%)
	Otro hospital			46 (31.3%)
Clasificación Dukes (n=147)	Estadio A			2 (1.4%)
	Estadio B			31 (20.5%)
	Estadio C			34 (23.3%)
	Estadio D			80 (54.8%)
TNM (T) (n=147)	T1			1 (0.7%)
	T2			10 (6.8%)
	T3			117 (79.6%)
	T4			19 (12.9%)
TNM (N) (n=147)	N0			53 (36.3%)
	N1			55 (37.0%)
	N2			39 (26.7%)
TNM (M) (n=147)	M0			66 (44.9%)
	M1			81 (55.2%)
Afectación órganos vecinos (n= 144)	No			133 (92.4%)
	Si			11 (7.6%)
Tratamiento neoadyuvante (n=143)	No			119 (83.2%)
	QT			11 (7.7%)
	QT+RT			13 (9.1%)
Tratamiento adyuvante (n=147)	No			19 (12.9%)
	Si			128 (87.1%)
Número ciclos QT (n=102)		102 (6.9 ± 2.7)		
Duración QT (meses) (n=78)		78 (6.5 ± 4.7)		

n: número de casos. X: media. DE: desviación estándar. Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo. QT: quimioterapia. RT: radioterapia.

### **4.1.3. FACTORES PRONÓSTICOS PREOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DE LAS MHCCR.**

En relación a los factores preoperatorios dependientes de las características propias de las MHCCR, el tiempo medio entre la intervención quirúrgica del tumor primario y el diagnóstico de las MHCCR ha sido de 16 meses, con un mínimo de 5 meses y un máximo de 31 meses. Considerando, como ya se indicó anteriormente, el límite para considerar la sincronidad de las lesiones metastásicas en 6 meses, 71 pacientes (48.3%) presentaron MHCCR de forma metacrónica y 76 (51.7%), de forma sincrónica.

El método diagnóstico principal utilizado para el diagnóstico de las MHCCR ha sido la TC, que aportó el diagnóstico en 94 pacientes (63.9%), mientras que otros métodos diagnósticos lo hicieron en cifras inferiores: RNM en 35 pacientes (23.9%), ecografía en 9 (6.1%) y la PET/TC en 9 (6.1%).

Se han registrado las determinaciones de los marcadores tumorales serológicos, mostrando el CEA una mediana de 51.1 ng/dl, con un mínimo de 0.4 ng/dl y un máximo de 389.0 ng/dl y el CA 19.9 una mediana de 15.3 UI/l, con un mínimo de 0.4 UI/l y un máximo de 1148.0 UI/l. Otros valores analíticos también han sido recogidos (BT, GOT, GPT, LDH, GGT y FA), con valores mostrados en la tabla 4.3.

Dentro de este apartado también se han recogido el número de MHCCR diagnosticadas, con un valor medio de 2.2 MHCCR con una desviación típica de  $\pm 1.8$  MHCCR, así como el tamaño de la MH mayor, que ha presentado valor de 33.5 mm, con una desviación típica de 21.1 mm. Junto con estas dos variables, se muestran en la tabla 4.3 los datos correspondientes a la administración o no de un tratamiento

quimioterápico neoadyuvante de las MHCCR, de los ciclos de quimioterapia administrados y la respuesta radiológica tras los mismos.

**Tabla 4.3. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las MHCCR.**

Variable	Categorías	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Tiempo entre cirugía primario y diagnóstico MHCCR (meses) (n=83)			83 (16/5-31)	
Sincronicidad (N=147)	Metacrónicas			71 (48.3%)
	Sincrónicas			76 (51.7%)
Método diagnóstico principal (n=147)	PET/TC			9 (6.1%)
	Ecografía			9 (6.1%)
	TC			94 (63.9%)
	RNM			35 (23.9%)
CEA (ng/dl)			147 (51.1/0.4-389.0)	
CA 19.9 (UI/l)			142 (15.3/0.4-1148.0)	
BT (UI/L)			147 (0.7/0.4-0.9)	
GOT (UI/L)			147 (28.0/20.0-36.0)	
GPT (UI/L)			147 (27.0/18.0-124.0)	
LDH (UI/L)			145 (328.0/238.5-418-5)	
FA (UI/L)			145 (89.0/74.5-131.5)	
GGT (UI/L)			144 (41.0/30.0-64.0)	
Tamaño MHCCR mayor preoperatoria (mm)		130 (33.5 ± 21.1)		



Variable	Categorías	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Número MHCCR		147 (2.2 ± 1.8)		
Quimioterapia neoadyuvante (n=147)	No			57 (38.8%)
	Si			90 (61.2%)
Respuesta al tratamiento quimioterápico (n=60)	≥ 50%			15 (25%)
	< 50%			45 (75%)
Número ciclos quimioterapia preoperatoria		80 (7.4 ± 3.2)		

n: número de casos. X: media. DE: desviación estándar. Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo. PET: tomografía por emisión de positrones. TC: tomografía computarizada.

#### **4.1.4. FACTORES PRONÓSTICOS INTRAOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA.**

En la tabla 4.4 se recogen las variables correspondientes a los factores pronósticos intraoperatorios dependientes de la resección hepática o del tratamiento aplicado en las MHCCR. La utilización de la ecografía intraoperatoria como método diagnóstico de las MHCCR, se ha realizado en 136 intervenciones (92.5%), no habiéndose utilizado en 11 casos (7.5%), que corresponden, principalmente, a casos en los que ya durante la laparotomía se evidenció una enfermedad avanzada que impedía ninguna actitud terapéutica quirúrgica. El número de MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente ha sido de 2.2, con una desviación estándar de 2.0. En la tabla 4.4 también se recoge la distribución de estas MH en el parénquima hepático, indicándose si la distribución ha sido unilobar o bilobar o si las MH han sido únicas o múltiples.

El número medio de MHCCR tratadas ha sido de 2.4, con una desviación estándar de 1.7, habiéndose llevado a cabo los siguientes procedimientos terapéuticos: resección hepática en 94 pacientes (63.9%), radiofrecuencia como único procedimiento en 23 pacientes (15.6%) y ambos procedimientos combinados (resección hepática + radiofrecuencia) en 20 pacientes (13.6%). En 10 pacientes (6.8%), sólo se realizó una laparotomía exploradora, ya que no fue posible ninguna actitud terapéutica quirúrgica por la existencia de una enfermedad avanzada. La resecabilidad completa de todas las lesiones metastásicas se consideró en 94 pacientes (63.5%), mientras que en el resto, 53 pacientes (36.1%), no se consideró que las lesiones pudieran ser resecadas en su totalidad. Los datos referentes al tipo de cirugía hepática llevada a cabo, resecciones limitadas vs resecciones mayores,

así como las MHCCR tratadas mediante ablación por radiofrecuencia se recogen en la tabla 4.3.

Tras la intervención quirúrgica, se consideró que el tratamiento aplicado era potencialmente curativo en 87 pacientes (59.2%), frente a los 60 pacientes restantes en los que no se consideró que el tratamiento fuera potencialmente curativo, principalmente por la existencia de una enfermedad extrahepática no tratable de forma radical, como por aquellas intervenciones en las que se aplicó ablación por radiofrecuencia, al no considerarse a priori ésta como curativa. La enfermedad extrahepática, como se indica en la tabla 4.4 estaba presente en 14 pacientes (9.5%), no apareciendo en 133 pacientes (90.5%).

Otras variables dependientes de la resección hepática se recogen en la tabla 4.4, como el tipo de control vascular utilizado, el tiempo del mismo y los requerimientos transfusionales que fueron necesarios durante la intervención quirúrgica.

Tras la resección quirúrgica, el tamaño medio de la MHCCR de mayor tamaño determinado mediante el estudio anatomopatológico ha sido de 35.2 mm, con una desviación estándar de 25.1 mm, considerándose una resección R0 (márgenes libre de tumor) en 76 casos (87.4%) y R1 (márgenes afectados o con un borde libre < 1 mm) en 11 casos, como se muestra en la tabla 4.4.

**Tabla 4.4. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.**

Variable	Categoría	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Ecografía intraoperatoria	No			11 (7.5%)
	Si			136 (92.5%)
MHCCR diagnosticadas intraoperatoria (n=147)		147 (2.2 ± 2.0)		
Multicentricidad	Única			74 (50.3%)
	Múltiple			73 (49.7%)
Lateralidad MHCCR (n=147)	Unilobar			92 (62.6%)
	Bilobar			55 (37.4%)
Número MHCCR tratadas (n=137)		137 (2.4 ± 1.7)		
Intervención realizada (n=147)	Laparotomía exploradora			10 (6.8%)
	Resección hepática			94 (63.9%)
	Radiofrecuencia			23 (15.6%)
	Resección hepática + radiofrecuencia			20 (13.6%)
Resecabilidad intraoperatoria (n=147)	No			53 (36.1%)
	Si			94 (63.9%)
Tipo cirugía hepática (n=114)	No anatómica			43 (37.7%)
	Anatómica			71 (62.3%)
Resección hepática mayor (n=26)	Hepatectomía derecha			4 (15.4%)
	Hepatectomía izquierda			2 (7.7%)
	Seccionectomía posterior derecha			1 (3.8%)
	Bisegmentectomía 2, 3			19 (73.1%)

Variable	Categoría	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
MHCCR tratadas con RF (n=43)			43 (2.0/6-1)	
Resecciones limitadas		147 (1.5 ± 1.4)		
Tratamiento potencialmente curativo (n=147)	No			60 (40.8%)
	Si			87 (59.2%)
Segmentos resecaados (incluye parciales) (n=115)		115 (1.9 ± 1.2)		
Enfermedad extrahepática (n=147)	No			133 (90.5%)
	Si			14 (9.5%)
Control vascular (n=137)	No			96 (70.1%)
	No selectivo			36 (26.3%)
	Selectivo			5 (3.6%)
Tiempo control vascular		41 (40.6 ± 11.1)		
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (n=137)	No			67 (48.9%)
	Si			70 (51.1%)
Concentrados hematíes (unidades)		67 (3.0 ± 1.6)		
Plasma (cc)		13 (719.2 ± 379.4)		
Sangre total (cc)			1 (500)	
Márgenes quirúrgicos (n=87)	R0 (libre de tumor)			76 (87.4%)
	R1 (borde microsc. + o <1 mm.)			11 (12.6%)
Tamaño MHCCR mayor por AP(mm)		114 (35.2 ± 25.1)		

n: número de casos. X: media. DE: desviación estándar. Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo. RF: radiofrecuencia. AP: anatomía patológica.

#### **4.1.5. FACTORES PRONÓSTICOS POSTOPERATORIOS. FACTORES DEPENDIENTES DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO.**

Un total de 12 variables han sido incluidas como posibles factores dependientes del seguimiento postoperatorio, como se reflejan en la tabla 4.5. En nuestra serie, la estancia media postoperatoria ha sido de 10.6 días, con una desviación estándar de 4.9 días. Siguiendo la clasificación de Clavien et al <sup>492</sup>, en nuestra serie ha existido algún tipo de morbilidad asociada a la intervención quirúrgica en 28 pacientes (19%), que se distribuyen en cada categoría según se muestra en la tabla 4.5, no habiéndose presentado ninguna morbilidad en los 119 pacientes (81%) restantes. Sólo ha habido 1 paciente (0.7%) fallecido del total de 147 que constituyen nuestra serie, muerte provocada por descompensación de un problema cardiológico que presentaba de base.

En relación a las reintervenciones, únicamente 1 paciente (0.7%) ha necesitado una relaparotomía, debido a la aparición de una colección purulenta en región pélvica que no podía resolverse mediante radiología intervencionista.

Finalmente, se han incluido las variables que informan del estado final o actual del paciente en relación a la enfermedad oncológica estudiada en esta tesis, junto al abordaje planteado (quimioterapia vs cirugía) en aquellos casos en los que se ha producido una recidiva hepática o extrahepática y la localización como se puede apreciar en la tabla 4.5.

**Tabla 4.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.**

Variable	Categoría	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Estancia postoperatoria (días) (n=145)		145 (10.6 ± 4.9)		
Morbilidad postoperatoria (Clavien-Dindo) (n=147)	No			119 (81%)
	Grado I			9 (6.1%)
	Grado II			15 (10.2%)
	Grado III			3 (2.0%)
	Grado IV			0 (0%)
Reintervención (n=147)	No			147 (99.3%)
	Si			1 (0.7%)
Mortalidad postoperatoria (n=147)	No			146 (99.3%)
	Si			1 (0.7%)
Estado del paciente (n=147)	Muerto con enfermedad			73 (49.7%)
	Muerto sin enfermedad			13 (8.8%)
	Vivo con enfermedad			11 (7.5%)
	Vivo sin enfermedad			50 (34%)
Recidiva hepática (n=147)	No			65 (44.2%)
	Si			82 (55.8%)
Tiempo entre 1ª cirugía y recidiva hepática (meses) (n=56)		56 (16.2 ± 15.4)		
Tratamiento recidiva hepática (n=82)	Cirugía			33 (40.2%)
	Quimioterapia			49 (59.8%)

Variable	Categoría	n (X ± DE)	n (Me/Mín-Máx)	n (%)
Reintervención por recidiva hepática (n=147)	No			114 (77.6%)
	1			28 (19.0%)
	2			4 (2.7%)
	3			1 (0.7%)
Recidiva extrahepática (n=147)	No			89 (60.5%)
	Si			58 (39.5%)
Tratamiento recidiva extrahepática (n=58)	Cirugía			15 (25.9%)
	Quimioterapia			43 (74.1%)
Localización enfermedad extrahepática (n=58)	Pulmón			31 (53.5%)
	Peritoneo			11 (18.9%)
	Pulmón + óseas			2 (3.5%)
	Óseas			4 (6.9%)
	Recidiva colorrectal			4 (6.9%)
	Pulmón + ovario			2 (3.5%)
	Cerebro			1 (1.7%)
	Suprarrenales			1 (1.7%)
	Óseas + cerebrales			1 (1.7%)
	Pulmón + peritoneo			1 (1.7%)

n: número de casos. X: media. DE: desviación estándar. Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo.



## 4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.

### 4.2.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL (ANÁLISIS UNIVARIANTE).

En relación a la supervivencia global o actuarial, con el fin de determinar la existencia de factores pronósticos que muestren una asociación estadística con la misma, se ha procedido a realizar el estudio estadístico univariante agrupando los posibles factores pronósticos, como sigue a continuación.

#### 4.2.1.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente.

Tras el análisis estadístico de las variables sexo, edad (años) y riesgo anestésico (ASA), mediante la prueba Chi cuadrado, se ha comprobado la existencia de una asociación estadísticamente significativa solamente con la edad, con un  $p=0.03$ , como puede verse en la tabla 4.6.

**Tabla 4.6. Análisis univariante de los factores pronósticos preoperatorios (factores dependientes del paciente) en relación a la supervivencia global.**

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Sexo	Hombre	94 (63.9 %)	49 (52.1%)	45 (47.9%)	Chi cuadrado	1	<b>0.03</b>
	Mujer	53 (36.1%)	37 (69.8%)	16 (30.2%)			
Edad (años)	≤ 50	19 (12.9%)	10 (52.6%)	9 (47.4%)	Chi cuadrado	2	0.54
	> 50 y < 70	85 (57.8%)	53 (62.4%)	32 (37.6%)			
	≥ 70	43 (29.3%)	23 (53.5%)	20 (46.5%)			
Riesgo ASA	ASA I	5 (3.4%)	4 (75.0%)	1 (25.0%)	Chi cuadrado	2	0.23
	ASA II	50 (34.3%)	25 (50.0%)	25 (50.0%)			
	ASA III	91 (62.3%)	58 (63.7%)	33 (36.3%)			
	ASA IV	0 (0 %)		0 (0.0%)			

n: número de casos. ASA: American Society of Anesthesiologists. GL: grados de libertad.

#### **4.2.1.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario CCR.**

Tras el análisis estadístico mediante la prueba Chi cuadrado, se ha podido determinar la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre los factores pronósticos Hospital de procedencia (H.U. San Cecilio vs otros hospitales), con una  $p=0.02$ , y la afectación ganglionar del tumor CCR primario, con una  $p=0.005$  y la supervivencia global, como se muestra en la tabla 4.7.

#### **4.2.1.3. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las MHCCR.**

Únicamente el número de MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global con una  $p=0.03$ , como se expresa en la tabla 4.8.

**Tabla 4.7. Análisis univariante de los factores pronósticos preoperatorios (factores dependientes del tumor primario CCR) en relación a la supervivencia global.**

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Localización	Colon	104 (71.2%)	62 (59.6%)	42 (40.4%)	Chi cuadrado	3	0.72
	Recto	42 (28.8%)	23 (54.8%)	19 (45.2%)			
Hospital procedencia	H.U. San Cecilio	101 (68.7%)	53 (52.5%)	48 (47.5%)	Chi cuadrado	1	<b>0.02</b>
	Otro hospital	46 (31.3%)	33 (71.7%)	13 (28.3%)			
Clasificación Dukes	Estadio A	2 (1.4%)	0 (0%)	2 (100.0%)	Chi cuadrado	3	0.24
	Estadio B	31 (20.5%)	18 (56.7%)	13 (43.3%)			
	Estadio C	34 (23.3%)	23 (67.6%)	11 (32.4%)			
	Estadio D	80 (54.8%)	45 (56.2%)	35 (43.8%)			
TNM (T)	T1+T2	11 (7.5%)	6 (50.0%)	5 (50.0%)	Chi cuadrado	1	0.57
	T3+T4	136 (92.5%)	80 (59.1%)	56 (40.9%)			

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Afectación ganglionar	No	53 (36.3%)	23 (43.4%)	30 (56.6%)	Chi cuadrado	1	<b>0.005</b>
	Si	94 (63.7%)	64 (67.4%)	30 (32.6%)			
Afectación órganos vecinos	No	133 (92.4%)	76 (57.1%)	57 (42.9%)	Chi cuadrado	1	0.31
	Si	11 (7.6%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)			
Tratamiento neoadyuvante	No	119 (83.2%)	72 (60.5%)	47 (39.5%)	Chi cuadrado	1	0.18
	Si	23 (17.8%)	10 (45.8%)	13 (54.2%)			
Tratamiento adyuvante	No	19 (12.9%)	11 (57.9%)	8 (42.1%)	Chi cuadrado	1	0.95
	Si	128 (87.1%)	75 (58.6%)	53 (41.4%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad. H.U.: Hospital Universitario.

**Tabla 4.8. Análisis univariante de los factores pronósticos preoperatorios (factores dependientes de las MHCCR) en relación a la supervivencia global**

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Tiempo entre cirugía primario y diagnóstico MHCCR (meses)	< 12	36 (43.4%)	25 (69.4%)	11 (30.6%)	Chi cuadrado	2	0.09
	12-24	20 (24.1%)	9 (45.0%)	11 (55.0%)			
	> 24	27 (32.5%)	20 (74.1%)	7 (25.9%)			
Sincronicidad	Metacrónicas	71 (48.3%)	45 (63.4%)	26 (36.6%)	Chi cuadrado	1	0.25
	Sincrónicas	76 (51.7%)	35 (46.0%)	41 (53.1%)			
CA 19.9 (ng/dl)	< 100	125 (88.0%)	70 (85.4%)	55 (44.0%)	Chi cuadrado	1	0.25
	≥ 100	17 (12.0%)	12 (70.6%)	5 (29.4%)			
CEA (ng/dl)	< 20	119 (81.0%)	66 (55.5%)	53 (44.5%)	Chi cuadrado	1	0.12
	≥ 20	28 (19.0%)	20 (71.4%)	8 (28.6%)			

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Quimioterapia neoadyuvante	No	57 (38.8%)	35 (61.4%)	22 (38.6%)	Chi cuadrado	1	0.57
	Si	90 (61.2%)	51 (56.7%)	39 (43.3%)			
Respuesta al tratamiento quimioterápico	≥ 50%	15 (25%)	6 (40.0%)	9 (60.0%)	Chi cuadrado	1	0.11
	< 50%	45 (75%)	31 (68.9%)	14 (31.1%)			
Multicentricidad	Única	74 (50.3%)	40 (54.1%)	34 (45.9%)	Chi cuadrado	1	0.27
	Múltiple	73 (49.7%)	46 (63.0%)	27 (37.0%)			
MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente	≤ 3	124 (84.4%)	68 (54.8%)	56 (45.2%)	Chi cuadrado	1	0.03
	> 3	23 (15.6%)	18 (78.3%)	5 (21.7%)			
Lateralidad	Unilobar	92 (62.6%)	52 (56.5%)	40 (43.5%)	Chi cuadrado	1	0.52
	Bilobar	55 (37.4%)	34 (61.8%)	21 (38.2%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad.

#### **4.2.1.4. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.**

En el análisis estadístico univariante mediante la prueba Chi cuadrado de los posibles factores intraoperatorios dependientes de la resección hepática, el tipo de Intervención realizada ( $p=0.03$ ), la resecabilidad intraoperatoria ( $p=0.03$ ) y el tratamiento potencialmente curativo ( $p=0.001$ ), han mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global, como se muestra en la tabla 4.9.

#### **4.2.1.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.**

Una vez analizados los factores dependientes del seguimiento postoperatorio mediante la prueba Chi cuadrado, han mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia global factores como la presencia o no de recidiva hepática ( $p=0.001$ ) y la presencia o no de recidiva extrahepática ( $p=0.001$ ), así como el tratamiento de la recidiva hepática mediante cirugía o quimioterapia ( $p=0.001$ ) y el tratamiento de la recidiva extrahepática mediante cirugía o quimioterapia ( $p=0.001$ ). Del mismo modo, la reintervención por recidiva hepática también se ha comportado como un factor estadísticamente significativo en relación con la supervivencia global, como se muestra en la tabla 4.10.



**Tabla 4.9. Análisis univariante de los factores pronósticos intraoperatorios (factores dependientes de la resección hepática) en relación a la supervivencia global.**

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Número MHCCR tratadas	Única	43 (31.4%)	27 (62.8%)	16 (37.2%)	Chi cuadrado	1	0.29
	Múltiple	94 (68.6%)	50 (53.2%)	44 (46.8%)			
Intervención realizada	Laparotomía exploradora	10 (6.8%)	9 (90.9%)	1 (9.1%)	Chi cuadrado	3	<b>0.03</b>
	Resección hepática	94 (63.9%)	49 (51.6%)	45 (48.4%)			
	Radiofrecuencia	23 (15.6%)	17 (73.9%)	6 (26.1%)			
	Resección hepática + radiofrecuencia	20 (13.6%)	11 (55.0%)	9 (45.0%)			
Resecabilidad intraoperatoria	No	53 (36.1%)	37 (69.8%)	16 (30.2%)	Chi cuadrado	1	<b>0.03</b>
	Si	94 (63.9%)	49 (52.1%)	45 (47.9%)			
Tipo cirugía hepática	Anatómica	43 (37.7%)	18 (41.9%)	25 (58.1%)	Chi cuadrado	1	0.07
	No anatómica	71 (62.3%)	42 (59.2%)	29 (40.8%)			
Resección hepática mayor	Resección mayor	26 (15.4%)	15 (57.7%)	11 (52.3%)	Chi cuadrado	1	0.94
	Resto	121	71 (58.7%)	50 (41.3%)			

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
		(71.6%)					
Tratamiento potencialmente curativo	No	60 (40.8%)	45 (75.0%)	15 (25.0%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Si	87 (59.2%)	41 (47.1%)	46 (52.9%)			
Segmentos resecaados (incluye parciales)	< 3	91 (80%)	48 (53.3%)	43 (46.7%)	Chi cuadrado	1	0.92
	≥ 3	23 (20%)	12 (52.2%)	11 (47.8%)			
Enfermedad extrahepática	No	133 (90.5%)	76 (57.1%)	57 (42.9%)	Chi cuadrado	1	0.30
	Si	14 (9.5%)	10 (71.4%)	4 (28.6%)			
Requerimientos transfusionales intraoperatorios	No	77 (52.4%)	43 (55.8%)	34 (44.2%)	Chi cuadrado	1	0.49
	Si	70 (47.6%)	43 (61.4%)	27 (38.6%)			
Márgenes quirúrgicos	R0 (borde libre de tumor)	76 (87.4%)	34 (44.7%)	42 (55.3%)	Chi cuadrado	1	0.08
	R1 (borde microsc. + o <1 mm.)	11 (12.6%)	8 (72.7%)	3 (27.3%)			
Tamaño MHCCR mayor por A.P. (mm)	≤ 25	53 (46.5%)	26 (49.1%)	27 (50.9%)	Chi cuadrado	1	0.59
	> 25	61 (53.5%)	33 (54.1%)	28 (45.9%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad. A.P.: anatomía patológica.

**Tabla 4.10. Análisis univariante de los factores pronósticos postoperatorios (factores dependientes del seguimiento postoperatorio) en relación a la supervivencia global.**

Variable	Categoría	n (%)	Muertos n (%)	Vivos n (%)	Prueba	GL	p
Morbilidad postoperatoria (Dindo-Clavien)	No	119 (81%)	67 (56.3%)	52 (43.7%)	Chi cuadrado	2	0.09
	Grado I-II	24 (16.3%)	18 (75.0%)	6 (25%)			
	Grado III-IV-V	4 (2.7%)	1 (25.0%)	3 (75%)			
Recidiva hepática	No	65 (44.2%)	26 (40.0%)	39 (60.0%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Si	82 (55.8%)	60 (73.5%)	22 (26.5%)			
Tiempo entre 1ª cirugía y recidiva hepática (meses)	≤12	29 (51.8%)	22 (75.9%)	7 (24.1%)	Chi cuadrado	1	0.18
	>12	27 (48.2%)	16 (59.3%)	11 (40.7%)			
Tratamiento recidiva hepática	Cirugía	33 (40.2%)	16 (48.5%)	17 (51.5%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Quimioterapia	49 (59.8%)	44 (89.8%)	5 (10.2%)			
Reintervención por recidiva hepática	No	114 (77.6%)	70 (61.4%)	44 (38.6%)	Chi cuadrado	3	<b>0.04</b>
	1	28 (19.0%)	13 (46.4%)	15 (53.6%)			
	2	4 (2.7%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)			
	3	1 (0.7%)	1 (100%)	0 (0.0%)			
Recidiva extrahepática	No	89 (60.5%)	40 (44.9%)	49 (55.1%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Si	58 (39.5%)	46 (79.3%)	12 (20.7%)			
Tratamiento recidiva extrahepática	Cirugía	15 (25.9%)	8 (56.2%)	7 (43.8%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Quimioterapia	43 (74.1%)	38 (88.4%)	5 (11.6%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad.

#### **4.2.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (ANÁLISIS UNIVARIANTE).**

En relación a la supervivencia libre de enfermedad, con el fin de determinar la existencia de factores pronósticos que muestren una asociación estadística con la misma, se ha procedido a realizar el estudio estadístico univariante agrupando los posibles factores pronósticos, como sigue a continuación.

##### **4.2.2.1. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del paciente.**

Tras el análisis estadístico de las variables sexo, edad (años) y riesgo anestésico (ASA), mediante la prueba Chi cuadrado, se ha comprobado que no existe una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad, como puede verse en la tabla 4.11.

##### **4.2.2.2. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes del tumor primario CCR.**

Tras el análisis estadístico mediante la prueba Chi cuadrado, se ha podido determinar la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre los factores pronósticos Hospital de procedencia (H.U. San Cecilio vs otros hospitales), con una  $p=0.01$ , y la afectación ganglionar del tumor CCR primario, con una  $p=0.02$  y la supervivencia libre de enfermedad, como se muestra en la tabla 4.12.

**Tabla 4.11. Análisis univariante de los factores pronósticos preoperatorios (factores dependientes del paciente) en relación a la supervivencia libre de enfermedad.**

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto pacientes n (%)	Prueba	GL	p
Sexo	Hombre	94 (63.9 %)	37 (39.4%)	57 (60.6%)	Chi cuadrado	1	0.06
	Mujer	53 (36.1%)	13 (24.5%)	40 (75.5%)			
Edad (años)	≤ 50	19 (12.9%)	8 (42.1%)	11 (57.9%)	Chi cuadrado	2	0.22
	> 50 y < 70	85 (57.8%)	24 (28.4%)	61 (71.6%)			
	≥ 70	43 (29.3%)	18 (41.9%)	25 (58.1%)			
Riesgo ASA	ASA I	5 (2.8%)	1 (25.0%)	4 (75.0%)	Chi cuadrado	2	0.43
	ASA II	50 (34.5%)	20 (40.0%)	30 (60.0%)			
	ASA III	91 (62.8%)	27 (29.7%)	64 (70.3%)			
	ASA IV	0 (0 %)	0 (0%)	0 (0%)			

n: número de casos. ASA: American Society of Anesthesiologists. GL: grados de libertad.

**Tabla 4.12. Análisis univariante de los factores pronósticos preoperatorios (factores dependientes del tumor primario CCR) en relación a la supervivencia libre de enfermedad.**

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes n (%)	Prueba	GL	p
Localización	Colon	104 (71.2%)	35 (33.6%)	69 (66.4%)	Chi cuadrado	3	0.79
	Recto	42 (28.8%)	15 (35.7%)	27 (64.3%)			
Hospital procedencia	H.U. San Cecilio	101 (68.7%)	41 (40.6%)	60 (59.4%)	Chi cuadrado	1	<b>0.01</b>
	Otro hospital	46 (31.3%)	9 (19.6%)	37 (80.4%)			
Clasificación Dukes	Estadio A	2 (1.4%)	2 (100%)	0 (0%)	Chi cuadrado	3	0.18
	Estadio B	31 (20.5%)	11 (36.7%)	20 (63.3%)			
	Estadio C	34 (23.3%)	9 (26.5%)	35 (73.5%)			
	Estadio D	80 (54.8%)	28 (35.0%)	52 (65.0%)			
TNM (T)	T1+T2	11 (7.5%)	5 (45.5%)	6 (54.5%)	Chi cuadrado	1	0.26
	T3+T4	136 (92.5%)	45 (32.8%)	90 (67.2%)			
Afectación ganglionar	No	53 (36.3%)	24 (45.3%)	29 (54.7%)	Chi cuadrado	2	<b>0.02</b>
	Si	94 (63.7%)	25 (27.2%)	69 (72.8%)			

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes n (%)	Prueba	GL	p
Afectación órganos vecinos	No	133 (92.4%)	47 (35.3%)	86 (64.7%)	Chi cuadrado	1	0.24
	Si	11 (7.6%)	2 (18.2%)	9 (81.8%)			
Tratamiento neoadyuvante	No	119 (83.2%)	37 (31.1%)	82 (68.9%)	Chi cuadrado	1	0.07
	Si	23 (17.8%)	12 (52.2%)	11 (47.8%)			
Tratamiento adyuvante	No	19 (12.9%)	8 (42.1%)	11 (57.9%)	Chi cuadrado	1	0.42
	Si	128 (87.1%)	42 (32.8%)	86 (67.2%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad. H.U.: Hospital Universitario.

#### **4.2.2.3. Factores pronósticos preoperatorios. Factores dependientes de las MHCCR.**

Únicamente la existencia de una MHCCR única o múltiple ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad, con una  $p=0.03$ , como se expresa en la tabla 4.13.

#### **4.2.2.4. Factores pronósticos intraoperatorios. Factores dependientes de la resección hepática.**

En el análisis estadístico univariante mediante la prueba Chi cuadrado de los posibles factores intraoperatorios dependientes de la resección hepática, el tipo de Intervención realizada ( $p=0.004$ ), la resecabilidad intraoperatoria ( $p=0.004$ ) y el tratamiento potencialmente curativo ( $p=0.001$ ), han mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad, como también ocurría con la supervivencia global. Junto con estos factores, también existe una asociación estadísticamente significativa de los márgenes quirúrgicos y la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0.05$ ), a diferencia con la supervivencia global, como se muestra en la tabla 4.14.



**Tabla 4.13. Análisis univariante de los factores pronósticos preoperatorios (factores dependientes de las MHCCR) en relación a la supervivencia libre de enfermedad.**

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes n (%)	Prueba	GL	p
Tiempo entre cirugía primaria y diagnóstico MHCCR (meses)	< 12	36 (43.4%)	10 (27.8%)	26 (72.2%)	Chi cuadrado	2	0.09
	12-24	20 (24.1%)	6 (30.0%)	14 (70.0%)			
	> 12	27 (32.5%)	7 (25.9%)	20 (74.1%)			
Sincronicidad	Metacrónicas	71 (48.3%)	21 (29.6%)	50 (70.4%)	Chi cuadrado	1	0.37
	Sincrónicas	76 (51.7%)	30 (39.5%)	46 (60.5%)			
CA 19.9 (UI/l)	< 100	125 (88.0%)	44 (89.8%)	81 (87.1%)	Chi cuadrado	1	0.63
	≥ 100	17 (12.0%)	5 (10.2%)	12 (12.9%)			
CEA (ng/dl)	< 20	119 (81.0%)	42 (35.2%)	77 (64.8%)	Chi cuadrado	1	0.49
	≥ 20	28 (19.0%)	8 (28.6%)	20 (71.4%)			

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes n (%)	Prueba	GL	p
Quimioterapia neoadyuvante	No	57 (38.8%)	19 (33.3%)	38 (66.7%)	Chi cuadrado	1	0.89
	Si	90 (61.2%)	31 (34.4%)	59 (65.6%)			
Respuesta al tratamiento quimioterápico	≥ 50%	15 (25%)	8 (53.3%)	7 (46.7%)	Chi cuadrado	3	0.09
	< 50%	45 (75%)	10 (22.2%)	35 (77.8%)			
Multicentricidad	Única	74 (50.3%)	31 (41.9%)	43 (58.1%)	Chi cuadrado	1	<b>0.04</b>
	Múltiple	73 (49.7%)	19 (26.0%)	54 (74.0%)			
MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente	≤ 3	124 (84.4%)	46 (37.1%)	78 (62.9%)	Chi cuadrado	1	0.06
	> 3	23 (15.6%)	4 (17.4%)	19 (82.6%)			
Lateralidad	Unilobar	92 (62.6%)	35 (38.0%)	57 (62.0%)	Chi cuadrado	1	0.18
	Bilobar	55 (37.4%)	15 (27.3%)	40 (72.7%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad.

**Tabla 4.14. Análisis univariante de los factores pronósticos intraoperatorios (factores dependientes de la resección hepática) en relación a la supervivencia libre de enfermedad.**

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes (%)	Prueba	GL	p
Número MHCCR tratadas	Única	43 (31.4%)	14 (32.6%)	29 (67.4%)	Chi cuadrado	1	0.51
	Múltiple	94 (68.6%)	36 (38.3%)	58 (61.7%)			
Intervención realizada	Laparotomía exploradora	10 (6.8%)	0 (0%)	10 (100%)	Chi cuadrado	3	<b>0.004</b>
	Resección hepática	94 (63.9%)	40 (43.0%)	54 (57.0%)			
	Radiofrecuencia	23 (15.6%)	3 (13.0%)	20 (87.0%)			
	Resección hepática + radiofrecuencia	20 (13.6%)	7 (35.0%)	13 (65.0%)			
Resecabilidad operatoria	No	53 (36.1%)	10 (18.9%)	43 (81.1%)	Chi cuadrado	1	<b>0.004</b>
	Si	94 (63.9%)	40 (42.6%)	54 (57.4%)			

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes (%)	Prueba	GL	p
Tipo cirugía hepática	Anatómica	43 (37.7%)	21 (48.8%)	22 (51.2%)	Chi cuadrado	1	0.19
	No anatómica	71 (62.3%)	26 (36.6%)	45 (63.4%)			
Resección hepática mayor	Resección mayor	26 (15.4%)	9 (34.6%)	17 (65.4%)	Chi cuadrado	1	0.94
	Resto	121 (71.6%)	41 (33.9%)	80 (66.1%)			
Tratamiento potencialmente curativo	No	60 (40.8%)	10 (16.7%)	50 (83.3%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Si	87 (59.2%)	40 (46.0%)	47 (54.0%)			
Segmentos resecaos (incluye parciales)	< 3	92 (80%)	38 (41.3%)	54 (58.9%)	Chi cuadrado	1	0.85
	≥ 3	23 (20%)	9 (39.1%)	14 (60.9%)			
Enfermedad extrahepática	No	133 (90.5%)	47 (35.3%)	86 (64.7%)	Chi cuadrado	1	0.29
	Si	14 (9.5%)	3 (21.4%)	11 (78.6%)			
Requerimientos transfusionales intraoperatorios	No	77 (52.4%)	27 (35.1%)	50 (64.9%)	Chi cuadrado	1	0.77
	Si	70 (47.6%)	23 (32.9%)	47 (67.1%)			

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de pacientes (%)	Prueba	GL	p
Márgenes quirúrgicos	R0 (borde libre de tumor)	76 (87.4%)	39 (51.3%)	37 (48.7%)	Chi cuadrado	1	<b>0.05</b>
	R1 (borde microsc. + o <1 mm.)	11 (12.6%)	9 (81.8%)	2 (18.2%)			
Tamaño MHCCR mayor por A.P.	≤ 25	53 (46.5%)	21 (44.7%)	32 (47.8%)	Chi cuadrado	1	0.74
	> 25	61 (53.5%)	26 (55.3%)	35 (52.2%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad.

#### **4.2.2.5. Factores pronósticos postoperatorios. Factores dependientes del seguimiento postoperatorio.**

El análisis de los factores dependientes del seguimiento postoperatorio mediante la prueba Chi cuadrado, ha mostrado una asociación estadísticamente significativa con la supervivencia libre de enfermedad y factores como la presencia o no de recidiva hepática ( $p=0.001$ ) y la presencia o no de recidiva extrahepática ( $p=0.001$ ), así como el tratamiento de la recidiva hepática mediante cirugía o quimioterapia ( $p=0.001$ ) y el tratamiento de la recidiva extrahepática mediante cirugía o quimioterapia ( $p=0.001$ ), al igual que ocurría con la supervivencia global, como se muestra en la tabla 4.15. El tiempo entre la primera intervención por MHCCR y la aparición de una recidiva hepática también se ha mostrado como un factor relacionado estadísticamente con la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0.01$ ), así como la reintervención por recidiva hepática o rehepatectomía ( $p=0.04$ ) (tabla 4.15).

**Tabla 4.15. Análisis univariante de los factores pronósticos postoperatorios (factores dependientes del seguimiento postoperatorio) en relación a la supervivencia libre de enfermedad.**

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de enfermos n (%)	Prueba	GL	p
Morbilidad postoperatoria (Dindo-Clavien)	No	119 (81%)	41 (34.4%)	78 (65.6%)	Chi cuadrado	2	0.14
	Grado I-II	24 (16.3%)	6 (25.0%)	18 (75.0%)			
	Grado III-IV-V	4 (2.7%)	3 (75.0%)	1 (25.0%)			
Recidiva hepática	No	65 (44.2%)	37 (56.9%)	28 (43.1%)	Chi cuadrado	1	0.001
	Si	82 (55.8%)	13 (15.9%)	69 (84.1%)			
Tiempo entre 1ª cirugía y recidiva hepática (meses)	≤12	29 (51.8%)	2 (6.9%)	27 (93.1%)	Chi cuadrado	1	0.01
	>12	27 (48.2%)	9 (33.3%)	18 (66.7%)			
Tratamiento recidiva hepática	Cirugía	33 (40.2%)	11 (33.3%)	22 (66.7%)	Chi cuadrado	1	0.001
	Quimioterapia	49 (59.8%)	2 (15.4%)	47 (84.6%)			

Variable	Categoría	n (%)	Vivos libre enfermedad n (%)	Resto de enfermos n (%)	Prueba	GL	p
Reintervención por recidiva hepática	No	114 (77.6%)	39 (34.2%)	75 (65.8%)	Chi cuadrado	3	<b>0.04</b>
	1	28 (19.0%)	11 (39.3%)	17 (60.7%)			
	2	4 (2.7%)	0 (0.0%)	4 (100%)			
	3	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (100%)			
Recidiva extrahepática	No	89 (60.5%)	44 (49.4%)	45 (50.6%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Si	58 (39.5%)	6 (10.3%)	52 (89.7%)			
Tratamiento recidiva extrahepática	Cirugía	15 (25.9%)	4 (31.3%)	11 (68.7%)	Chi cuadrado	1	<b>0.001</b>
	Quimioterapia	43 (74.1%)	1 (2.3%)	42 (97.7%)			

n: número de casos. GL: grados de libertad. H.U.: Hospital Universitario.



### **4.2.3. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.**

#### **Análisis multivariante (modelo de regresión de Cox) (n=147).**

Todas las variables con  $p < 0.05$  en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante. Se han realizado 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia global o actuarial como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (Hazard ratio [HR]), su IC del 95% y el valor de  $p$  ( $p < 0.05$ ).

Como se puede ver en la tabla 4.16, en relación a la supervivencia global, cuatro son los factores o variables que han mostrado una correlación estadística significativa, como son la afectación ganglionar del CCR primario (no vs si) ( $p=0.04$ ), la realización de un tratamiento potencialmente curativo (si vs no) ( $p=0.02$ ), la reintervención por recidiva hepática o rehepatectomía (no vs si) ( $p=0.002$ ) y el tratamiento de la recidiva hepática (cirugía vs quimioterapia) ( $p=0.01$ ), por lo que se muestran como factores protectores o de buen pronóstico la no existencia de afectación ganglionar en el CCR primario, la realización de un tratamiento considerado potencialmente curativo, la no necesidad de una rehepatectomía y, en el caso de la existencia de una recidiva hepática, el tratamiento quirúrgico de la misma.

En relación con la supervivencia libre de enfermedad, como también se muestra en la tabla 4.16, cuatro factores han mostrado una significación estadística, como son la afectación ganglionar del CCR primario (no vs si) ( $p=0.04$ ), la realización de un tratamiento potencialmente curativo (si vs no) ( $p=0.01$ ), los márgenes quirúrgicos (R0

vs R1) (0.003) y el tratamiento de la recidiva hepática (cirugía vs quimioterapia) ( $p=0.01$ ), por lo que se muestran como factores protectores o de buen pronóstico la no existencia de afectación ganglionar en el CCR primario, la realización de un tratamiento considerado potencialmente curativo, la existencia de unos márgenes quirúrgico libre de tumor o resección R0 y el tratamiento quirúrgico de la recidiva hepática.

**Tabla 4.16. Análisis multivariante (modelo de regresión de Cox) en los que se han incluido aquellas variables que han presentado una  $p<0.05$  en el análisis univariante de la supervivencia global y libre de enfermedad.**

Factor pronóstico	Favorable vs no favorable	Hazard ratio	IC 95%	p
<b>Supervivencia global</b>				
Afectación ganglionar CCR	No vs Si	1.650	1.007-2.703	<b>0.04</b>
Tratamiento potencialmente curativo	Si vs No	7.245	1.371-15.274	<b>0.02</b>
Reintervención por recidiva hepática	No vs Si	6.231	1.954-19.865	<b>0.002</b>
Tratamiento recidiva MHCCR	Cirugía vs Quimioterapia	3.978	1.306-12.119	<b>0.01</b>
<b>Supervivencia libre de enfermedad</b>				
Afectación ganglionar CCR	No vs Si	1.621	1.019-2.578	<b>0.04</b>
Tratamiento potencialmente curativo	Si vs No	3.277	1.242-8.646	<b>0.01</b>
Márgenes quirúrgicos (AP)	R0 vs R1	3.229	1.502-6.943	<b>0.003</b>
Tratamiento recidiva MHCCR	Cirugía vs Quimioterapia	2.289	1.160-4.519	<b>0.01</b>

IC: intervalo de confianza. AP: anatomía patológica. R0: borde libre de tumor. R1: borde microscópicamente afectado o  $< 1$  mm.

#### **4.2.4. REPRESENTACIÓN GRÁFICA VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.**

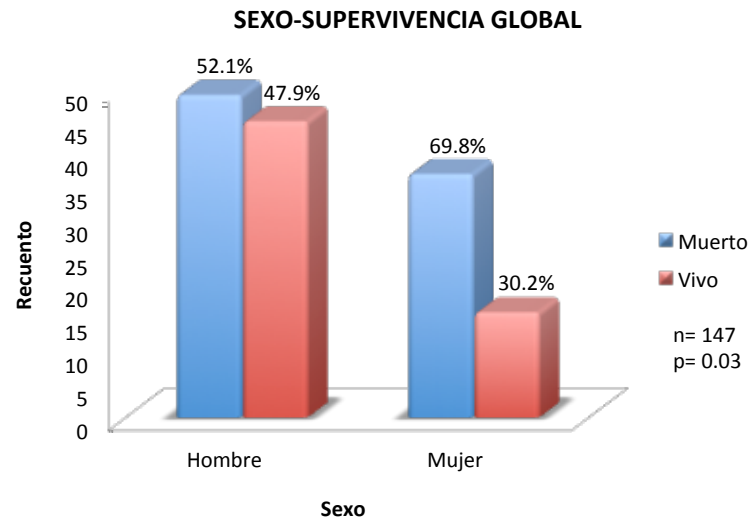
En los gráficos 4.1-4.12 se muestran las gráficas correspondientes a las variables que han presentado significación estadística en el análisis univariante de supervivencia global o actuarial (SG).

#### **4.2.5. REPRESENTACIÓN GRÁFICA VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.**

En los gráficos 4.13-4.23 se muestran las gráficas correspondientes a las variables que han presentado significación estadística en el análisis univariante de supervivencia libre de enfermedad (S.L.E.).

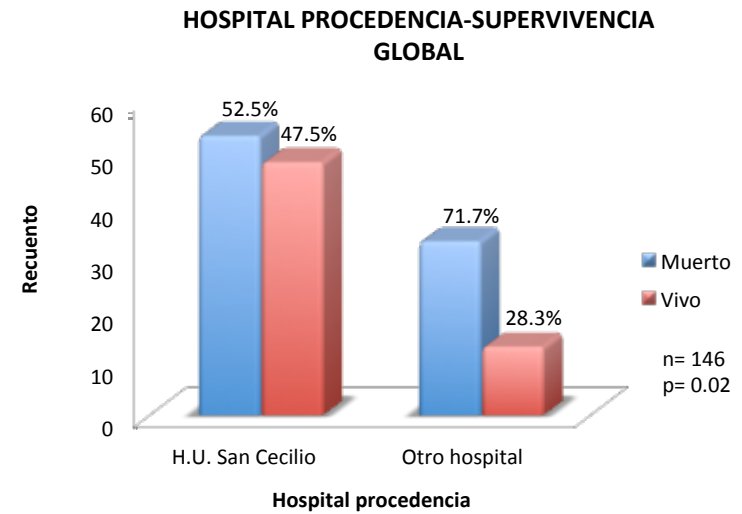
**Gráfico 4.1. Sexo-SG.**

□

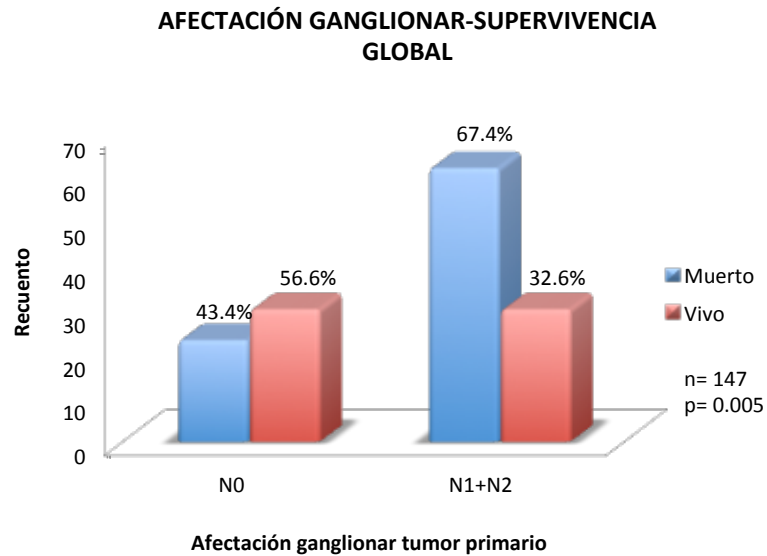


**Gráfico 4.2. Hospital procedencia-SG.**

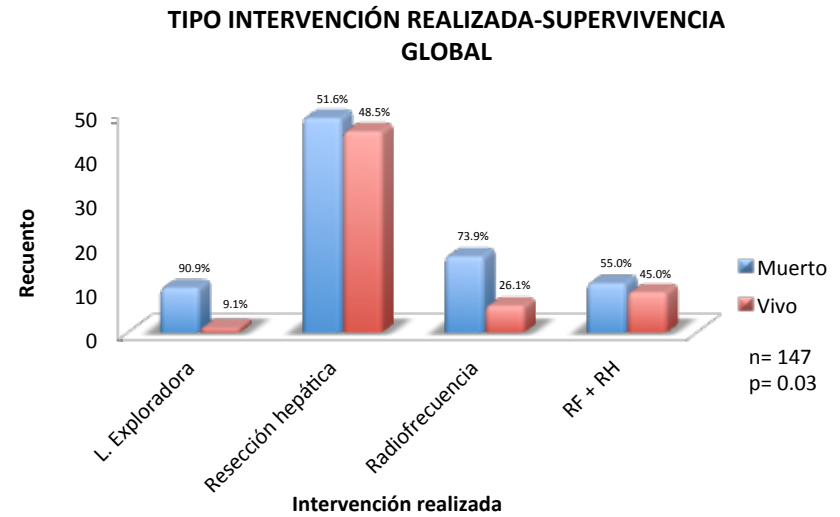
□



**Gráfico 4.3. Afectación ganglionar CCR-SG.**

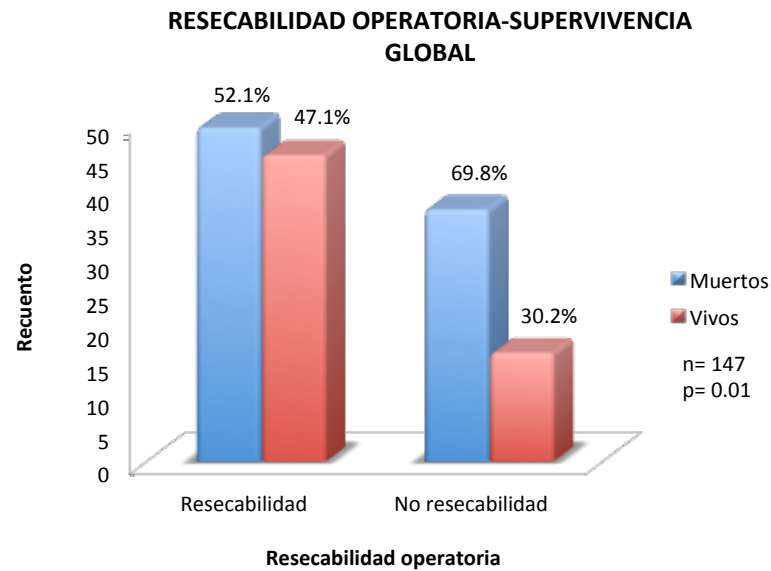


**Gráfico 4.4. Tipo Intervención realizada-SG.**



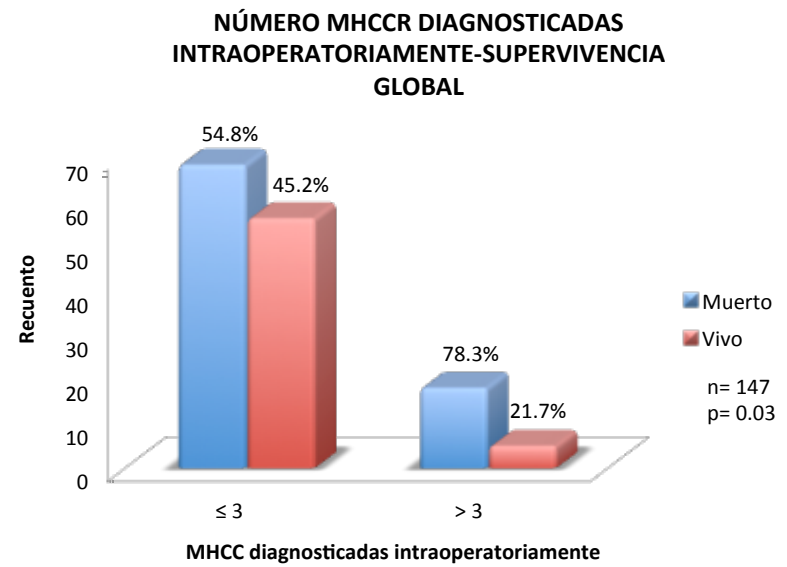
**Gráfico 4.5. Resecabilidad operatoria-SG.**

□

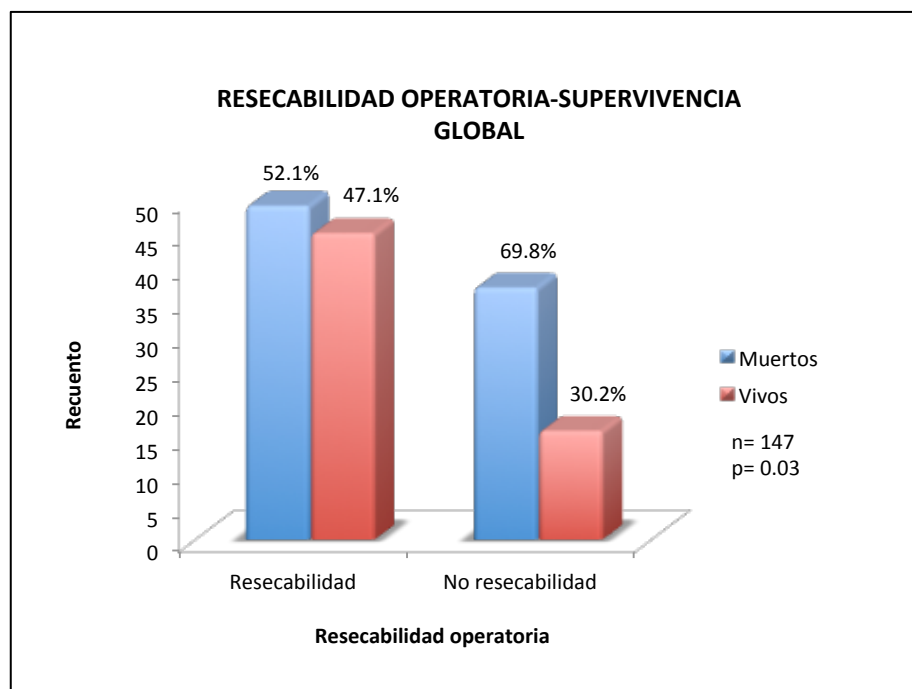


**Gráfico 4.6. MHCCR dx. intraoperatoriamente-SG.**

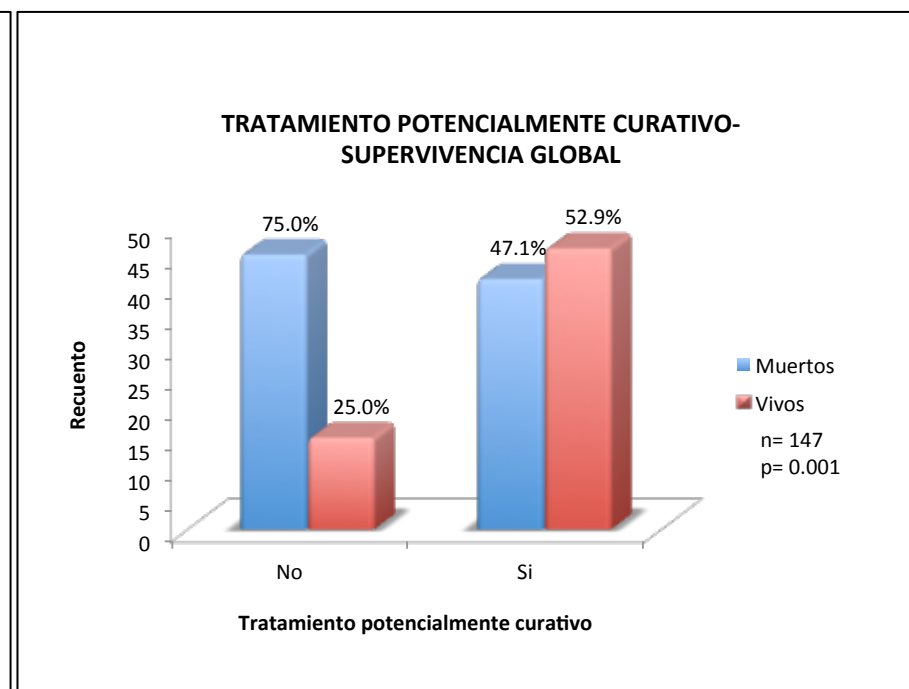
□



**Gráfico 4.7. Resecabilidad operatoria-SG.**

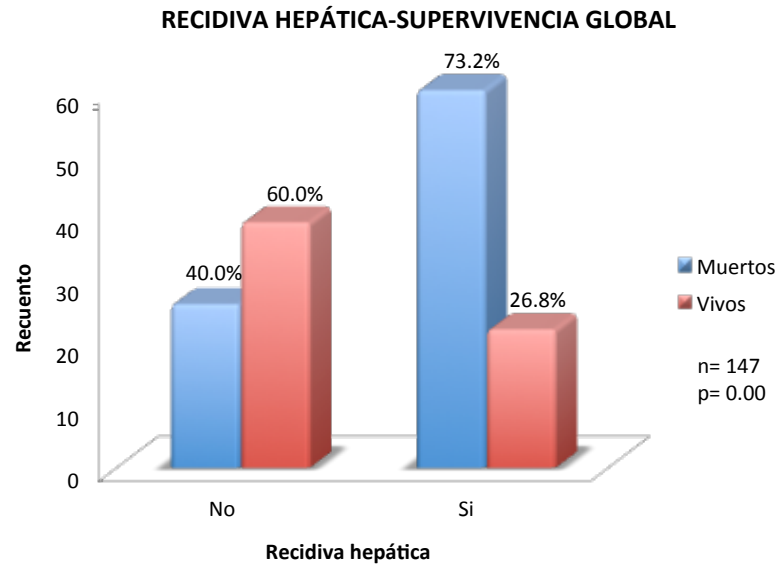


**Gráfico 4.8. Tratamiento potencialmente curativo-SG.**



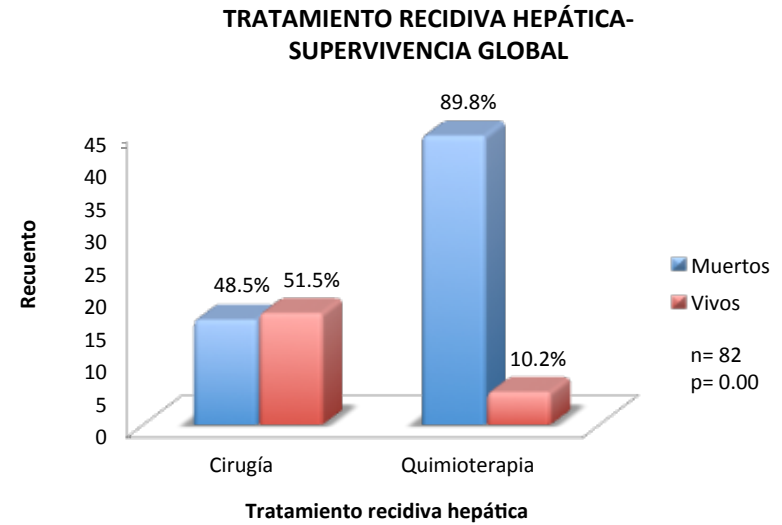
**Gráfico 4.9. Recidiva hepática-SG.**

□



**Gráfico 4.10. Tratamiento recidiva hepática-SG.**

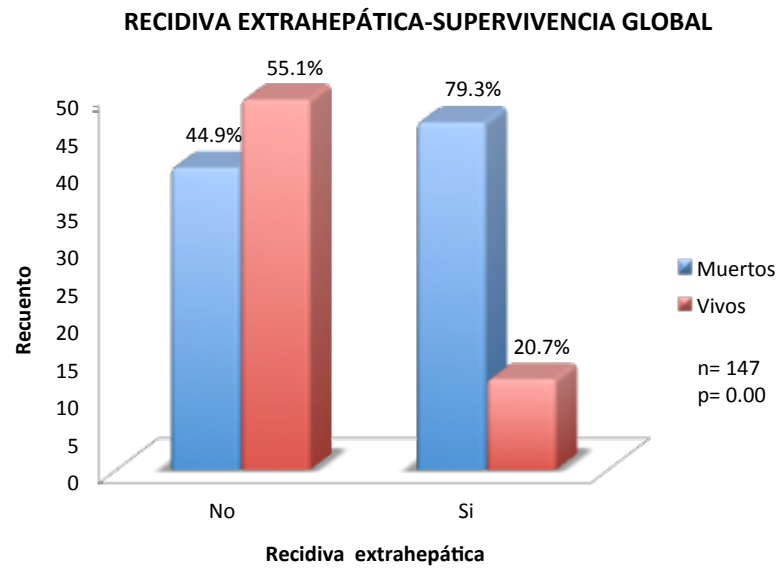
□





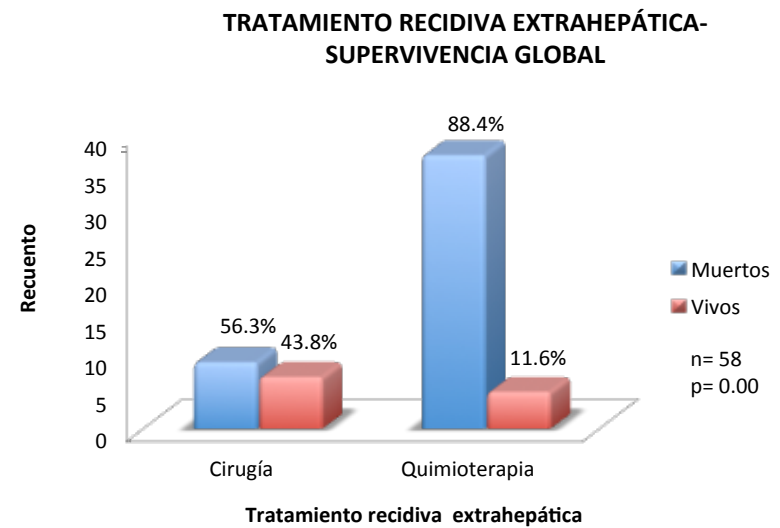
**Gráfico 4.11. Recidiva extrahepática-SG.**

□



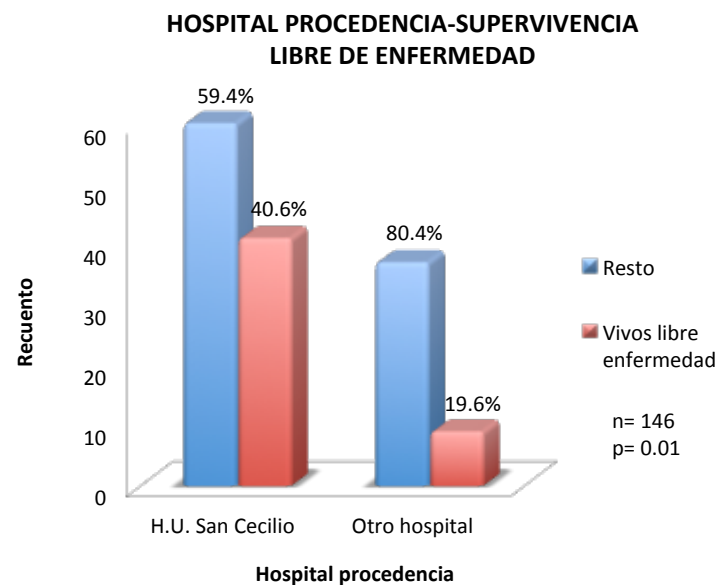
**Gráfico 4.12. Tratamiento recidiva extrahepática-SG.**

□



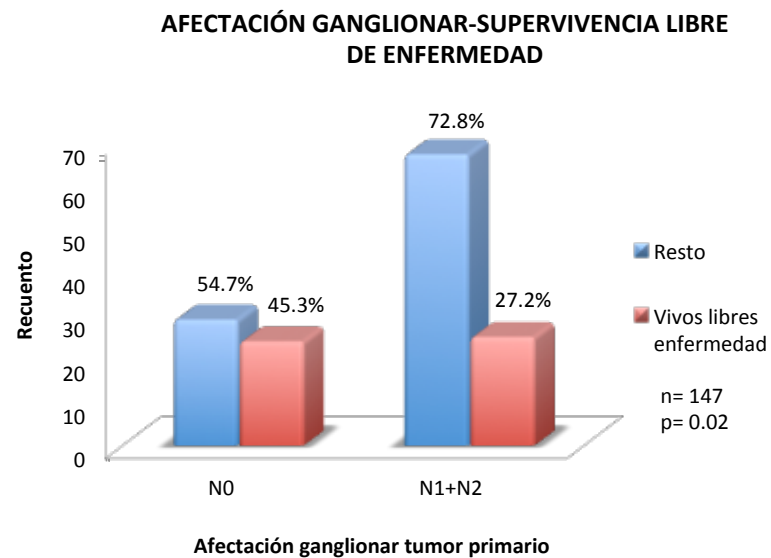
**Gráfico 4.13. Hospital procedencia-SLE.**

□



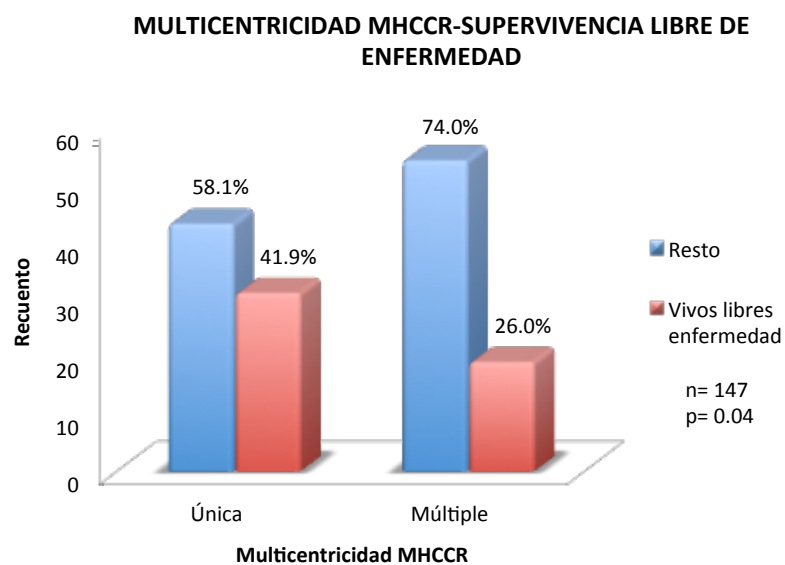
**Gráfico 4.14. Afectación ganglionar CCR-SLE.**

□



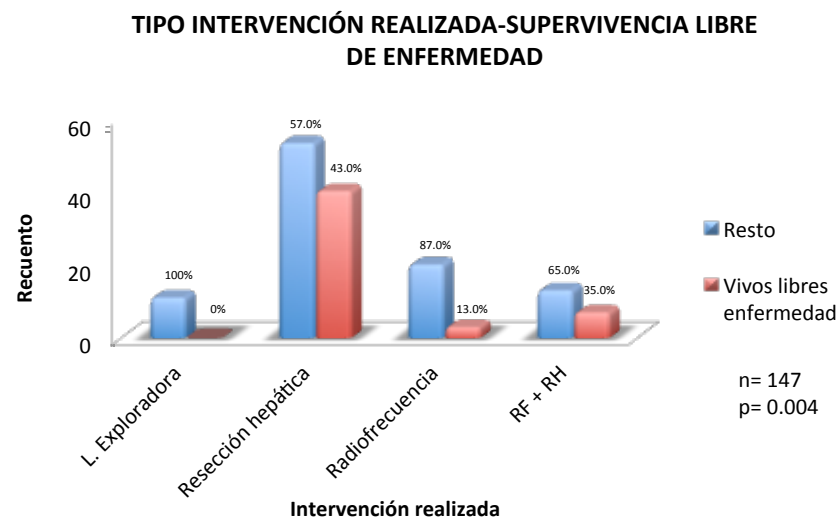
**Gráfico 4.15. Multicentricidad MHCCR-SLE.**

□



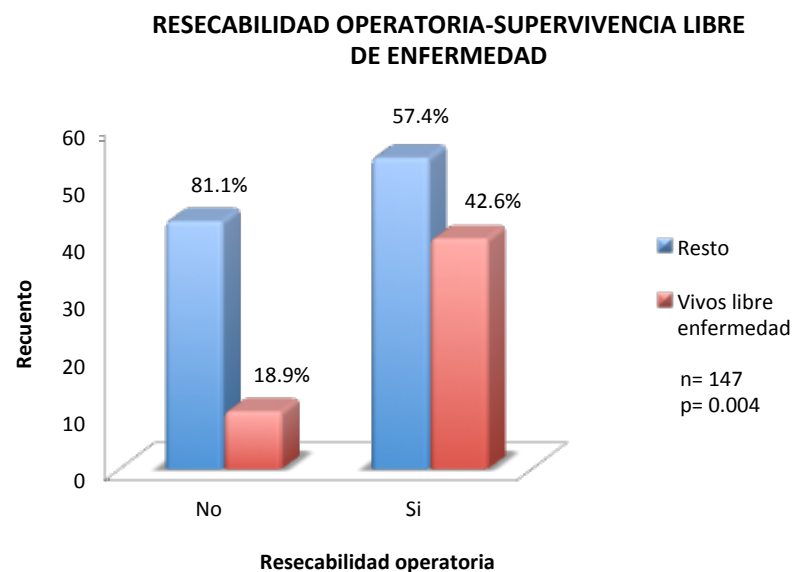
**Gráfico 4.16. Tipo intervención realizada-SLE.**

□



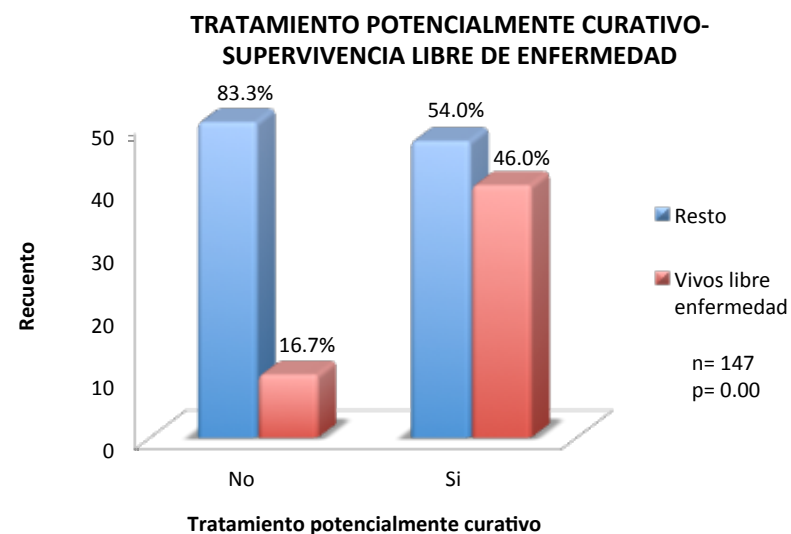
**Gráfico 4.17. Resecabilidad operatoria-SLE.**

□



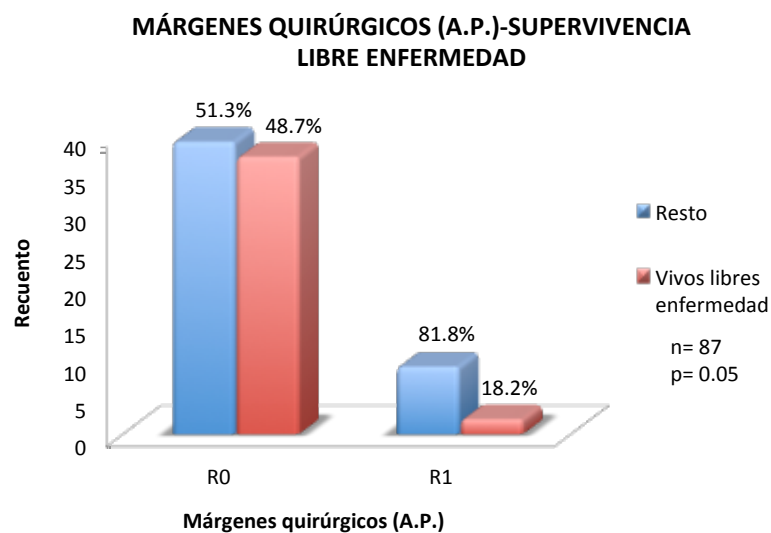
**Gráfico 4.18. Tratamiento potencialmente curativo-SLE.**

□



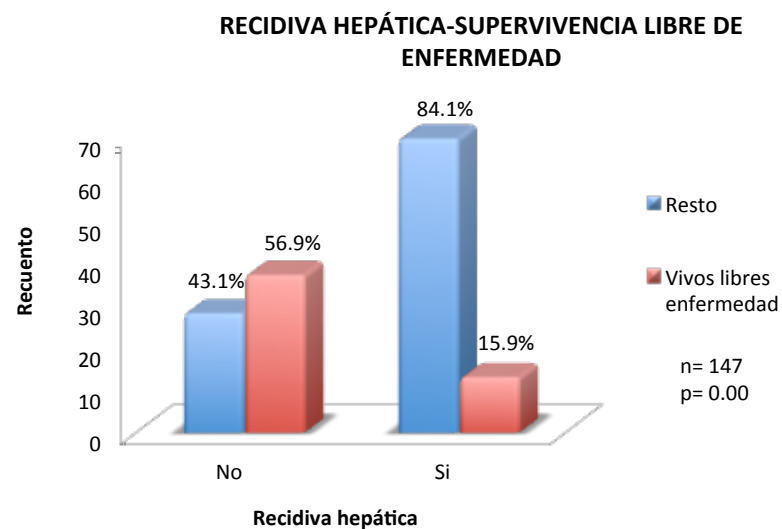
**Gráfico 4.19. Márgenes quirúrgicos-SLE.**

□



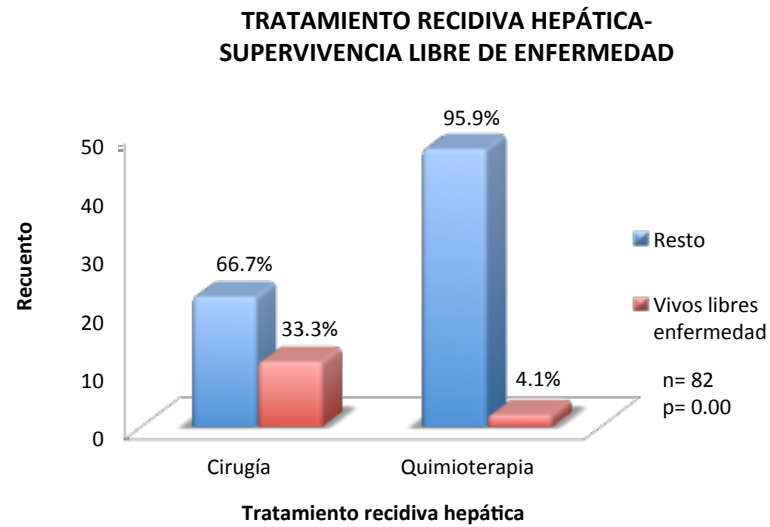
**Gráfico 4.20. Recidiva hepática-SLE.**

□



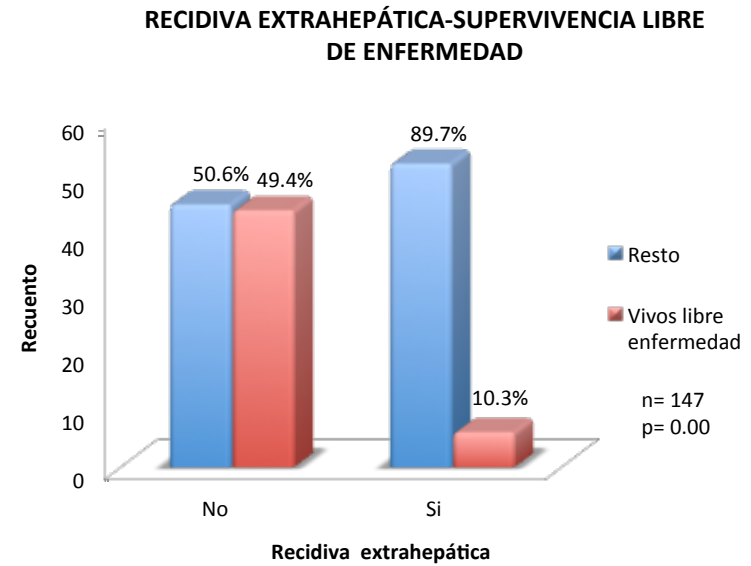
**Gráfico 4.21. Tratamiento recidiva hepática-SLE.**

□



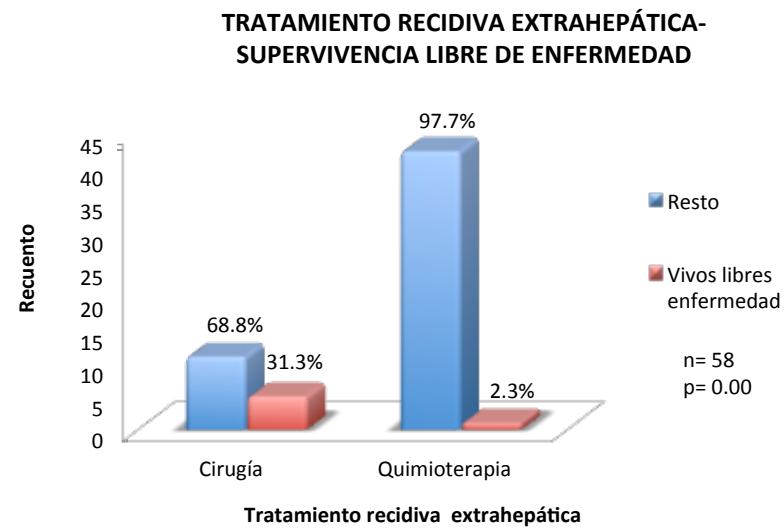
**Gráfico 4.22. Recidiva extrahepática-SLE.**

□



**Gráfico 4.23. Tratamiento recidiva extrahepática-SLE.**

□



#### 4.2.6. ANÁLISIS DE LA ASOCIACIÓN ENTRE DIFERENTES VARIABLES.

Se ha llevado a cabo un estudio estadístico para determinar posible asociación estadística entre las variables consideradas más relevantes tomadas de 2 en 2, aplicando la prueba Chi cuadrado, como se muestra en la tabla 4.17.

**Tabla 4.17. Análisis bivariante de las diferentes variables, aplicando la prueba Chi cuadrado.**

Variables comparadas	Prueba	p
Localización tumor primario (colon/recto) vs sexo (hombre/mujer)	Chi cuadrado	0.71
Localización tumor primario (colon/recto) vs edad ( $\leq 50/50-70/\geq 70$ )	Chi cuadrado	0.17
Localización tumor primario (colon/recto) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente ( $\leq 3/> 3$ )	Chi cuadrado	0.39
Localización tumor primario (colon/recto) vs lateralidad MHCCR (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.65
Localización tumor primario (colon/recto) vs sincronidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.67
Localización tumor primario (colon/recto) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.47
Localización tumor primario (colon/recto) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	0.89
Localización tumor primario (colon/recto) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (no/si)	Chi cuadrado	0.86
Localización tumor primario (colon/recto) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.52
Localización tumor primario (colon/recto) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.88
Localización tumor primario (colon/recto) vs TNM (T) (T1-T2/T3-T4)	Chi cuadrado	0.52
Localización tumor primario (colon/recto) vs TNM (N) (N0/N1/N2)	Chi cuadrado	0.85
Localización tumor primario (colon/recto) vs TNM (M) (M0/M1)	Chi cuadrado	0.79
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs sexo (hombre/mujer)	Chi cuadrado	0.78
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs edad ( $\leq 50/50-70/\geq 70$ )	Chi cuadrado	<b>0.03</b>



Variables comparadas	Prueba	p
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente ( $\leq 3 / > 3$ )	Chi cuadrado	0.19
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs lateralidad MHCCR (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.39
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs sincronicidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.30
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.83
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	0.79
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.95
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.97
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.29
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs TNM (N) (N0/N1/N2)	Chi cuadrado	0.23
TNM (T) (T1-T2/T3-T4) vs TNM (M) (M0/M1)	Chi cuadrado	0.10
TNM (N) (N0/N1/N2) vs sexo (hombre/mujer)	Chi cuadrado	0.85
TNM (N) (N0/N1/N2) vs edad ( $\leq 50 / 50-70 / \geq 70$ )	Chi cuadrado	0.38
TNM (N) (N0/N1/N2) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente ( $\leq 3 / > 3$ )	Chi cuadrado	0.06
TNM (N) (N0/N1/N2) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.25
TNM (N) (N0/N1/N2) vs sincronicidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.27
TNM (N) (N0/N1/N2) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.34
TNM (N) (N0/N1/N2) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	0.78
TNM (N) (N0/N1/N2) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.43
TNM (N) (N0/N1/N2) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.25
TNM (N) (N0/N1/N2) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	<b>0.02</b>
TNM (N) (N0/N1/N2) vs TNM (M) (M0/M1)	Chi cuadrado	0.11
Hospital procedencia (H.U.S.C./otros) vs TNM (T) (T1+T2/T3+T4)	Chi cuadrado	0.42
Hospital procedencia (H.U.S.C./otros) vs TNM (N) (N0/N1/N2)	Chi cuadrado	0.58
Hospital procedencia (H.U.S.C./otros) vs tiempo entre cirugía CCR y diagnóstico MHCCR	Chi cuadrado	0.12
Hospital procedencia (H.U.S.C./otros) vs multicentricidad (única/múltiple)	Chi cuadrado	0.95
Hospital procedencia (H.U.S.C./otros) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.52
CEA (ng/dl) ( $< 20 / \geq 20$ ) vs edad ( $\leq 50 / 50-70 / \geq 70$ )	Chi cuadrado	0.49
CEA (ng/dl) ( $< 20 / \geq 20$ ) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente ( $\leq 3 / > 3$ )	Chi cuadrado	0.13
CEA (ng/dl) ( $< 20 / \geq 20$ ) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.28
CEA (ng/dl) ( $< 20 / \geq 20$ ) vs sincronicidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.95
CEA (ng/dl) ( $< 20 / \geq 20$ ) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.15
CEA (ng/dl) ( $< 20 / \geq 20$ ) vs número intervenciones por	Chi cuadrado	0.59

Variables comparadas	Prueba	p
MHCCR (1/2/3/4)		
CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.81
CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.98
CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.55
CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20) vs TNM (T) (T1-T2/T3-T4)	Chi cuadrado	0.36
CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20) vs TNM (N) (N0/N1/N2)	Chi cuadrado	0.42
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente (≤ 3/> 3)	Chi cuadrado	0.08
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.14
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs sincronidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.24
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.30
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	0.76
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.59
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.08
Edad (≤ 50/50-70/≥ 70) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.08
Sexo (hombre/mujer) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente (≤ 3/> 3)	Chi cuadrado	0.20
Sexo (hombre/mujer) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.98
Sexo (hombre/mujer) vs sincronidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.51
Sexo (hombre/mujer) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.84
Sexo (hombre/mujer) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	0.16
Sexo (hombre/mujer) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.09
Sexo (hombre/mujer) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.27
Sexo (hombre/mujer) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.84
Sexo (hombre/mujer) vs CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20)	Chi cuadrado	0.35
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente (≤ 3/> 3)	Chi cuadrado	0.46
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.85
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs sincronidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.64
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.66
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	0.37
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.90
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.40
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.45
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs TNM (T) (T1-	Chi cuadrado	0.12

Variables comparadas	Prueba	p
T2/T3-T4)		
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs TNM (N) (N0/N1/N2)	Chi cuadrado	0.46
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20)	Chi cuadrado	0.85
Riesgo ASA (ASA I-ASA II/ASA III-ASA IV) vs complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V)	Chi cuadrado	0.20
Sincronicidad (sincrónica/metacrónica) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	<b>0.01</b>
Sincronicidad (sincrónica/metacrónica) vs multicentricidad (única/múltiple)	Chi cuadrado	0.11
Sincronicidad (sincrónica/metacrónica) vs recidiva hepática (no/si)	Chi cuadrado	0.24
Sincronicidad (sincrónica/metacrónica) vs recidiva extrahepática (no/si)	Chi cuadrado	0.79
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs número MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente (≤ 3/> 3)	Chi cuadrado	0.06
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs lateralidad (unilobar/bilobar)	Chi cuadrado	0.10
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs remisión postquirúrgica (parcial/completa)	Chi cuadrado	0.38
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs número intervenciones por MHCCR (1/2/3/4)	Chi cuadrado	<b>0.05</b>
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs enfermedad extrahepática intraoperatoria (NO/SI)	Chi cuadrado	0.88
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.74
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.67
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs TNM (T) (T1-T2/T3-T4)	Chi cuadrado	0.27
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs TNM (N) (N0/N1/N2)	Chi cuadrado	0.10
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs CEA (ng/dl) (< 20/≥ 20)	Chi cuadrado	0.84
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs Edad (≤ 50/50-70/≥ 70)	Chi cuadrado	0.18
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs Sexo (hombre/mujer)	Chi cuadrado	0.17
Tiempo cirugía primario-diagnóstico MHCCR meses (< 12/12-24/> 24) vs Riesgo ASA (ASA I/ASA II/ASA III/ASA IV)	Chi cuadrado	0.70
Recidiva hepática (No/SI)/ Tipo de cirugía realizada (Laparotomía exploradora/Resección hepática/Radiofrecuencia/Resección hepática+Radiofrecuencia)	Chi cuadrado	<b>0.001</b>
Recidiva hepática (No/SI)/ Número de MHCCR	Chi cuadrado	<b>0.001</b>

Variables comparadas	Prueba	p
(única/múltiple)		
Recidiva hepática (NO/SI)/ CA 19.9 (<100/>100)	Chi cuadrado	0.76
Control vascular (NO/SI) vs complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V)	Chi cuadrado	0.21
Control vascular (NO/SI) vs tipo cirugía hepática (no anatómica/anatómica)	Chi cuadrado	<b>0.00</b>
Control vascular (NO/SI) vs tipo intervención realizada (Laparotomía exploradora/resección hepática/RF/RF+resección hepática)	Chi cuadrado	<b>0.00</b>
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs sincronidad (sincrónica/metacrónica)	Chi cuadrado	0.53
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs segmentos resecados (< 3/≥ 3)	Chi cuadrado	<b>0.02</b>
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs tipo resección reglada (hepatectomía derecha/lobectomía derecha/hepatectomía izquierda/lobectomía izquierda)	Chi cuadrado	0.23
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs tipo intervención realizada (Laparotomía exploradora/resección hepática/RF/RF+resección hepática)	Chi cuadrado	<b>0.001</b>
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V)	Chi cuadrado	<b>0.01</b>
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.13
Requerimientos transfusionales intraoperatorios (NO/SI) vs recidiva hepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.31
Márgenes quirúrgicos (R0/R1) vs tipo cirugía hepática (anatómica/no anatómica)	Chi cuadrado	0.16
Márgenes quirúrgicos (R0/R1) vs rehepatectomía (NO/SI)	Chi cuadrado	0.31
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs edad (50/50-70/≥ 70)	Chi cuadrado	0.09
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs sexo (hombre vs mujer)	Chi cuadrado	0.08
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs segmentos resecados (< 3/≥ 3)	Chi cuadrado	0.19
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs tipo resección reglada (hepatectomía derecha/lobectomía derecha/hepatectomía izquierda/lobectomía izquierda)	Chi cuadrado	0.14
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs tipo cirugía hepática (anatómica/no anatómica)	Chi cuadrado	0.21
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs tipo intervención realizada (Laparotomía exploradora/resección hepática/RF/RF+resección hepática)	Chi cuadrado	0.06
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V) vs recidiva extrahepática (NO/SI)	Chi cuadrado	0.08
Complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien)	Chi cuadrado	0.09

Variables comparadas	Prueba	p
(NO/I+II/III+IV+V) vs recidiva hepática (NO/SI)		
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs edad ( $\leq 50$ / $50-70$ / $\geq 70$ )	Chi cuadrado	0.95
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs sexo (hombre/mujer)	Chi cuadrado	0.71
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs riesgo ASA (ASA I/ASA II/ASA III/ASA IV)	Chi cuadrado	0.40
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs complicaciones postoperatorias (Dindo-Clavien) (NO/I+II/III+IV+V)	Chi cuadrado	<b>0.001</b>
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs control vascular (NO/SI)	Chi cuadrado	<b>0.04</b>
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs número MHC tratadas (única/múltiple)	Chi cuadrado	0.31
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs tipo intervención realizada (Laparotomía exploradora/resección hepática/RF/RF+resección hepática)	Chi cuadrado	<b>0.02</b>
Estancia postoperatoria ( $\leq 7$ / $>7$ - $<14$ / $\geq 14$ ) vs tipo resección reglada (hepatectomía derecha/lobectomía derecha/hepatectomía izquierda/lobectomía izquierda)	Chi cuadrado	0.76

### 4.3. CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER.

Para el estudio de supervivencia de los pacientes de nuestra serie se han utilizado las tablas de Kaplan-Meier o tablas de supervivencia (gráficas 4.24 y 4.25), que permite conocer el porcentaje de pacientes que sobreviven en los diferentes puntos temporales. En nuestro análisis hemos seleccionado los puntos temporales correspondientes al año, 3 años y 5 años, como puede observarse en las tablas 4.18 y 4.19.

#### **4.3.1. SUPERVIVENCIA GLOBAL DESDE LA PRIMERA HEPATECTOMÍA.**

En nuestra serie, la supervivencia global presenta una mediana de 2.80 años, con un mínimo de 0.25 años y un máximo de 10.00, siendo la supervivencia al año del 87%, a los 3 años del 43% y del 31% a los 5 años, como se muestra en la tabla 4.18.

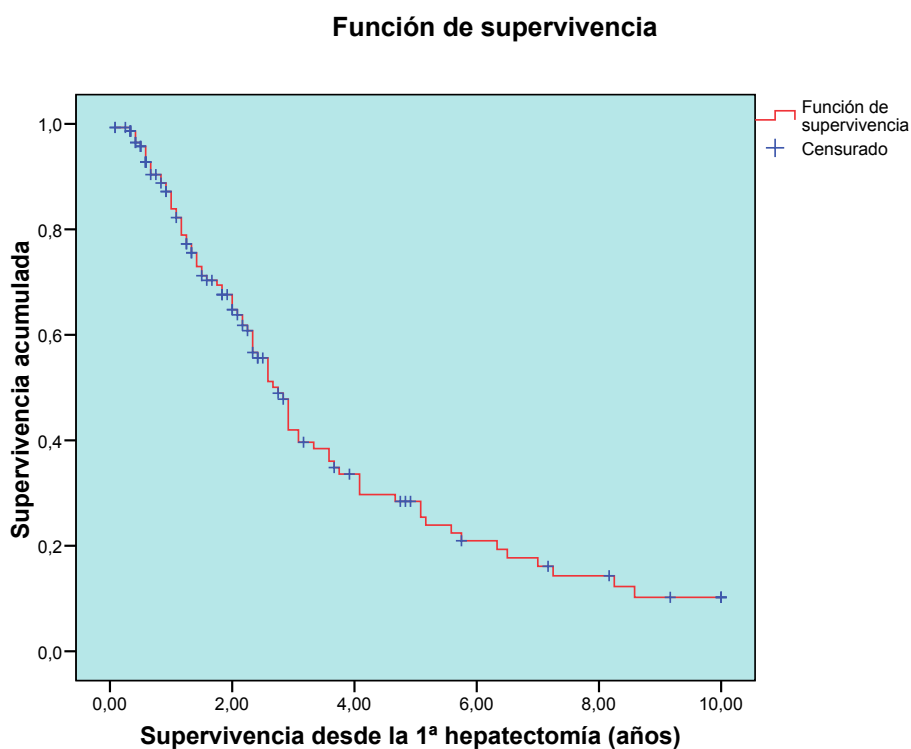
#### **4.3.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD DESDE LA PRIMERA HEPATECTOMÍA.**

En nuestra serie, la supervivencia global presenta una mediana de 1.74 años, con un mínimo de 0.17 años y un máximo de 10.00, siendo la supervivencia al año del 87%, a los 3 años del 43% y del 28% a los 5 años, como se muestra en la tabla 4.19.

**Tabla 4.18. Supervivencia global a 1 año, 3 años y 5 años.**

Supervivencia global	1 año (%)	3 años (%)	5 años (%)	Supervivencia (años). Me/Mín-Máx
	87%	43%	31%	2.80/0.25-10.00

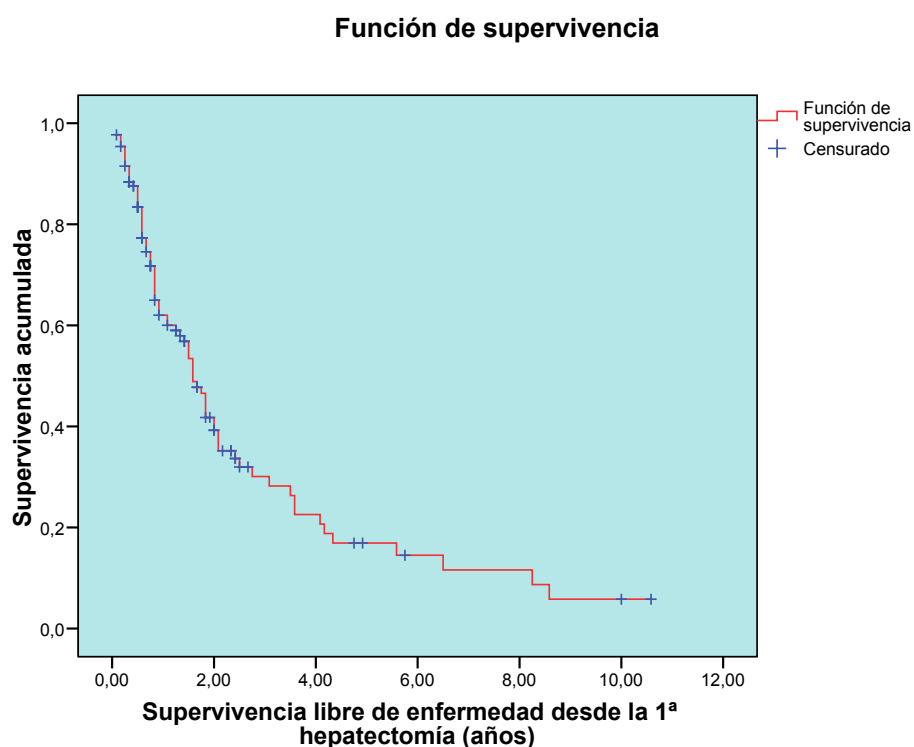
Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo.

**Gráfico 4.24. Curva de supervivencia o de Kaplan-Meier para la supervivencia global.**

**Tabla 4.19. Supervivencia libre de enfermedad a 1 año, 3 años y 5 años.**

Supervivencia libre de enfermedad	1 año (%)	3 años (%)	5 años (%)	Supervivencia (años). Me/Mín-Máx
	63%	31%	17%	1.74/0.17-10.00

Me: mediana. Mín: mínimo. Máx: máximo.

**Gráfico 4.25. Curva de supervivencia o de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de enfermedad.**



### **4.3.3. SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD SEGÚN FACTORES PRONÓSTICOS.**

Se ha calculado, mediante las tablas de mortalidad del programa SPSS, la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a 1 año, 3 años y 5 años de las categorías de las diferentes variables o factores pronósticos incluidas en este trabajo, como se refleja en las tablas 4.20 a 4.24.

**Tabla 4.20. SG y SLE de cada una de las categorías de los factores pronósticos preoperatorios dependientes del paciente.**

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Sexo	Hombre	94 (63.9 %)	91%	49%	31%	63%	40%	21%
	Mujer	53 (36.1%)	82%	32%	24%	62%	19%	11%
Edad (años)	≤ 50	19 (12.9%)	89%	53%	37%	65%	27%	27%
	> 50 y < 70	85 (57.8%)	90%	42%	30%	63%	32%	14%
	≥ 70	43 (29.3%)	82%	38%	19%	62%	29%	19%
Riesgo ASA	ASA I	5 (3.4%)	100%	75%	25%	75%	25%	25%
	ASA II	50 (34.3%)	94%	53%	49%	72%	40%	18%
	ASA III	91 (62.3%)	83%	35%	19%	56%	26%	14%

n: número de casos. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad. ASA: American Society of Anesthesiologists.

**Tabla 4.21. SG y SLE de cada una de las categorías de los factores pronósticos preoperatorios dependientes del tumor primario CCR.**

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Localización	Colon	104 (71.2%)	88%	49%	29%	68%	36%	28%
	Recto	42 (28.8%)	89%	49%	27%	78%	46%	26%
Hospital procedencia	H.U. San Cecilio	101 (68.7%)	91%	44%	33%	64%	32%	18%
	Otro hospital	46 (31.3%)	80%	40%	25%	61%	28%	15%
Clasificación Dukes	Estadio A	2 (1.4%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%
	Estadio B	31 (20.5%)	89%	44%	24%	69%	38%	13%
	Estadio C	34 (23.3%)	82%	42%	29%	56%	32%	24%
	Estadio D	80 (54.8%)	89%	42%	29%	63%	25%	12%
TNM (T)	T1+T2	11 (7.5%)	89%	51%	34%	68%	33%	33%
	T3+T4	136 (92.5%)	87%	42%	28%	62%	31%	16%
Afectación ganglionar	No	53 (36.3%)	89%	56%	39%	74%	42%	20%
	Si	94 (63.7%)	87%	37%	24%	56%	23%	14%
Afectación órganos vecinos	No	133 (92.4%)	88%	43%	28%	64%	31%	16%
	Si	11 (7.6%)	82%	35%	23%	44%	19%	0%

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Tratamiento neoadyuvante	No	119 (83.2%)	88%	47%	31%	63%	31%	16%
	Si	23 (17.8%)	89%	40%	0%	53%	27%	0%
Tratamiento adyuvante	No	19 (12.9%)	83%	43%	32%	64%	56%	28%
	Si	128 (87.1%)	88%	43%	28%	63%	27%	15%

n: número de casos. H.U.: Hospital Universitario. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.

**Tabla 4.22. SG y SLE de cada una de las categorías de los factores pronósticos preoperatorios dependientes de las MHCCR.**

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años n (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Tiempo entre cirugía primario y diagnóstico MHCCR (meses)	< 12	36 (43.4%)	86%	33%	19%	66%	29%	13%
	12-24	20 (24.1%)	90%	59%	44%	70%	31%	31%
	> 24	27 (32.5%)	83%	44%	25%	57%	25%	16%
Sincronicidad	Metacrónicas	71 (48.3%)	88%	45%	33%	67%	33%	19%
	Sincrónicas	76 (51.7%)	87%	39%	22%	57%	28%	14%
CA 19.9 (UI/l)	< 100	125 (88.0%)	89%	44%	28%	64%	28%	17%
	≥ 100	17 (12.0%)	69%	24%	14%	54%	34%	11%
CEA (ng/dl)	< 20	119 (81.0%)	90%	43%	28%	61%	26%	10%
	≥ 20	28 (19.0%)	78%	40%	30%	71%	48%	39%
Quimioterapia neoadyuvante	No	57 (38.8%)	91%	50%	33%	65%	38%	20%
	Si	90 (61.2%)	85%	37%	25%	61%	24%	14%
Respuesta al tratamiento quimioterápico	≥ 50%	15 (25%)	92%	66%	49%	90%	36%	0%
	< 50%	45 (75%)	80%	28%	18%	48%	12%	12%

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años n (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Multicentricidad	Única	74 (50.3%)	88%	52%	34%	74%	44%	26%
	Múltiple	73 (49.7%)	87%	33%	23%	51%	16%	0.5%
MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente	≤ 3	124 (84.4%)	88%	49%	33%	66%	34%	17%
	> 3	23 (15.6%)	82%	14%	10%	41%	10%	0.7%
Lateralidad	Unilobar	92 (62.6%)	86%	49%	33%	72%	39%	24%
	Bilobar	55 (37.4%)	90%	32%	21%	47%	16%	0%

n: número de casos. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.

**Tabla 4.23. SG y SLE de cada una de las categorías de los factores pronósticos intraoperatorios dependientes de la resección hepática.**

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años n (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Número MHCCR tratadas	Única	43 (31.4%)	90%	58%	35%	75%	52%	24%
	Múltiple	94 (68.6%)	89%	39%	28%	57%	19%	14%
Intervención realizada	Laparotomía exploradora	10 (6.8%)	64%	15%	16%			
	Resección hepática	94 (63.9%)	89%	47%	36%	65%	37%	27%
	Radiofrecuencia	23 (15.6%)	91%	16%	0.7%	44%	16%	0%
	Resección hepática + radiofrecuencia	20 (13.6%)	89%	45%	29%	71%	19%	0%
Resecabilidad intraoperatoria	No	53 (36.1%)	84%	53%	44%	56%	32%	0%
	Si	94 (63.9%)	89%	69%	59%	66%	44%	20%
Tipo cirugía hepática	Anatómica	43 (37.7%)	92%	55%	44%	75%	32%	24%
	No anatómica	71 (62.3%)	88%	45%	32%	60%	33%	21%
Tratamiento potencialmente curativo	No	60 (40.8%)	83%	25%	0.8%	48%	12%	0%
	Si	87 (59.2%)	91%	57%	45%	71%	42%	26%

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años n (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Segmentos resecados (incluye parciales)	< 3	91 (80%)	89%	52%	38%	69%	38%	24%
	≥ 3	23 (20%)	90%	33%	22%	53%	12%	0%
Enfermedad extrahepática	No	133 (90.5%)	87%	44%	28%	63%	33%	18%
	Si	14 (9.5%)	93%	31%	31%	64%	11%	0%
Control vascular	No	96 (70.1%)	86%	37%	24%	58%	25%	11%
	Si	41 (29.9%)	89%	52%	36%	71%	40%	28%
Requerimientos transfusionales intraoperatorios	No	77 (52.4%)	89%	38%	28%	60%	33%	22%
	Si	70 (47.6%)	86%	47%	29%	65%	30%	12%
Márgenes quirúrgicos	R0 (borde libre de tumor)	76 (87.4%)	92%	60%	44%	74%	41%	30%
	R1 (borde microsc. + o <1 mm.)	11 (12.6%)	90%	19%	19%	40%	0%	0%
Tamaño MHCCR mayor por A.P. (mm)	≤ 25	63 (53.3%)	94%	67%	93%	70%	78%	70%
	> 25	72 (46.7%)	85%	71%	78%	63%	73%	56%

n: número de casos. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.



**Tabla 4.24. SG y SLE de cada una de las categorías de los factores pronósticos postoperatorios dependientes del seguimiento postoperatorio.**

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años n (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Morbilidad postoperatoria (Dindo-Clavien)	No	119 (81%)	91%	49%	34%	67%	37%	20%
	Grado I-II	24 (16.3%)	73%	12%	0%	44%	0.4%	
	Grado III-IV	4 (2.7%)	0%	0%	0%			
Tiempo entre 1ª cirugía y recidiva hepática (meses)	≤12	29 (51.8%)	82%	13%				
	>12	27 (48.2%)	100%	81%	57%	100%	35%	15%
Recidiva hepática	No	65 (44.2%)	89%	52%	36%	80%	51%	38%
	Si	82 (55.8%)	86%	38%	25%	48%	15%	5%
Tratamiento recidiva hepática	Cirugía	33 (40.2%)	100%	82%	62%	69%	32%	0%
	Quimioterapia	49 (59.8%)	77%	10%	0.3%	30%	0.5%	
Reintervención por recidiva hepática	No	114 (77.6%)	83%	62%	45%	61%	31%	21%
	1	28 (19.0%)	100%	79%	56%	72%	38%	0%
	2	4 (2.7%)	100%	100%	100%	33%	0%	0%
	3	1 (0.7%)	100%	100%	100%	100%	0%	0%

Variable	Categoría	n (%)	SG 1 año (%)	SG 3 años (%)	SG 5 años n (%)	SLE 1 año (%)	SLE 3 años (%)	SLE 5 años (%)
Recidiva extrahepática	No	89 (60.5%)	86%	74%	46%	74%	48%	31%
	Si	58 (39.5%)	89%	25%	12%			
Tratamiento recidiva extrahepática	Cirugía	15 (25.9%)	94%	45%	35%	66%	20%	20%
	Quimioterapia	43 (74.1%)	88%	19%	0.5%			

n: número de casos. SG: supervivencia global. SLE: supervivencia libre de enfermedad.

#### **4.3.4. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.**

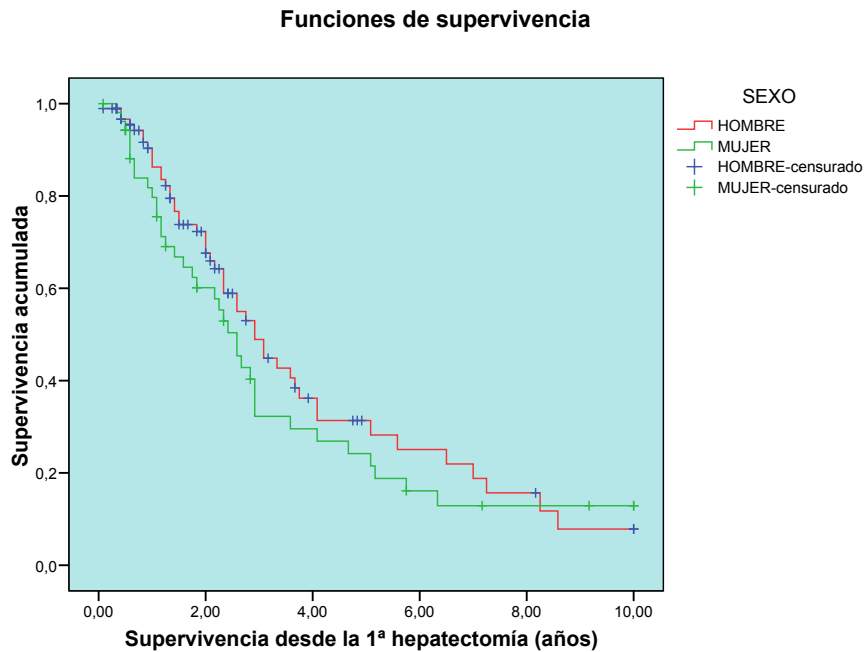
En las gráficas 4.26 a 4.35 se muestran las curvas de supervivencia o Kaplan-Meier correspondiente a las variables o factores pronósticos que en estudio estadístico univariante de supervivencia global han presentado significación estadística ( $p \leq 0.05$ ).

#### **4.3.5. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE VARIABLES CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA EN EL ANÁLISIS UNIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.**

En las gráficas 4.36 a 4.47 se muestran las curvas de supervivencia o Kaplan-Meier correspondiente a las variables o factores pronósticos que en estudio estadístico univariante de supervivencia libre de enfermedad han presentado significación estadística ( $p \leq 0.05$ ).

**Gráfico 4.26. Curva Kaplan-Meier SG y sexo.**

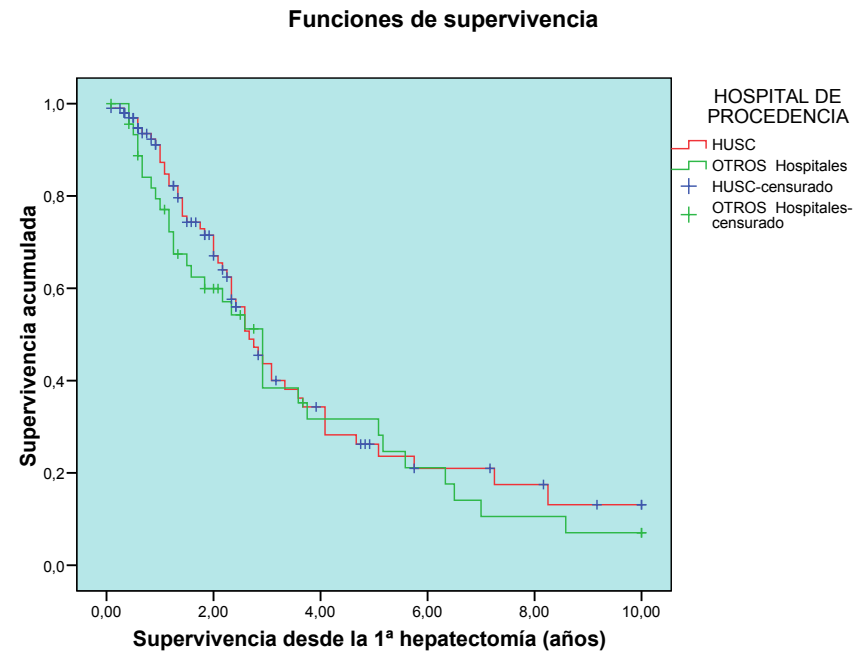
□



p=0.03

**Gráfico 4.27. Curva Kaplan-Meier SG y Hospital procedencia**

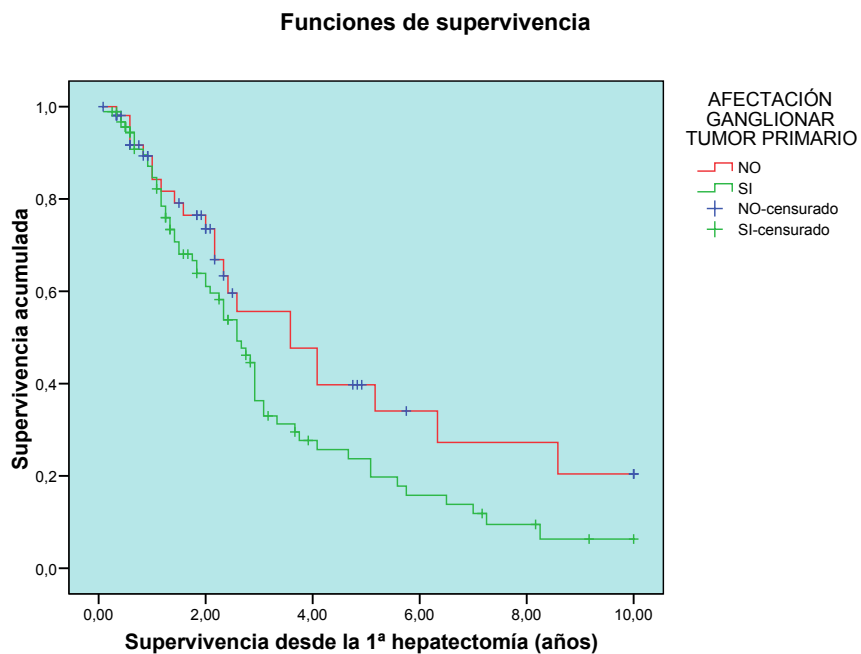
□



p=0.02

**Gráfico 4.28. Curva Kaplan-Meier SG y afectación ganglionar del tumor primario**

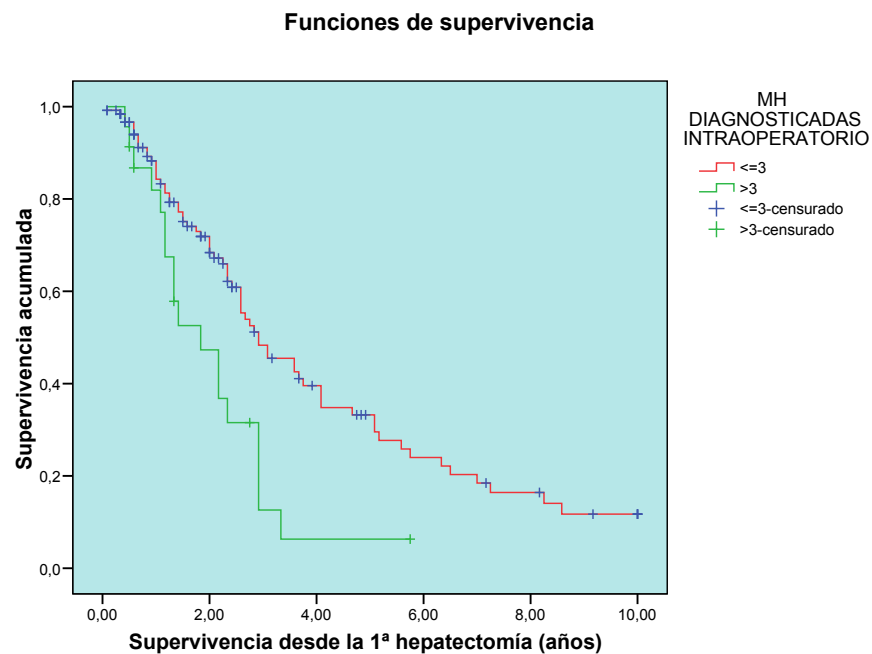
□



p=0.005

**Gráfico 4.29. Curva Kaplan-Meier SG y MH diagnosticadas intraoperatoriamente**

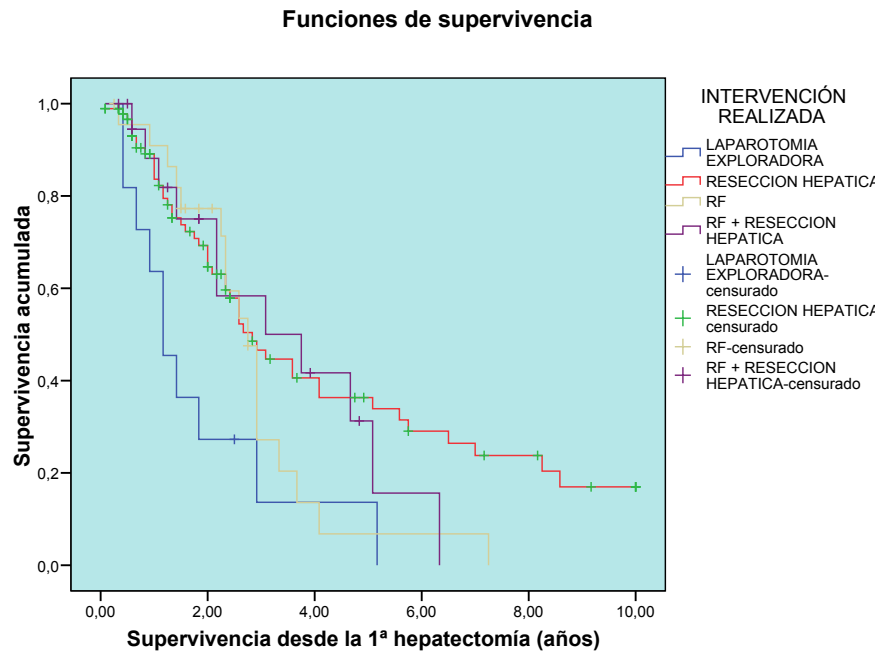
□



p=0.03

**Gráfico 4.30. Curva Kaplan-Meier SG e intervención realizada**

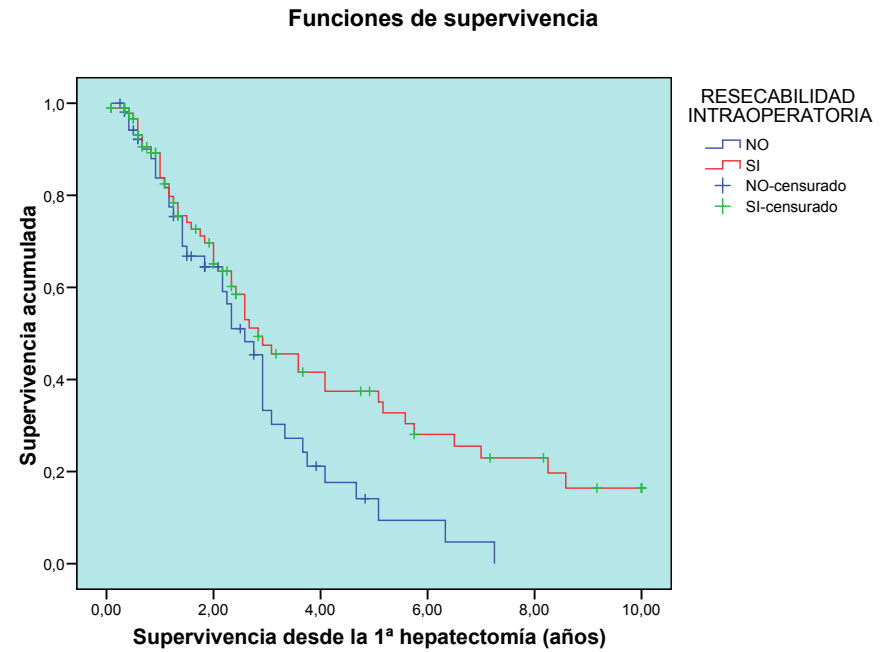
□



p=0.03

**Gráfico 4.31. Curva Kaplan-Meier SG y resecabilidad intraoperatoria**

□



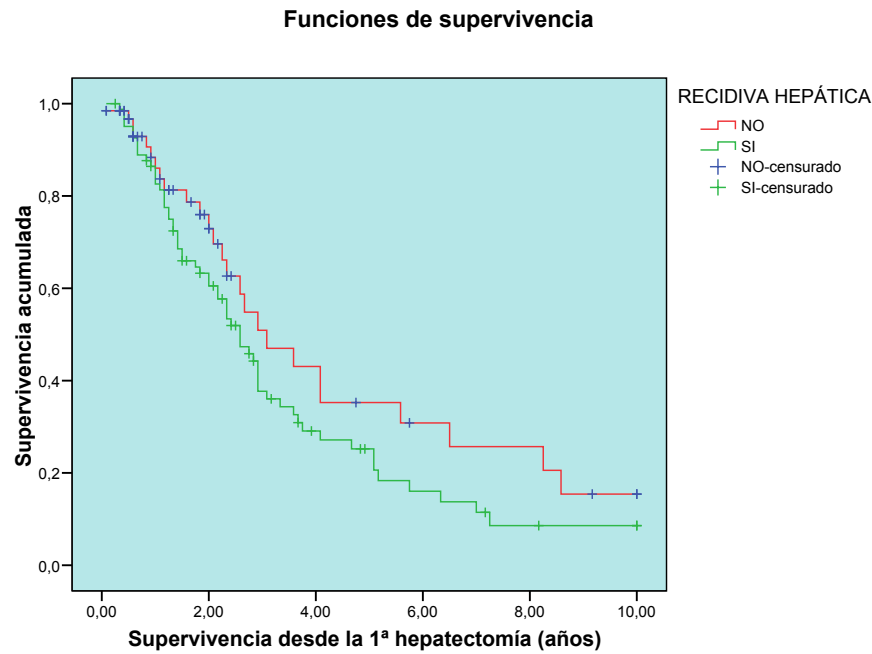
p=0.03

Gráfico 4.32. Curva Kaplan-Meier SG y recidiva hepática.

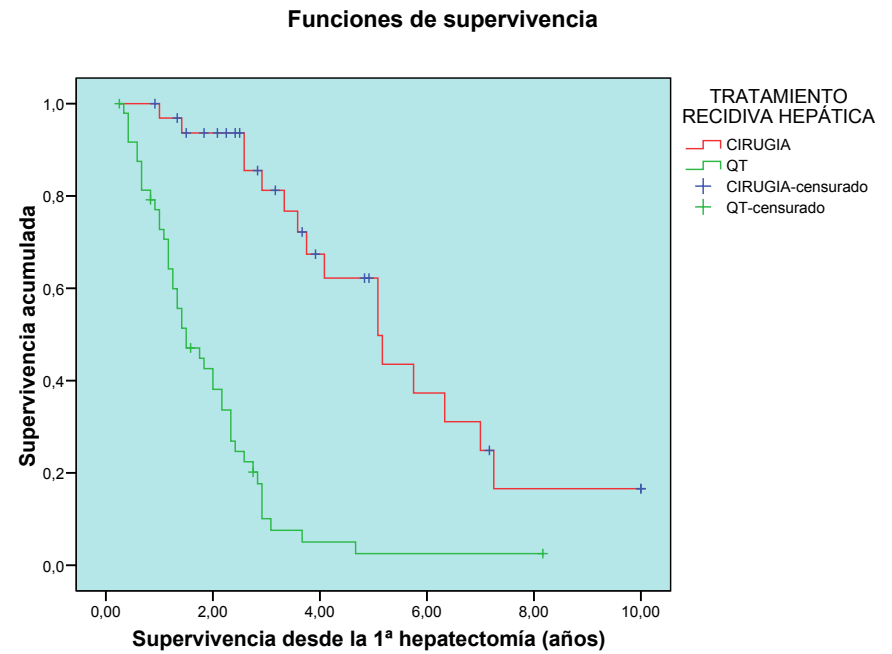
Gráfico 4.33. Curva Kaplan-Meier SG y tratamiento recidiva hepática.

□

□



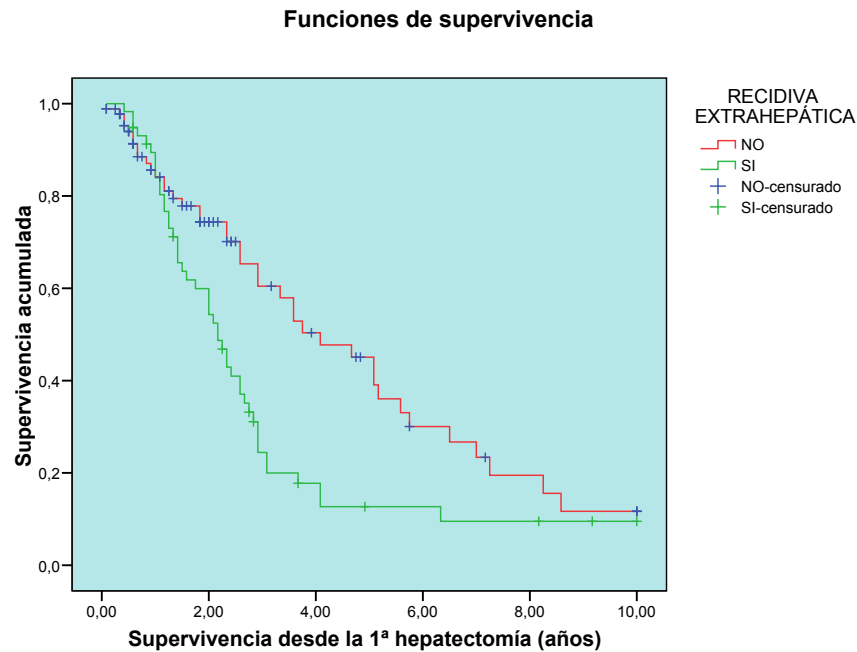
0.001



p=0.001

**Gráfico 4.34. Curva Kaplan-Meier SG y recidiva extrahepática**

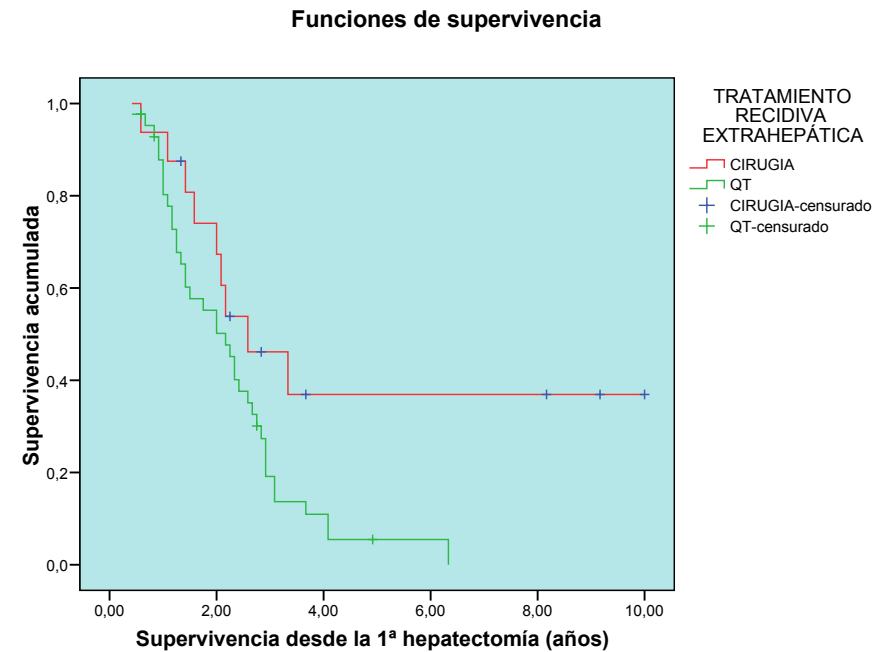
□



p=0.001

**Gráfico 4.35. Curva Kaplan-Meier SG y tratamiento recidiva extrahepática**

□

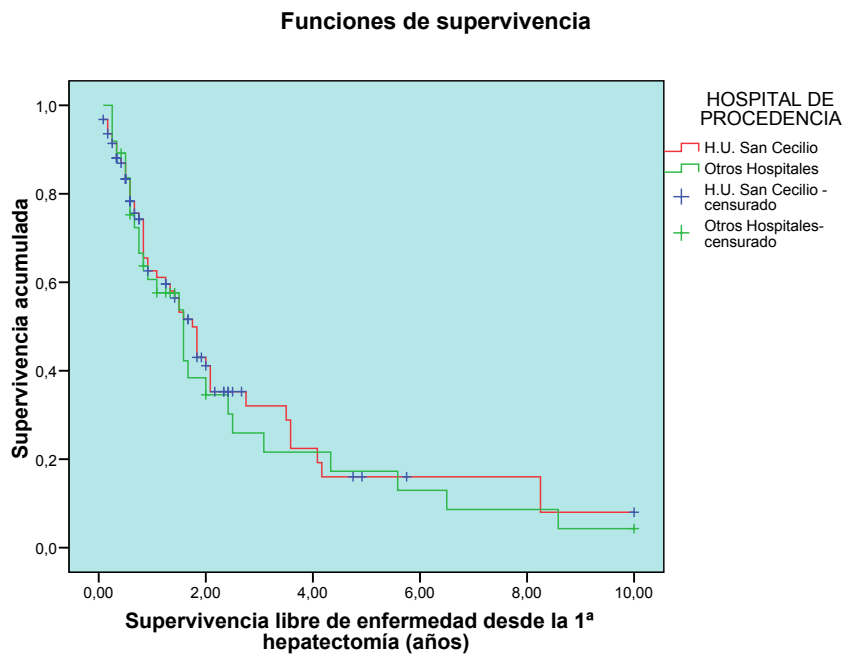


p=0.001



**Gráfico 4.36. Curva Kaplan-Meier SLE y Hospital procedencia.**

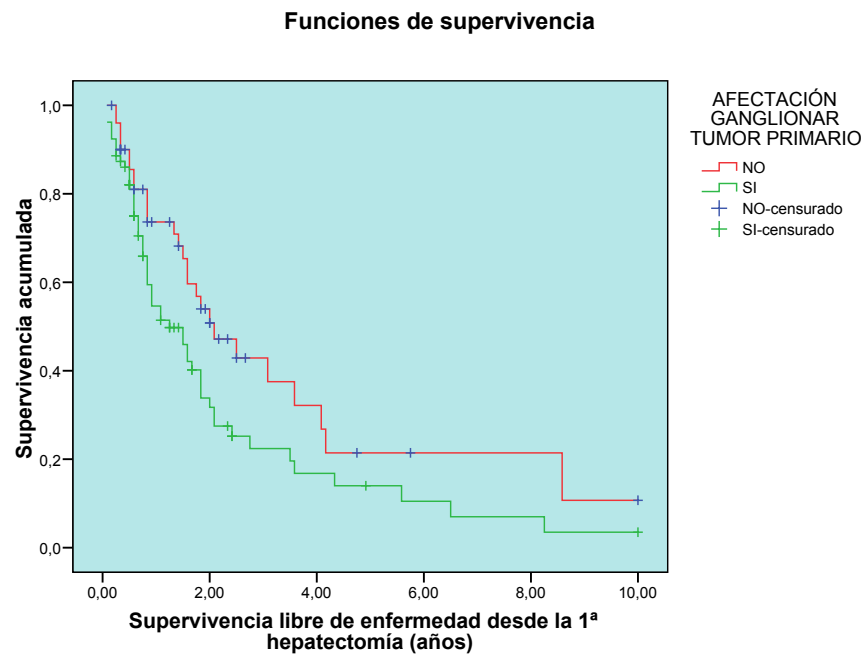
□



p=0.01

**Gráfico 4.37. Curva Kaplan-Meier SLE y afectación ganglionar tumor primario.**

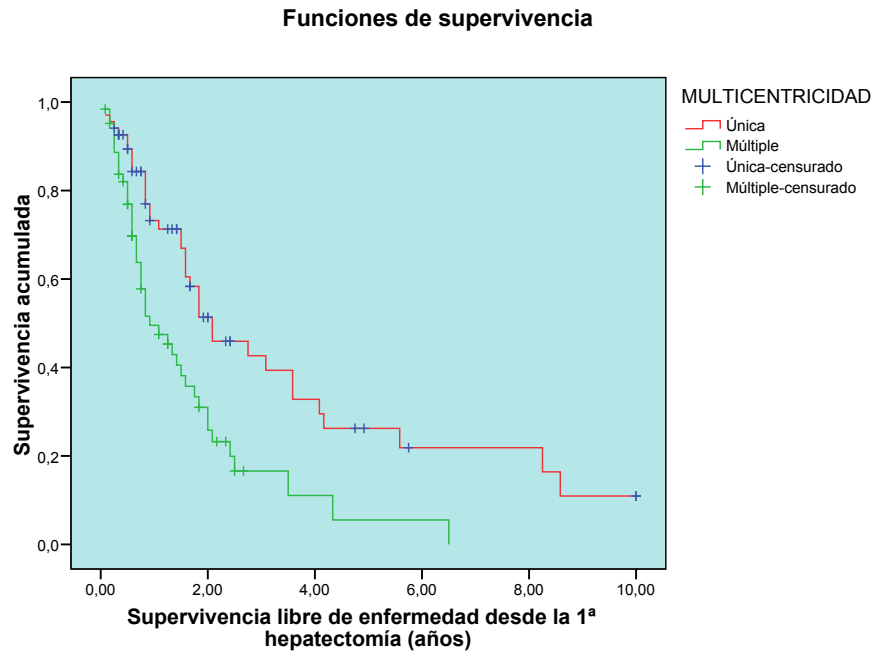
□



p=0.02

**Gráfico 4.38. Curva Kaplan-Meier SLE y multicentricidad.**

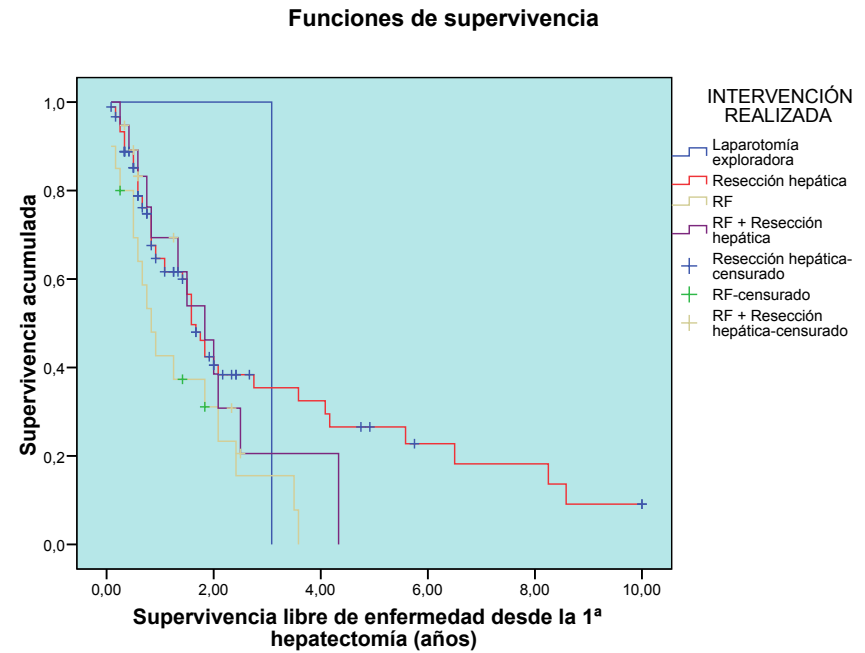
□



p=0.04

**Gráfico 4.39. Curva Kaplan-Meier e intervención realizada.**

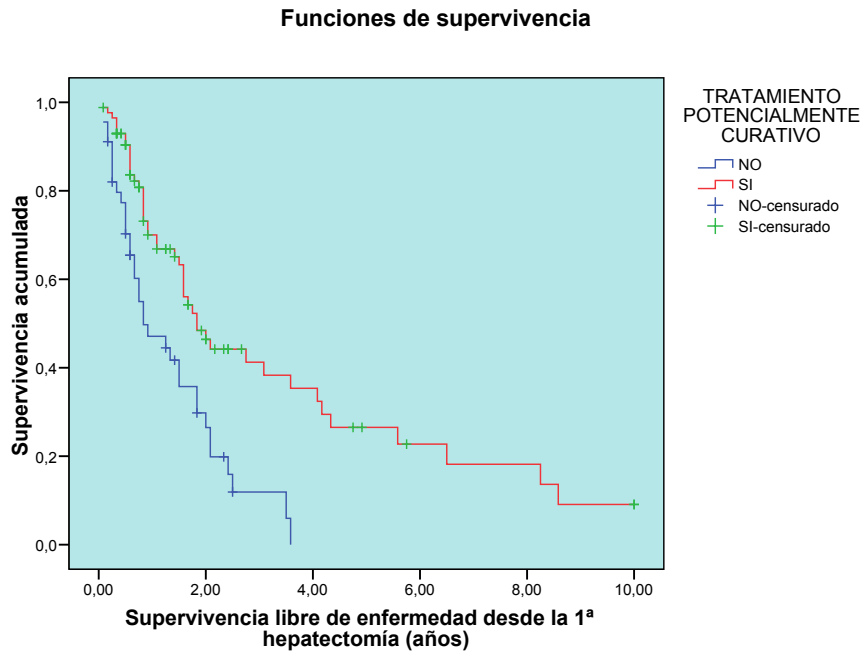
□



p=0.004

**Gráfico 4.40. Curva Kaplan-Meier y tratamiento potencialmente curativo.**

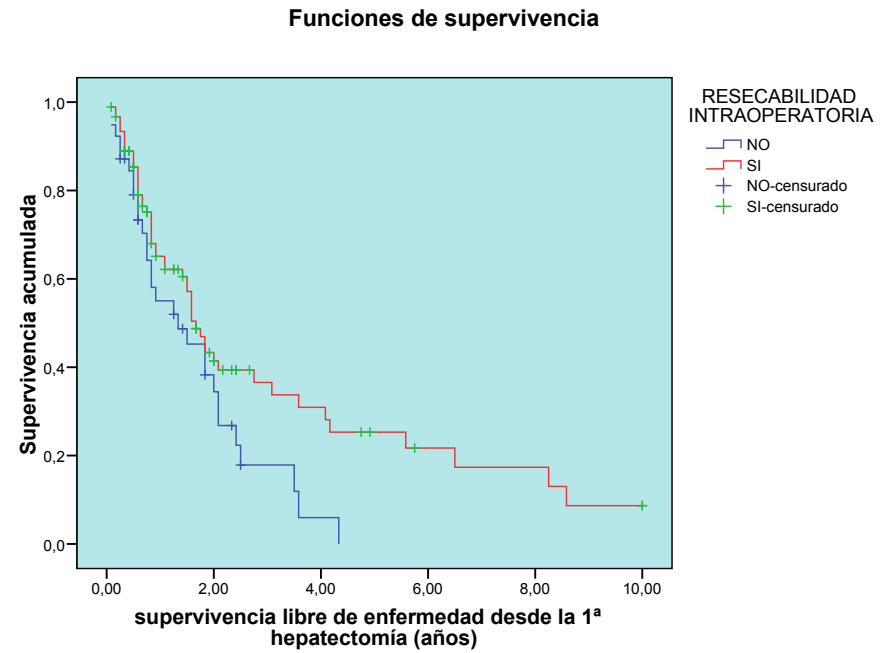
□



p=0.001

**Gráfico 4.41. Curva Kaplan-Meier y resecabilidad Intraoperatoria.**

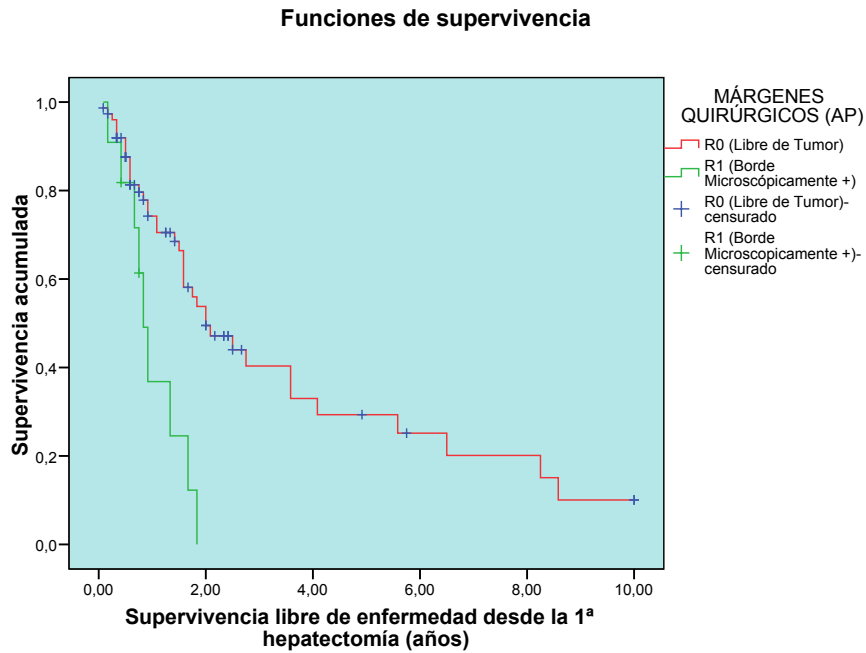
□



p=0.004

**Gráfico 4.42. Curva Kaplan-Meier y márgenes quirúrgicos.**

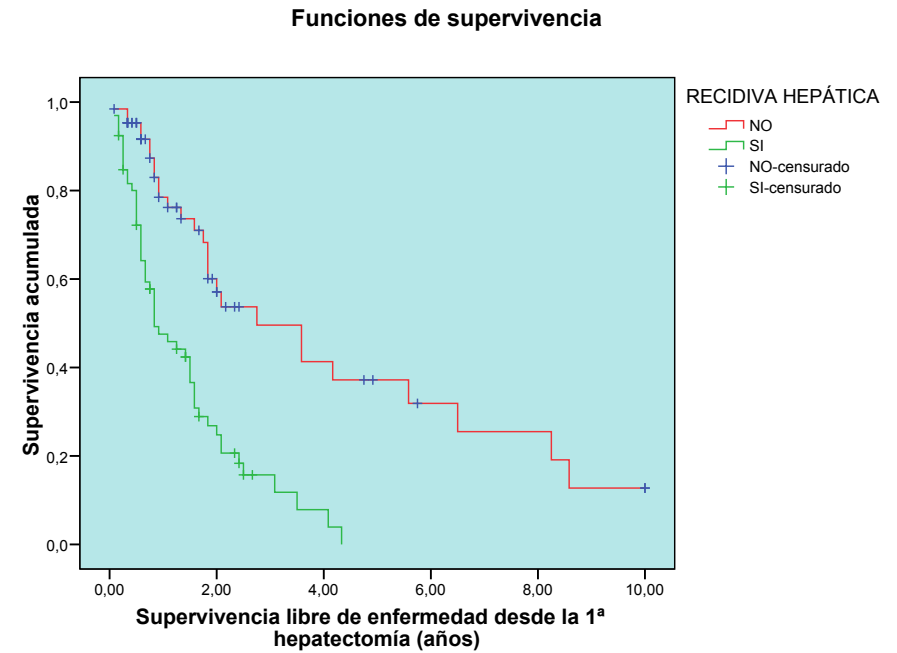
□



p=0.05

**Gráfico 4.43. Curva Kaplan-Meier y recidiva hepática.**

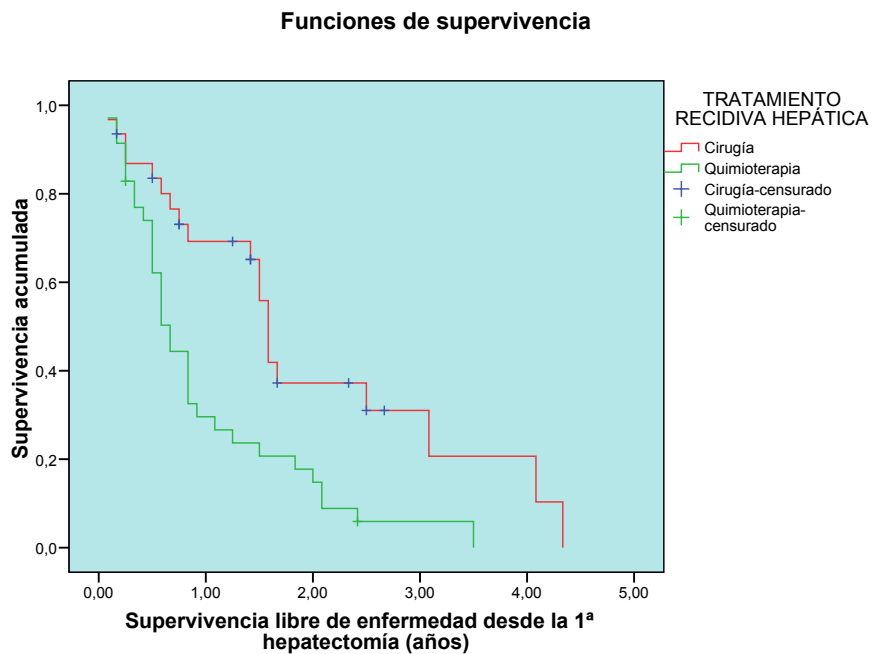
□



p=0.001

**Gráfico 4.44. Curva Kaplan-Meier SLE y tratamiento recidiva hepática.**

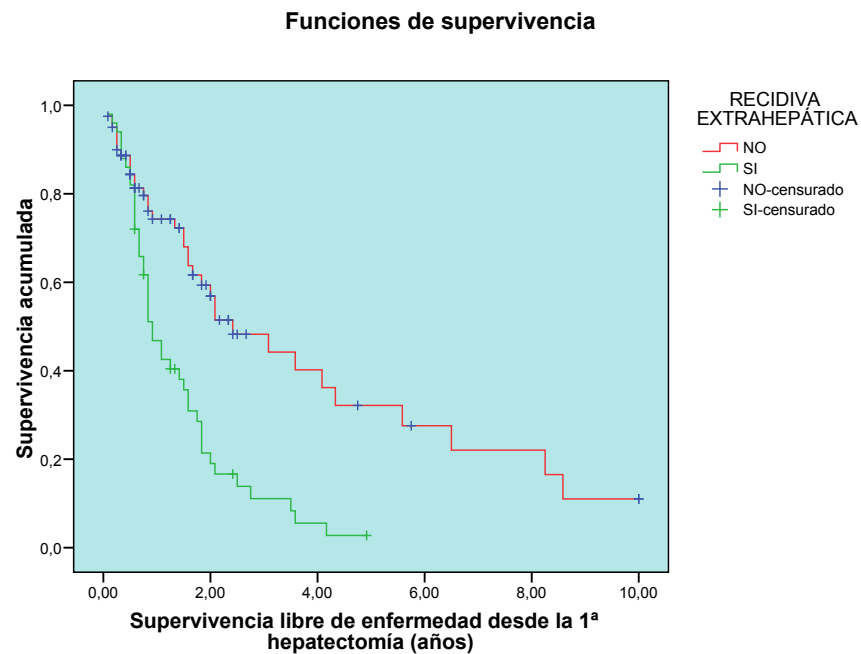
□



p=0.001

**Gráfico 4.45. Curva Kaplan-Meier SLE y recidiva extrahepática.**

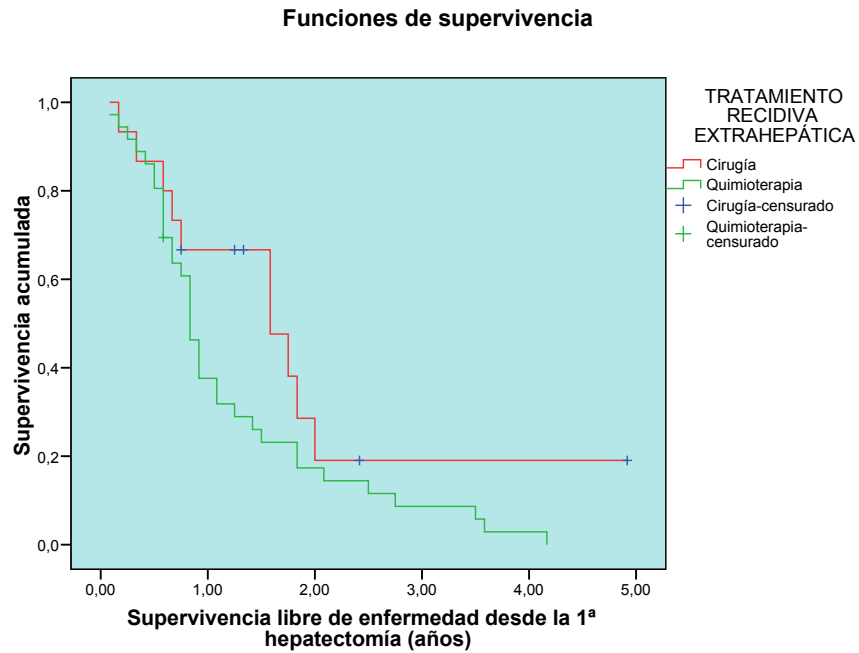
□



p=0.001

**Gráfico 4.46. Curva Kaplan-Meier y recidiva extrahepática.**

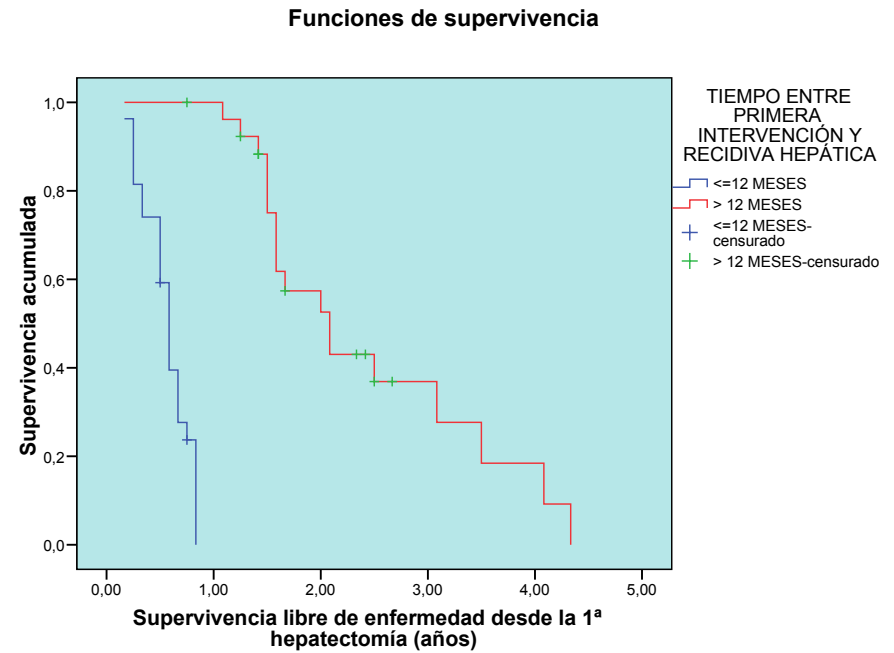
□



p=0.001

**Gráfico 4.47. Curva Kaplan-Meier y tiempo entre primera intervención y recidiva hepática.**

□



p=0.01

## **CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN**





## 5.1. SOBRE EL MATERIAL Y EL MÉTODO UTILIZADO.

En la cirugía de las MHCCR, el objetivo principal es conseguir la extirpación o resección de todas las lesiones metastásicas con un margen libre de tumor (resección R0) y la menor morbimortalidad posible <sup>42,502,503</sup>, evitando poner en riesgo la vida del paciente, tanto por las posibles complicaciones perioperatorias como por una supuesta insuficiencia hepática que pudiera derivarse de una resección hepática excesiva <sup>145</sup>. El comportamiento biológico y clínico de las MHCCR ha condicionado que los resultados del tratamiento quirúrgico sean menos pesimistas que en otros tumores sólidos <sup>504</sup>, considerándose por muchos grupos, desde los años 60 <sup>1</sup>, el tratamiento quirúrgico de esta patología. Se debe tener en cuenta que, como la mayoría de los autores concluyen, una cirugía, independientemente de lo extensa que sea, no prolonga la supervivencia del paciente si ésta concluye con tumor residual micro o macroscópico <sup>143,144</sup>. Así, podríamos afirmar que, actualmente, en la cirugía de las MHCCR, lo más importante es garantizar una resección completa de las lesiones y mantener un parénquima hepático adecuado para evitar una insuficiencia hepática postoperatoria, más que el número de MH, siempre que la cirugía sea técnicamente factible y las condiciones del paciente (comorbilidades) lo permitan. <sup>505</sup>

En la actualidad la resección quirúrgica de las MHCCR, en pacientes previamente seleccionados y evaluados en un comité oncoquirúrgico, permite supervivencias a 5 años del 25-40% <sup>300,506,507</sup> y una mortalidad inferior al 5% <sup>34,508-510</sup> mientras que en aquellos casos en los que no se lleva a cabo un tratamiento quirúrgico, esta supervivencia desciende a valores inferiores al 2%. <sup>28,140,511</sup>

Existe un interés progresivo en relación al impacto que presenta la superespecialización y la agrupación de casos sobre los resultados

quirúrgicos obtenidos en determinadas afecciones, preconizándose la centralización de muchas patologías en determinados hospitales <sup>28,33,46</sup>. El caso de la cirugía hepática y, por tanto, de las MHCCR, sería un ejemplo del mismo. Nuestro hospital es un centro de segundo nivel, pero que cuenta con una unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática de referencia, concentrando la cirugía hepática de parte de la población de Granada capital y de la provincia, con una población potencial de casi 430.000 habitantes, estando dotado de las infraestructuras necesarias para realizar resecciones hepáticas con resultados óptimos.

En nuestro hospital, siguiendo las recomendaciones de la mayoría de los autores <sup>33,34,36,145</sup>, los pacientes son valorados por un equipo multidisciplinar, que será quien decida si el paciente puede someterse a una cirugía de MHCCR.

En la actualidad, la ampliación de los criterios de reseccabilidad de las MHCCR permite que el número de pacientes afectados por esta patología candidatos a tratamiento quirúrgico, se haya podido incrementar, aunque aún está pendiente evaluar los resultados en relación a la supervivencia a corto y largo plazo. Hasta el año 2003, en nuestro hospital, el número de estos pacientes abordados quirúrgicamente era limitado, siendo a partir de esta fecha cuando, a raíz de los resultados esperanzadores publicados por los diferentes centros, el número de pacientes tratados ha ido incrementándose de forma progresiva. Con el presente trabajo, se pretende mostrar la experiencia en nuestro centro hospitalario de los pacientes intervenidos de MHCCR, llevando a cabo la evaluación de los factores pronósticos perioperatorios que han podido influir en la supervivencia global y en la supervivencia libre de enfermedad en dichos pacientes, valorando al mismo tiempo los resultados en relación a la morbilidad en una unidad con las características como la nuestra.

Para esto, se han analizado de forma retrospectiva, los datos de 147 pacientes intervenidos de forma consecutiva desde Marzo de 2003

a Junio de 2013, que ha sido sometidos a cirugía de MH procedentes de un adenocarcinoma colorrectal primario, con un total de 180 intervenciones, incluyendo las rehepatectomías. Junto a estos procedimientos quirúrgicos, se han realizado también en este período de tiempo 26 procedimientos más, correspondientes a pacientes afectados por MH no colorrectales y no neuroendocrinas, por lo que el total de procedimientos quirúrgicos por MH ha sido de 206. Todas las intervenciones han sido realizadas dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática del Hospital Universitario San Cecilio de Granada, habiendo sido necesaria la colaboración de otros Servicios, como son los Servicios de Digestivo, Oncología, Radiología, Medicina Nuclear, Anatomía Patológica, Microbiología y Bioquímica del mismo hospital. Los pacientes intervenidos han sido sometidos a resección hepática de las MHCCR, a tratamiento de RF o a ambos.

El análisis de datos con carácter retrospectivo coincide con otros trabajos importantes, como son los trabajos publicados en 2007 por Ahmad et al <sup>9</sup>, Jonas et al <sup>484</sup> con 660 pacientes y Capussotti et al <sup>309</sup> con 127 pacientes. En 2004, Nagashima et al <sup>228</sup>, también con carácter retrospectivo, estudiaron dos grupos de 81 y 70 pacientes, procedentes de dos hospitales. En el año 2000, Seifert et al <sup>512</sup>, del mismo modo, estudio un análisis retrospectivo de 120 pacientes. Más recientemente, otros trabajos, como el de Chua et al <sup>420</sup> en 2011, también analizaron 455 pacientes de forma retrospectiva.

A pesar de que el número de pacientes intervenidos en nuestro hospital está aumentando año tras año, en el momento de la elaboración de la presente tesis, el tamaño muestral es menor que el de las series publicadas por otros grupos. Así, tenemos un menor número de pacientes que otros autores, como Koga et al <sup>513</sup>, con 334 pacientes; Hohengerger et al <sup>514</sup> con 166 pacientes y Adachi et al <sup>515</sup> con 335 pacientes, todos en la década de los 90. Si nos referimos a las publicaciones en los últimos 10 años, nuestra serie es inferior a la

publicada por autores como Figueras et al <sup>4</sup> del Hospital de Bellvitge en 2007, con 501 pacientes y 545 resecciones hepáticas; Abdalla et al <sup>10</sup> en 2007 con 540 pacientes; Zakaria et al <sup>14</sup> en 2007 con 662 pacientes; De Jong et al ( ) en 2009 con 1669 pacientes, Chua et al <sup>22</sup> en 2011 con 455 pacientes. En 2014, se ha publicado la mayor serie de pacientes tratados de MHCCR. Se trata del trabajo de Viganó et al <sup>516</sup>, con un total de 6025 pacientes procedentes de la base de datos mundial LiverMetSurvey.

Nuestro tamaño muestral es similar o superior a otros grupos europeos, japoneses y americanos. De este modo, White et al <sup>12</sup> en 2007, 30 pacientes; Viganò et al <sup>17</sup> en 2008, 125 pacientes; Lee et al <sup>15</sup> en 2008, 116 pacientes, Borrego-Estella et al <sup>517</sup> en 2010, 100 pacientes y Lendoire et al <sup>23</sup> en 2011, 89 pacientes, entre otros muchos.

Aunque el número de procedimientos quirúrgicos llevados a cabo en nuestra unidad ha ido en aumento durante los últimos años, la principal limitación de este trabajo está en la potencia por el tamaño de la muestra, debiéndose tener en cuenta que algunos de los resultados que no han sido estadísticamente significativos, sí muestran tendencia a serlo si el tamaño muestral fuera superior, por lo que estas tendencias deberían ser también tenidas en cuenta. Está claro que nuestro trabajo presenta un tamaño muestral más pequeño que el de otras series, sobre todo si se comparan con series que incluyen estudios multicéntricos, considerando la necesidad y la utilidad de este tipo de estudios, como el que incluyen el proyecto actual denominado LiverMetSurvey®, que a final de 2013 contaba ya con más de 20500 pacientes incluidos, de más de 250 centros de todo el mundo.

En nuestro grupo de trabajo se tiene muy en cuenta que para poder llegar a una aplicabilidad general de las conclusiones obtenidas en un trabajo sobre la posible influencia de los factores de riesgo en los pacientes con MHCCR, además de la validación interna, es necesaria una validación externa de todos los factores, previa a su posible

utilización en la clínica diaria, ya que el valor clínico puede verse sesgado, siendo importante grandes estudios multicéntricos como el de Cummings et al <sup>6</sup>, que en el año 2007 basó sus resultados en un total de 13599 pacientes, Zakaria et al <sup>14</sup>, LiverMetSurvey<sup>®</sup>, Minagawa et al <sup>233</sup>, etc., que permitan minimizar estos sesgos. En relación a esto, pensamos que es importante la creación de grandes registros de MHCCR, siempre con los controles de entrada de pacientes bien establecidos y que sean el nexo de unión de los profesionales dedicados al tratamiento de esta patología. Por este motivo, nuestro grupo de trabajo tiene, como uno de sus objetivos, iniciar la inclusión de nuestros pacientes en el registro LiverMetSurvey<sup>®</sup> en fechas próximas.

La mayor parte de las series publicadas, están integradas por un gran número de pacientes, describiendo como ha sido el progreso de la cirugía hepática, consiguiendo una cirugía más segura, principalmente en la última década <sup>9,27-28</sup>, aunque algunos autores no han reflejado las mejoras desde el punto de vista quirúrgico y perioperatorio que se han logrado estos últimos años <sup>36,518</sup>. Entre las ventajas que presenta este trabajo, está en que se trata de pacientes intervenidos en fechas recientes (2003-2013), ya que hay pocas series publicadas desde la pasada década hasta hoy, que incluyan sólo pacientes intervenidos en estos períodos, hecho importante por la inclusión reciente de los nuevos tratamientos de QT <sup>5,28,301</sup>.

La mayoría de los trabajos publicados, suelen recoger solo pacientes con MHCCR sometidos a resección hepática. En nuestro trabajo, también se incluyen pacientes que han sido tratados con RF, lo que dificulta y limita la comparación con las grandes series, aunque creemos que también supone una aportación importante, al poderse comparar pacientes con MHCCR tratados con diferentes opciones quirúrgicas (resección hepática y RF), aunque coincidimos con el resto de autores, que el tratamiento de las MHCCR debe ser el tratamiento quirúrgico, siempre que la resección quirúrgica sea posible, habiendo

reservado la RF sólo para aquellas MHCCR que no era factible técnicamente una resección completa, por su localización o por la limitación del volumen del remanente hepático. Existen trabajos que han incluido también pacientes sometidos a tratamientos de RF, como las series de White et al <sup>12</sup> y Belev et al <sup>2</sup>. En 2008, Berber et al <sup>519</sup>, publicaron una serie de 158 pacientes en los que se analizan 68 pacientes sometidos a RF y 90 a resección hepática de MHCCR únicas y, más recientemente, en el año 2014 se ha publicado un trabajo de Ko et al <sup>520</sup>, aunque sólo incluyen 29 pacientes (17 tratados con RF y 12 con resección hepática).

En nuestro trabajo, al haber sido recogidos los datos de forma retrospectiva, ha sido difícil la obtención exacta de todos los datos en relación con los tratamientos de QT recibidos por los pacientes. Por otro lado, en esta década ha habido una introducción progresiva de nuevos y múltiples agentes quimioterápicos, por lo que los pacientes han recibido protocolos muy distintos de QT según el año en los que se han intervenido. Estos hechos han provocado que nuestro trabajo no realice diferentes cohortes dependiendo de los múltiples tratamientos QT utilizados, al considerarse que no se consigue la uniformidad necesaria de los diferentes grupos para realizar un estudio comparativo de los mismos con validez.

Del mismo modo, se considera que, al ser un estudio retrospectivo, se han podido producir algunos sesgos de selección, que se explican por la propia naturaleza del estudio, así como por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante los 10 años que incluye el trabajo. Otra limitación, podría ser el sesgo de selección derivado de los pacientes que se tratan en nuestra unidad, al tratarse de una unidad de referencia para esta patología. Si bien se han intervenido en nuestra unidad todos los pacientes generados en el propio hospital y del Hospital Santa Ana de Motril, no existiendo en este caso sesgo de selección, hay un pequeño número de pacientes procedentes de otros

centros hospitalarios que podrían ser casos más complejos .

En nuestro grupo de trabajo, al igual que ocurre con otros grupos <sup>34-36,142</sup>, no hemos utilizado escalas o scores pronósticos a la hora de tomar decisiones quirúrgicas, ya que consideramos que su generalización y utilización es, en parte, cuestionable <sup>223-225,521</sup>. Existen diferentes argumentos para cuestionarlos: la mayor parte de los factores pronósticos que se incluyen en estos scores dependen de cada centro hospitalario, como es el caso de los esquemas de QT neo y adyuvante utilizados <sup>25,223,225</sup>; se basan de forma exclusiva en características clinicopatológicas y no tienen en cuenta, en ningún momento, aspectos tales como la biología del tumor; la estratificación de los factores pronósticos se realiza utilizando diferentes puntos de corte (edad, número y tamaño de las MHCCR); suelen ser unicéntricos y, generalmente, de carácter retrospectivo, incluyendo pacientes intervenidos en períodos de tiempo muy largos, mayores de 20 años, que no tienen en cuenta los múltiples avances ocurridos en el ámbito de la cirugía, la oncología y los procedimientos intervencionistas radiológicos. Desde nuestro punto de vista, aunque se puedan analizar los factores pronósticos antes de indicar a un paciente la cirugía, éstos nos son lo suficientemente fiables como para basar sólo en ellos una contraindicación absoluta para la resección hepática, puesto que en todas las series publicadas se pueden encontrar supervivencias a largo plazo en casos que a priori tenían mal pronóstico, probablemente derivado de la existencia de factores biológicos aún no conocidos y que pudieran determinar estas diferencias en la evolución. <sup>522</sup>

En nuestro grupo, con independencia de los factores pronósticos de las MH, las indicación de un abordaje quirúrgico de las MHCCR han sido la operabilidad del paciente en ausencia de contraindicaciones para la realización de una cirugía mayor; una expectativa de mortalidad en cirugía hepática por MH inferior al 5%, como mínimo; que se cumplan los criterios de reseabilidad; la posibilidad de resección

con un margen libre R0 de la enfermedad tumoral y que se pueda garantizar un parénquima hepático remanente compatible con la vida ( $\geq 30\%$ ).

En cuanto a la metodología estadística que hemos realizado, debemos realizar una serie de aclaraciones.

Como ocurre en otros trabajos <sup>20</sup>, han surgido algunos problemas, al tratarse de un estudio retrospectivo, para conseguir todos los datos de algunos de los pacientes incluidos en el estudio, principalmente derivados de la dificultad de obtención de datos de las historias clínicas más antiguas que se encuentran en formato papel, previas a la existencia de la historia clínica digital implantada más recientemente en nuestro hospital. Principalmente, la dificultad se ha presentado a la hora de obtener datos de seguimiento de pacientes realizados por Servicios de Oncología de otros centros hospitalarios, de donde procedían inicialmente los pacientes intervenidos por MHCCR, así como de los datos exactos del tratamiento QT adyuvante a la colectomía y la hepatectomía.

Estos hechos han provocado que no todos los datos se hayan podido obtener de todos los pacientes incluidos en el estudio, con la limitación consiguiente, no habiéndose realizado el estudio estadístico de algunas de las variables sobre la totalidad de los pacientes (147), sino sobre los pacientes en los que se ha podido recoger.

Para evitar estos problemas en estudios futuros, creemos que, unido a la implantación de la historia digital en cada uno de los centros hospitalarios, sería necesario que las autoridades sanitarias de la comunidad andaluza consiguiera instaurar una historia digital común para todos los centros, como ya ha sido planteado por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, con la finalidad de garantizar a los ciudadanos y profesionales del ámbito de la sanidad el acceso a la documentación clínica más relevante para la atención sanitaria de cada paciente, independientemente del punto geográfico donde se



encuentre el paciente y el profesional sanitario.

En nuestro trabajo, se ha realizado un análisis de la supervivencia Kaplan-Meier, tanto de la serie global como por factores pronósticos, obteniendo las cifras de supervivencia global o actuarial (SG) a 1, 3 y 5 años y de supervivencia libre de enfermedad (SLE) para los mismos puntos temporales tras la primera hepatectomía, como es habitual en los diferentes estudios publicados en la literatura. <sup>23,24,27-29,301,508-510,512,523-525</sup>

Para el cálculo de la SG y de la SLE, hemos prescindido de los pacientes en los que únicamente se ha realizado una laparotomía exploradora (10 pacientes), así como el pacientes que fue éxitus en el postoperatorio, como también ocurre en otros trabajos publicados <sup>326,451,526-528</sup>. No obstante, estos 11 pacientes han sido incluidos a la hora de realizar la estadística descriptiva y en el análisis de la influencia de los diferentes factores pronósticos.

Finalmente, indicar que las variables cuantitativas han sido transformadas, en la mayor parte de las ocasiones, en variables cualitativas siguiendo a Kirby <sup>494</sup>, de manera que se han obtenido diferentes categorías dentro de la variable. De igual modo, en aquellos casos en los que las categorías de las variables cualitativas incluían pocos datos, se han agrupado en otras categorías. Ambos hechos favorecen la comparación de variables mediante el test de Chi cuadrado. Ejemplos de esto ha sido las variables edad, valor de CEA preoperatorio, tamaño de las MHCCR, localización tumor primario, etc.

## 5.2. SOBRE LOS RESULTADOS.

### 5.2.1. Datos de filiación y comorbilidad del paciente.

De los años 60 hasta nuestros días, ha ido aumentando de forma progresiva el número de intervenciones quirúrgicas de pacientes con MHCCR. Los resultados, en relación a la supervivencia, han ido mejorando, obteniéndose cifras de supervivencia global a los 5 años de la cirugía hepática de un 20-58% y a los 10 años de un 16-36% y de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 17-35%.<sup>23,24,27-29,301,508-510,512,523-525</sup> Al mismo tiempo que se ha producido una mejora en la supervivencia, gracias al desarrollo de la cirugía, se han conseguido cifras de mortalidad inferiores al 5% y de morbilidad inferiores al 20%<sup>31,34,529</sup> como ocurre en nuestro hospital.

En el momento actual, existe ya la suficiente experiencia y trabajos publicados como para afirmar que la resección hepática es el tratamiento de elección o *gold standard* de los pacientes afectados de MHCCR, ya que es el único capaz de conseguir un aumento en la supervivencia a largo plazo y, en algunos casos, conseguir la curación de la enfermedad<sup>19,37,38,46</sup>, unido a una morbimortalidad muy baja.<sup>31,34,529</sup>

En nuestro hospital, al igual que ha ocurrido con otros muchos centros y grupos de trabajo<sup>19,37,38,46</sup>, en los últimos años se ha evolucionado en el abordaje de estos pacientes, superando los criterios clásicos aceptados anteriormente, obedeciendo en la actualidad a criterios mucho menos restrictivos y ampliados, con la pretensión de conseguir un aumento del número de pacientes que son rescatables quirúrgicamente, transformando en resecables lesiones que, en un momento inicial del diagnóstico, no lo eran. Compartiendo la opinión

de la mayor parte de los grupos, en este momento consideramos que la actitud más correcta es la de ofrecer un tratamiento quirúrgico a todo paciente con MHCCR factibles de resear, siempre que no exista una contraindicación para realizar una cirugía mayor por la comorbilidad y siempre que se garantice la posibilidad de poder llevar a cabo la resección de toda la enfermedad tumoral, consiguiendo un remanente hepático suficiente. En nuestro hospital, en un intento de avanzar en el tratamiento de esta patología, está aumentando progresivamente las opciones de resecabilidad, desarrollando nuevas estrategias oncoquirúrgicas, tales como la administración de nuevos agentes quimioterápicos para disminuir el tamaño de las lesiones inicialmente irresecables <sup>22,23</sup>, la embolización portal <sup>41</sup> y comenzando con nuevos planteamientos como la hepatectomía en dos tiempos, siempre con el objetivo de aumentar el número de pacientes que pueden favorecerse de una cirugía de las MHCCR.

Si se analizan los diferentes trabajos sobre la historia natural de las MHCCR, se puede observar como un 33-50% de los pacientes afectados por las mismas son pacientes cuya **edad** supera los 70 años <sup>530</sup>. Por otro lado, el análisis de los trabajos sobre resección de MHCCR pone de manifiesto que los pacientes que superan esta edad sólo representan el 8-20% <sup>158</sup>. Esta diferencia entre ambos datos podría explicarse por la mayor indicación de un tratamiento quirúrgico en los pacientes <70 años, que en los pacientes >70 años, en los que se suele considerar más el tratamiento paliativo, generalmente porque también suelen ser pacientes a los que a la edad avanzada se suele unir una mayor comorbilidad. En nuestra serie la media de edad es de 62.8±11.1 años. Si se desglosa por estratos, los pacientes >70 años representan el 29.3%. El grupo con mayor número de pacientes sería el que incluye aquellos con edades comprendidas entre los 50-70 años, correspondiendo a más de la mitad de los pacientes (57.8%). Los porcentajes obtenidos en nuestro trabajo son similares al de muchos trabajos y la proporción de pacientes

con >70 años es superior a la que presentan series como la de Artigas et al <sup>36</sup>, 26.1%, López-Andujar et al <sup>34</sup>, 20% o incluso la del registro internacional de LiverMetSurvey, con un 26.5%, descrito en el trabajo de Adam et al <sup>498</sup>. Nosotros hemos elegido el punto de corte superior en 70 años, como la mayoría de estudios, aunque también hemos querido incluir un corte inferior con pacientes de <50 años, intentando analizar una posible influencia sobre la supervivencia en los pacientes más jóvenes.

Con el paso de los años, la esperanza de vida de nuestro entorno y a nivel global se ha visto incrementada, lo que ha llevado consigo un aumento del número de pacientes >70 años con CCR y MHCCR <sup>36</sup>. La tendencia en nuestro ámbito de trabajo es que la estrategia oncoquirúrgica en estos pacientes no difiera mucho a la adoptada en otros pacientes más jóvenes, como también ocurre en otros grupos <sup>498</sup>, aunque si los pacientes de edad avanzada presentan una comorbilidad importante que impida una cirugía mayor, se opta por actitudes más conservadoras y menos agresivas.

En nuestra serie la edad > 70 años no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, no habiéndose podido demostrar su influencia sobre la supervivencia global ( $p=0.54$ ) y la supervivencia libre de enfermedad ( $p=0.22$ ), como si ocurre en otras series <sup>28,86,142,531</sup>.

En sentido contrario, en nuestra serie sí se ha visto una influencia estadísticamente significativa entre la edad del paciente y la comorbilidad, representada por el riesgo anestésico ASA ( $p<0.05$ ), viéndose como los pacientes con una edad >70 años se relacionan significativamente con un mayor riesgo ASA (III-IV). Esta comorbilidad no siempre se encuentra recogida en la literatura, pero es lógico pensar que a mayor edad del paciente, mayor es la probabilidad de presentar patologías asociadas, sobre todo patologías cardiopulmonares <sup>34,532</sup>, lo que va a suponer un riesgo añadido al que proporciona la cirugía por sí

misma. Esto nos ha llevado a considerar que tiene gran importancia la valoración preoperatoria de los pacientes de edad avanzada con el objetivo de conseguir una minimización de los riesgos perioperatorios, como también ocurre en otros grupos <sup>498,533</sup>, necesitándose una estrecha colaboración entre cirujanos y anestesiólogos. En este sentido, una limitación importante del estudio del grupo de hospital Paul Brousse es que la base de datos LiverMetSurvey® no incluye datos de comorbilidad. <sup>24</sup>

En nuestra serie, la proporción de hombres y mujeres ha sido del 63.9% vs 36.1%, respectivamente. El **género** mostró un comportamiento diferente en el estudio univariante de la SG y la SLE, apareciendo estadísticamente significativo en el primero ( $p=0.03$ ) y no significativo en el segundo ( $p=0.06$ ), aunque próximo a la significación. Observando la supervivencia a 5 años, podemos ver como es mayor en hombres que en mujeres, tanto en la SG (31% vs 24%) como en la SLE (21% vs 11%). Nuestro resultado difiere sobre la mayoría de los estudios, en los que el sexo no es un factor pronóstico estadísticamente significativo en la SG y la SLE <sup>4,16,27,28,137,534,535</sup>. Para otros autores, como puede ser Capussotti et al <sup>302</sup> en el año 2007, el sexo masculino es un factor de mal pronóstico independiente. Pocos trabajos, a excepción del publicado en 2010 por Borrego-Estella et al <sup>517</sup>, muestran un resultado como el nuestro, en el que la SG y la SLE sea mayor en hombres. En este último trabajo, en ninguna de las supervivencias hay un resultado estadísticamente significativo, lo que lo diferencia del nuestro. Es difícil encontrar una explicación al resultado obtenido en nuestra serie, en la que la supervivencia es mayor en el sexo masculino, ya que en la cohorte de pacientes mujeres no hay características diferentes que pudieran explicarlo. De acuerdo con el trabajo de Capussotti et al <sup>302</sup>, podría existir un factor o influencia hormonal causante de esas diferencias, pero serían necesarios más estudios para intentar clarificar este hecho.

La mayor parte de los pacientes de nuestro trabajo presentaron

algún tipo de comorbilidad asociada en base al **riesgo anestésico ASA** definido por Keats <sup>490</sup> y utilizado por otros grupos <sup>302,536,537</sup>. De este modo, 5 pacientes (3.4%) eran ASA I, 50 pacientes (34.3%) ASA II y 91 pacientes (62.3%) ASA III.

El problema que presenta esta clasificación de la morbilidad es que existe cierto grado de subjetividad en la interpretación del riesgo de cada paciente <sup>536</sup>. En nuestra serie, 5 pacientes fueron clasificados como ASA I, cuya definición sería "paciente sano" <sup>490</sup>, hecho que no consideramos correcto porque pensamos que no puede clasificarse de este modo un paciente que presenta una enfermedad neoplásica diseminada, como son todos nuestros pacientes, ya que, con independencia de que exista alguna patología sistémica asociada o no, con mayor o menor afectación funcional, la enfermedad tumoral a distancia que les afecta debería ser ya suficiente para considerar al paciente ASA II. Para otros autores, sólo la mitad de los pacientes presentaban comorbilidad asociada <sup>34</sup>, pero el problema que vemos es que no utilizan en la valoración de la clasificación ASA, como hacemos nosotros, sino que valoran únicamente factores de comorbilidad aislados en cada uno de los pacientes, como puede ser la HTA, la diabetes, el EPOC, etc., lo que limita la posibilidad de valorar globalmente todos los pacientes en función a este factor.

En nuestro trabajo el grado ASA no un factor pronóstico estadísticamente significativo sobre la SG ( $p=0.23$ ) ni sobre la SLE ( $p=0.43$ ). De igual modo, tampoco se relacionó con una mayor morbilidad postoperatoria ( $p=0.20$ ) ni con una mortalidad postoperatoria, ya que el único paciente que falleció en el postoperatorio era un paciente ASA II y no existe un número suficiente de pacientes fallecidos para poder obtener conclusiones al respecto. En los estudios revisados, como el de Reddy et al <sup>537</sup> sí se observa como las cifras de mortalidad en los primeros 90 días de la intervención se relacionaban con un aumento en la clasificación ASA, aunque en este trabajo se incluyen pacientes

sometidos a cirugía hepática, tanto por MHCCR como por otras patologías. En relación a la morbilidad no encontró tampoco, como nosotros, diferencias significativas. En el trabajo de Belghiti et al.<sup>538</sup>, que incluye también resecciones hepáticas por otras patologías diferentes a las MHCCR, sí se encuentran diferencias significativas en la morbilidad en relación a la clasificación ASA, aunque puede ser debido al modo en que estratifica a los pacientes, con dos categorías (ASA I y resto), a diferencia a como lo hemos estratificado nosotros (ASA I-ASA II y ASA III-ASA IV). Como ya indiqué con anterioridad, también existe una asociación estadísticamente significativa entre la edad >70 años y el ASA III-IV ( $p=0.001$ ), que puede considerarse lógico ya que los pacientes con mayor edad son, generalmente, los que presentan mayor comorbilidad asociada.

### **5.2.2. Datos del cáncer colorrectal inicial.**

El pronóstico del cáncer de colon y de recto viene determinado, principalmente, por el grado de penetración tumoral en la pared del colon (T) y por la afectación o no de los ganglios linfáticos regionales (N)<sup>444,539</sup>, unidos ambos factores a la presencia o no de metástasis a distancia, lo que constituyen la base de la clasificación TNM<sup>540</sup>.

Las características del CCR primario, en relación al tamaño y la afectación ganglionar, así como la localización del mismo en el recto o en el colon y el estadiaje según la clasificación de Dukes se correlacionan con valores inferiores de supervivencia en diferentes trabajos<sup>27,232,301,302,541</sup>. Analizando nuestra serie, podemos ver como sólo la afectación ganglionar (N2) ha sido un factor pronóstico sobre la supervivencia, tanto global como libre de enfermedad ( $p=0.005$  y  $p=0.02$ , respectivamente).

Del total de 147 pacientes, la **afectación ganglionar** estaba

presente en 95 pacientes (63.7%) y no existía afectación (N0) en 53 pacientes (36.3%). En el análisis univariante, al igual que ocurre en nuestra serie, la afectación ganglionar también aparece como un factor pronóstico significativo de mal pronóstico en otros trabajos, como en las de Nordlinger et al <sup>27</sup>, Nagashima et al <sup>541</sup> o Laurent et al <sup>440</sup>, aunque en estos trabajos el factor pronóstico fue la afectación ganglionar N2. Del mismo modo, hay otras series en las que este factor no aparece como un factor pronóstico negativo, como es el caso de los trabajos de Laurent et al <sup>440</sup>, Minagawa et al <sup>301</sup> o Halazun et al <sup>531</sup>. En los trabajos de Fong et al <sup>28</sup> y Nordlinger et al <sup>27</sup>, la afectación ganglionar también fue un factor de mal pronóstico, si bien no discriminan entre la afectación ganglionar N1-N2, como también ocurre en nuestra serie. En nuestro trabajo, este hecho ha sido confirmado también en el estudio multivariante, siendo la afectación ganglionar (N1-N2) un factor pronóstico negativo en relación a la SG (HR=1.007, p=0.04) y la SLE (HR=1.019, p=0.04).

Entre los múltiples factores pronósticos valorados, Borrego-Estella et al <sup>50</sup>, concluyen que el factor relacionado más directamente con la SG y la SLE es la afectación ganglionar del CCR primario, después de la presencia o no de metástasis a distancia.

Está ampliamente aceptado que en el CCR, el estudio de los ganglios linfáticos regionales es el factor más importante en relación con la decisión terapéutica, habiendo sido comprobado el claro beneficio que tiene el uso de QT en aquellos pacientes en los que los ganglios linfáticos mostraron una afectación tumoral <sup>50</sup>. En relación a este aspecto, y tras el conocimiento que se tiene sobre su repercusión pronóstica y terapéutica, la comunidad científica recomienda el análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos regionales para poder concluir que el paciente está realmente libre de enfermedad <sup>50</sup>. Según Capusoti et al <sup>302</sup>, debería considerarse la afectación ganglionar N2 como factor decisorio para indicar QT adyuvante tras la colectomía y para la



neoadyuvancia antes de la hepatectomía, excluyendo a pacientes con neoplasias que presentan una progresión rápida de la enfermedad, ayudando a los diferentes equipos a una mejor selección de pacientes para la resección hepática.

En nuestro grupo de trabajo, desde el inicio de la pasada década, se ha utilizado la clasificación TNM, tanto en su edición 6ª de la AJCC de 2002 como la 7ª edición de 2010, en que el apartado sobre la afectación ganglionar no ha variado, lo que favorece que en el actual estudio no exista ningún sesgo en ese aspecto.

En relación a la **afectación transmural del CCR (T)**, la mayor parte de nuestros pacientes presentaban un estadio T3-T4 (136 pacientes, 92.5%), habiendo sólo 10 pacientes (6.8%) con un estadio T2 (6.8%) y 1 paciente que fue clasificado como estadio T1 (0.7%). En el análisis univariante, el estadio T no fue un factor pronóstico estadísticamente significativo ni para la SG ni para la SLE, siendo similares las SG a 5 años entre el grupo T1-T2 (68%) y T3-T4 (62%), encontrándose una clara diferencia en cuanto a la SLE a 5 años, con un 33% y 15% respectivamente. En el estudio multivariante, tampoco aparece este factor pronóstico como significativo. Probablemente, esto pueda ser debido a que en nuestro medio, se diagnostica el CCR en estadios muy avanzados, habiendo pocos pacientes en estadios T1-T2, siendo, por tanto dos grupos de comparación con tamaños muestrales muy diferentes. En diferentes trabajos <sup>238,542</sup>, como ocurre en el nuestro, este factor no influye en la supervivencia del paciente, aunque otros autores sí encuentran diferencias en este punto, siendo los estadios T3-T4 de peor pronóstico en relación a la supervivencia <sup>29,543</sup>. En los trabajos antes citados, correspondientes a Nordlinger et al <sup>27</sup>, Fong et al <sup>28</sup> y Rees et al <sup>16</sup>, la infiltración de la serosa por el CCR fueron factores de mal pronóstico. Para Capussotti et al <sup>302</sup>, el estadio T4 del CCR es un factor de mal pronóstico independiente.

En cuanto a la **localización del CCR**, podríamos haber clasificado

los tumores de colon en derechos e izquierdos, incluyendo el sigma en este último grupo, debido a que son diferentes desde el punto de vista embriológico, pero dado el tamaño de la muestra, se ha decidido categorizar según la localización del CCR en tumores localizados en colon (71.2%) y en recto (28.8%), debido a que, según la bibliografía consultada, este último grupo tiende a tener peor pronóstico, como indica Figueras et al <sup>4</sup>. En nuestro grupo, al igual que en otros <sup>544,545</sup>, se ha considerado como tumor rectal aquel cuyo extremo distal se localiza a menos de 12 cms. del anillo anal por endoscopia, excepto aquellos que posteriormente se evidenció en el acto quirúrgico que estaban localizados por encima de la reflexión peritoneal.

En nuestro estudio, la SG a 5 años difiere poco según que el paciente haya presentado un tumor localizado en el colon o en el recto (29% vs 27%), al igual que la SLE (28% vs 26%), no existiendo diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariante, con un valor de la  $p=0.72$  en la SG y  $p=0.79$  en SLE. En concordancia con lo que ocurre en nuestra serie, están los resultados de los trabajos de Fong et al <sup>28</sup>, Nordlinger et al <sup>27</sup>, Figueras et al <sup>137</sup>, Marín et al <sup>142</sup>, Rees et al <sup>16</sup>, Paulik et al <sup>534</sup> y Are et al <sup>535</sup>. En este sentido, un trabajo reciente, basado en 6.025 pacientes obtenidos de la base de datos LiverMetSurvey® publicado en 2014 por Viganó et al <sup>516</sup>, no encontró diferencias al estudiar esta variable, en relación a la SLE precoz, inferior a los 6 meses.

Para Adam et al en 2004 <sup>295</sup>, la localización rectal del CCR primario sí fue un factor de mal pronóstico. En otro trabajo más reciente del mismo grupo del Hospital de Paul Brousse, del año 2011 <sup>439</sup> y en de Borrego-Estella et al <sup>517</sup>, sí aparece un peor pronóstico para los pacientes con un cáncer de colon, principalmente en colon derecho, hecho que podría venir explicado por el largo período de tiempo asintomático que suelen presentar los tumores del colon derecho.

En el análisis realizado entre la localización del CCR primario y el resto de variables, no se ha obtenido ningún resultado estadísticamente

significativo, al igual que otros trabajos <sup>517</sup>.

En nuestra serie, y en relación a lo discutido con anterioridad sobre la clasificación TNM, una vez clasificados nuestros pacientes según la **clasificación de Dukes**, la mayor parte están encuadrados dentro del estadio D (54.8%), mientras que el 45.2% se encuentran dentro del resto de estadios, encontrando sólo 2 pacientes que pertenecen al estadio A (1.4%). Esta variable no presenta significación estadística en nuestro análisis en la SG ( $p=0.24$ ) ni en la SLE ( $p=0.18$ ). En el mismo contexto, otra variable analizada, la de **afectación de órganos vecinos**, tampoco presenta una significación estadística en el estudio bivariante de la SG ( $p=0.31$ ) y SLE ( $p=0.24$ ). Esto nos lleva a pensar que, en nuestro medio, existe un alto porcentaje de pacientes con CCR que se diagnostican en estadios avanzados, hecho que pensamos debe mejorar tras la implantación por parte de las autoridades sanitarias andaluzas en 2014 del nuevo programa de *screening* para el CCR integrado del Plan Integral de Oncología de Andalucía, como ya se ha realizado en otras regiones de nuestro país <sup>546</sup>, al presentar esta patología las condiciones necesarias para ser objeto de cribado <sup>50</sup>. Fue en 1993, cuando el *National Polyp Group* <sup>547</sup> estimara que, tras la realización de un programa de cribado y de un control mediante endoscopia adecuada, podría existir una reducción significativa de la mortalidad por CCR. En el trabajo posterior de Zauber et al <sup>548</sup>, se realizó el seguimiento posterior de los 2602 pacientes del trabajo inicial, con una media de seguimiento de 15.8 años, mostrándose una reducción del 53% de la mortalidad por este tipo de cáncer. Aunque se ha conseguido poner de manifiesto otros beneficios, además del diagnóstico precoz de la enfermedad, tras la implantación de programas de cribado <sup>546</sup>, como una disminución de la incidencia de la enfermedad (prevención primaria) <sup>50</sup>, aún queda un largo camino por recorrer en la concienciación de la población española.

En nuestra serie, los pacientes con tumores rectales estadio T3-T4

y/o afectación ganglionar por pruebas de imagen (RNM), reciben RT o RT-QT con el objetivo de lograr una disminución del tamaño tumoral, que permita su extirpación completa y evitando la afectación, por tanto, de los márgenes circunferenciales, con el objetivo de conseguir una resección R0, lo que permite una disminución posterior del riesgo de una recidiva local <sup>50,549</sup>. Los tumores de recto, que presentaron una oclusión no resuelta mediante colocación de una endoprótesis o algún tipo de complicación que imposibilitaba retrasar la intervención y recibir un tratamiento neoadyuvante, fueron sometidos directamente a una cirugía de resección tumoral. De este modo, según se refleja en los resultados, los pacientes que han recibido algún tratamiento neoadyuvante del CCR fueron 23 (16.8%), no siendo esto significativo en relación a la SG ( $p=0.18$ ) y SLE ( $p=0.07$ ).

En uso de la **QT adyuvante** en cirugía del CCR está comúnmente aceptado en pacientes que presentan una afectación ganglionar tras la resección de la neoplasia, estadios III-IV, siendo más controvertido y cuestionado en aquellos pacientes en estadios I-II, que no presentan afectación ganglionar <sup>550</sup>. El empleo de QT adyuvante en el CCR en nuestros pacientes, se realizó en el 87.1% de los casos, con una media de ciclos de  $6.9\pm 2.7$  y una duración media en meses de  $6.5\pm 4.7$ , no habiendo resultado un factor pronóstico significativo, ni demostrado su influencia sobre la SG ni sobre la SLE. Si observamos el comportamiento de la variable en relación a la SG, según hayan recibido QT adyuvante o no (32% vs 28%), y en relación a la SLE (28% vs 15%) a los 5 años (tabla 4.21), podríamos indicar que estas diferencias, aunque no sean significativas ni en el estudio univariante ni en el multivariante, se deben principalmente a que los pacientes con un estadiaje menor serían los que no reciben tratamiento QT adyuvante y, por consiguiente, son los que mejores resultados van a obtener a largo plazo, de forma general. Nuestros resultados están en consonancia con los ofrecidos por otras numerosas series <sup>4,16,27,28,137,534,535,551</sup>.

En relación a la variable **hospital de procedencia**, que es el hospital donde el paciente se ha intervenido del CCR primario, al observar los datos obtenidos en nuestra serie, podemos ver como la variable, en el estudio univariante, es estadísticamente significativa en relación a la SG ( $p=0.02$ ) y SLE ( $p=0.01$ ). De este modo, los pacientes intervenidos de CCR en el Hospital San Cecilio, presentan una SG a 5 años del 33% y una SLE a 5 años del 18%, mientras que los pacientes intervenidos y, generalmente seguidos, en otro hospital, presentan una SG a 5 años del 25% y una SLE a 5 años del 15%, valores de supervivencia superiores en aquellos pacientes cuyo CCR primario se ha intervenido en nuestro hospital. En un intento de encontrar una explicación a este hallazgo estadístico, se han analizado otras variables, no encontrando tampoco una asociación estadísticamente significativa en el estudio univariante entre el hospital de procedencia y el TNM (T) ( $p=0.42$ ), el TNM (N) ( $p=0.58$ ), el tiempo entre la cirugía del CCR primario y el diagnóstico de la MHCCR ( $p=0.12$ ), la multicentricidad de las MH ( $p=0.95$ ) y la lateralidad de las mismas ( $p=0.52$ ). Realmente es difícil encontrar la explicación a este resultado, ya que no hemos encontrado trabajos importantes sobre el tratamiento de las MHCCR que aborden esta cuestión. La técnica quirúrgica de la cirugía del cáncer de colon está estandarizada en todos los centros hospitalarios desde hace muchos años <sup>552</sup>, por lo que deben existir otros factores, difíciles de determinar, los que hayan influido en que aparezca este resultado estadístico, pudiendo venir explicado por diferencias en el seguimiento postoperatorio, no comprobadas, que retrasara el diagnóstico de las MHCCR, atendándose en nuestra unidad en estadios más avanzado y con peor pronóstico. Este factor, aún significativo en el estudio univariante, no lo ha sido a la hora de realizar el estudio multivariante.

### 5.2.3. Datos de las MHCCR.

El **intervalo de tiempo entre la cirugía del CCR primario y el diagnóstico de la MH** suele ser considerado un factor de mal pronóstico. En nuestra serie, el tiempo de este intervalo ha presentado una mediana de 16 meses (mín. 5/máx. 31), no comportándose esta variable como un factor estadísticamente significativo en la SG ( $p=0.09$ ) ni en la SLE ( $p=0.09$ ). Observando la SG a 5 años (<12 meses, 19%; 12-24 meses, 44%; >24 meses, 25%) y la SLE a 5 años (<12 meses, 13%; 12-24 meses, 31%; >24 meses, 16%) (tabla 4.22), vemos un comportamiento en el que sobreviven menos (SG y SLE) los pacientes cuyo intervalo ha sido <12 meses, como ocurre en la mayoría de las publicaciones, siendo el grupo donde el diagnóstico se produce entre los 12-24 meses los que se comportan con una mejor supervivencia. Es posible que el grupo incluido en la categoría >24 meses, en nuestro estudio, presenten nuevamente un descenso de la supervivencia debido a que sean pacientes cuya intervención por el CCR se produjo hacía más tiempo y eso ha conllevado a un abandono o retraso en los controles ambulatorios. La comparación con los datos aportados por otros trabajos es dificultosa porque los trabajos consideran diferentes puntos de corte, <12 meses <sup>27,142,301,445,553</sup>, <24 meses <sup>29,227</sup>, o <30 meses <sup>475</sup>, pero siempre consideran como factor pronóstico negativo un intervalo corto.

Actualmente, la evaluación preoperatoria para la resección hepática debe incluir la exploración clínica, una analítica con perfil hepático y determinaciones del CEA, radiografía de tórax en dos proyecciones y colonoscopia si no se ha realizado en los últimos 6 meses, junto con un método diagnóstico de imagen, generalmente la TC en nuestro medio, para la estadificación del hígado <sup>86</sup>.

Como ya se indicó anteriormente, los métodos diagnósticos

utilizados en nuestra serie para la valoración de las MHCCR han sido la TC de abdomen con contraste iv. (63.9%), la RNM (23.9%), la ecografía abdominal (6.1%) y la PET-TC (6.1%). La mayoría de grupos utiliza la TC en la evaluación y diagnóstico de las MHCCR, como en nuestro hospital <sup>86</sup>. En los últimos años, es cada vez más frecuente la utilización de la ecografía con contraste intravenoso como prueba de imagen diagnóstica. Esta prueba ha sido objeto de recientes estudios, que muestran su utilidad en la caracterización de lesiones focales hepáticas <sup>554-555</sup>, en el estudio de la enfermedad metastásica hepática <sup>556</sup> y, en particular, en pacientes con MHCCR <sup>557</sup>. Aunque su utilidad ha sido evaluada en diferentes estudios clínicos <sup>557-558</sup> y aprobada en las guías de práctica clínica de la *European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology* <sup>559</sup>, aún no ha sido incorporada en la mayoría de centros, incluido el nuestro, aunque consideramos se trata un método diagnóstico con un gran futuro, ya que sus costes son muy inferiores a los de los otros métodos diagnósticos y por tanto, su disponibilidad puede ser mayor. Con los métodos diagnóstico utilizados de forma preoperatoria, la media de MHCCR diagnosticadas en nuestros pacientes fue de  $2.2 \pm 1.8$ , en consonancia con trabajos que incluyen con gran número de pacientes, como el de House et al <sup>20</sup>. En relación al tamaño de la MHCCR mayor, basado en los métodos diagnósticos preoperatorios utilizados, la media ha sido de  $33.4 \pm 21.1$  mm. Comparando con las MHCCR diagnosticadas durante el acto quirúrgico, se comprueba que la media es igual ( $2.2 \pm 2.0$ ) que la obtenida preoperatoriamente, con lo que podríamos concluir diciendo que, en nuestro caso, las pruebas de imagen utilizadas han mostrado una alta sensibilidad diagnóstica.

Estratificando el número de MH de nuestros 147 pacientes, 74 (50.3%) presentaban una MHCCR única y 73 (49.7%), MHCCR múltiples. Este factor pronóstico ha mostrado, en nuestra serie, significación estadística en cuanto a la SLE ( $p=0.04$ ), comportándose la presencia de

múltiples MH como un factor de mal pronóstico en el estudio univariante, no ocurriendo igual en el estudio multivariante. Analizando la SLE a 5 años, es evidente esta diferencia, con una supervivencia del 26% en pacientes con una MHCCR única, frente al 0.5% en pacientes con múltiples MHCCR. En relación a la SG, no ocurre igual, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambas categorías ( $p=0.27$ ), presentando una supervivencia a los 5 años del 34% y del 23% dependiendo de si la afectación metastásica es única o múltiple. Si categorizamos la variable dependiendo de si las MHCCR diagnosticadas intraoperatoriamente son  $\leq 3$  (84.4% de los pacientes o  $>3$  (15.6%), en nuestro trabajo si se muestra una relación estadísticamente significativa con la SG ( $p=0.03$ ), y próxima con la SLE ( $p=0.06$ ). Esta última, con gran probabilidad, sería significativa si se aumentara el tamaño muestral. Analizando la SG y la SLE a los 5 años, las diferencias son evidentes. De este modo, en relación a la SG, han sido del 33% vs 10%, favorable en los pacientes con  $\leq 3$  MH, y en la SLE han sido del 17% vs 0.7%, también favorable a los pacientes con  $\leq 3$  MH.

En trabajos como los de Figueras et al <sup>4</sup>, Malik et al <sup>11</sup> o Chua et al <sup>22</sup>, la existencia de un cuadro de MHCCR múltiples se relaciona con un peor pronóstico. El grupo de Malik et al <sup>11</sup> considera de mal pronóstico la presencia de  $>8$  MHCCR. Por otro lado, trabajos como los de House et al <sup>20</sup> no establecen la existencia de MHCCR múltiples como un factor de mal pronóstico.

Muchas series han analizado la **localización de las MHCCR** según su distribución unilobar o bilobar. En nuestra serie, 92 pacientes (62.6%) presentaban MH localizadas en un solo lóbulo hepática y el resto, 55 (37.4%) presentaban MH en ambos lóbulos hepáticos. Aunque la localización bilobar es considerada de mal pronóstico para algunos autores <sup>4,27,28,137,508</sup>, no ha ocurrido lo mismo en nuestro caso, donde la localización no ha sido un factor con significación estadística sobre la SG ( $p=0.52$ ) y sobre la SLE ( $p=0.18$ ), aunque claramente se ve una



tendencia a un peor pronóstico en los pacientes con una enfermedad con afectación bilobar sobre la afectación unilobar (SG a 5 años: 33% vs 21%; SLE a 5 años: 24% vs 0%), por lo que la significación estadística es posible que se alcanzara con una muestra más amplia de pacientes. En consonancia con nuestros resultados, están los de otros grupos, como Marín et al <sup>227</sup>, Minagawa et al <sup>301</sup>, Laurent et al <sup>440</sup> o Wanebo et al <sup>543</sup>. En el trabajo de Viganò et al <sup>516</sup>, sí aparece la localización bilobar de las MHCCR como un factor de mal pronóstico sobre la SLE ( $p < 0.001$ ), en relación a una recidiva precoz de la enfermedad, no habiéndose analizado en relación a la SG.

En nuestra serie se ha realizado la determinación de **CEA preoperatorio**, tomando como límite el valor de 20 ng/ml para establecer las dos categorías. La mediana ha sido de 51.1 (mín. 0.8/máx. 389.0), no existiendo una asociación estadística en relación a la SG ( $p = 0.12$ ) y la SLE ( $p = 0.49$ ), por lo que no podemos considerarlo como un factor de mal pronóstico. Esta concentración de CEA (>5, >50, >100 ó >200 ng/ml) se ha considerado un factor de mal pronóstico en múltiples trabajos publicados, especialmente si la cifra supera los 200 ng/ml <sup>27,34,301,553</sup>. Algunos artículos, al igual que ocurre en nuestro trabajo, no encuentran esa diferencia estadísticamente significativa en la SG y SLE en relación a los valores de CEA preoperatorio <sup>227</sup>. En nuestra evaluación del CEA con otras variables, tampoco hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa con ninguna de las evaluadas, como se puede ver en los resultados de esta tesis.

Como ya he indicado previamente, se ha demostrado el valor que tiene el CEA preoperatorio como factor pronóstico, pero existe un gran desconocimiento en relación a la función del CEA desde el punto de vista biológico, pudiendo actuar como una molécula de adhesión cuando se produce su expresión en la superficie de la célula o comportarse como un inmunomodulador <sup>233</sup>.

En nuestro trabajo también hemos analizado como factor

pronóstico el valor del CA 19.9. En pocos trabajos se ha considerado este valor, aunque en el trabajo de Adam et al <sup>295</sup> de 2004, se identificó un CA 19.9 >100 UI/l con un peor pronóstico de los enfermos. En nuestra serie, el CA 19.9 mostró una mediana de 15.3 (máx.: 1148.0/mín.: 0.4), sin que un valor >100 UI/l mostrara diferencias estadísticamente significativas en la SG ( $p=0.25$ ) y en la SLE ( $p=0.63$ ), aunque, si observamos la SG a los 5 años, la supervivencia es el doble en los pacientes con una CA 19.9 <100 UI/l que en los que presentan niveles superiores (28% vs 14%). Similar comportamiento se observa en la SLE, con valores de 17% y 11%, respectivamente, aunque, como ya he comentado, las diferencias no han presentado una significación estadística.

De acuerdo con otros autores <sup>324,333</sup>, aunque en nuestro trabajo no haya sido un factor significativo, pensamos que el nivel de CEA al diagnóstico y previo a la hepatectomía, en algunos pacientes se va a comportar como un indicador indirecto de la agresividad biológica del tumor y de la respuesta al tratamiento con quimioterapia. Por este motivo, los pacientes con alto riesgo de recurrencia precoz, que son los que presentan niveles elevados de CEA al diagnóstico y preoperatorio y un corto intervalo entre la cirugía del CCR y el diagnóstico de las MHCCR, así como aquellos pacientes con afectación ganglionar deberían recibir un tratamiento con QT neoadyuvante, como ya indican otros grupos <sup>5</sup>.

Otro de los factores pronósticos analizados ha sido la **sincronicidad**. En nuestra serie, se consideraron sincrónicas las MH diagnosticadas en los primeros 6 meses desde la cirugía del CCR primario o que fueron diagnosticadas al mismo tiempo que éste <sup>560</sup>. Otros autores consideran sincrónicas aquellas metástasis diagnosticadas de forma simultánea con el tumor primario <sup>561</sup> o dentro del primer año <sup>562</sup>, dificultando la comparabilidad entre los diferentes trabajos. De este modo, 76 pacientes (51.7%) presentaron MHCCR sincrónicas y 71

pacientes (48.3%), metacrónicas. La SG a los 5 años es de 22% en las MHCCR sincrónicas y del 33% en las metacrónicas. La SLE a los 5 años es del 14% en las MHCCR sincrónicas y del 19% en las metacrónicas. Aunque difieren los resultados, con un peor resultado en relación a la SG y la SLE de las MHCCR sincrónicas, las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el estudio univariante, con una  $p=0.25$  en la SG y una  $p=0.37$  en la SLE.

Con los datos de nuestra serie, se puede concluir que tenemos un elevado porcentaje de pacientes con MHCCR sincrónicas (51.7%)<sup>86,87,89,276</sup>, lo que está en relación, como se discutió anteriormente, con el elevado de pacientes con CCR que se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, 54.8% en estadio C de Dukes en nuestra serie. En otras series, el porcentaje de pacientes con MHCCR sincrónicas es mucho inferior al nuestro (23-51%)<sup>303,318</sup>.

El grado de sincronidad de las MHCCR con el diagnóstico del tumor primario, no ha sido un factor de mal pronóstico, como ocurre en otras series<sup>16,27,28,301,534,535,553</sup>. En numerosos trabajos, como el de Figueras et al<sup>4</sup>, las MHCCR sincrónicas fueron un factor pronóstico negativo en relación a la SG y también en relación a la SLE, como también ocurre en otras series<sup>31,37-41,138,295</sup>. En el trabajo de Viganò et al<sup>516</sup> de 2014, con 6.025 pacientes de la base de datos LiverMetSurvey®, las MHCCR sincrónicas sí aparece como un factor de mal pronóstico en la recidiva precoz de la enfermedad en el estudio bivariante y en el multivariante ( $p<0.0001$ ).

En nuestro trabajo, tampoco hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la sincronidad y la localización del tumor primario ( $p=0.67$ ), el estadiaje TNM, tanto en la T ( $p=0.30$ ) como en la N ( $p=0.27$ ), en la multicentricidad ( $p=0.11$ ), en la recidiva hepática ( $p=0.24$ ), ni en la recidiva extrahepática ( $p=0.79$ ). Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el estudio bivariante con la lateralidad ( $p=0.01$ ), observándose que las MHCCR sincrónicas suelen

presenta más MH unilobares y las MH sincrónicas bilobares (datos no expresados en los resultados).

En relación al tratamiento de las MHCCR sincrónicas existen trabajos <sup>296</sup> que comparaban la resección simultánea con la cirugía diferida, describiendo un aumento de la morbilidad y la mortalidad en la cirugía simultánea con el CCR. Estos datos no se han confirmado por nosotros, ni por otros autores <sup>311,320,563</sup>. Hay diferentes estudios que comparan la supervivencia a 5 años de pacientes con MHCCR sincrónica, en función de la estrategia quirúrgica diferida o simultánea <sup>308,322,564</sup>, pero únicamente uno de los estudios ha obtenido mejores resultados en relación a la supervivencia en los pacientes intervenidos de forma diferida <sup>319</sup>. En relación a la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, Haas et al <sup>319</sup> a partir de los datos recogidos por la base multicéntrica LiverMetSurvey®, encuentran mayor recurrencia de la enfermedad en el grupo de pacientes que se han intervenido de forma simultánea, no coincidiendo con los datos obtenidos por nosotros. En el trabajo publicado por nuestro grupo <sup>565</sup> se comparan dos grupos de pacientes con MHCCR sincrónicas, valorando dos actitudes en relación al momento de la cirugía, realizándose en el grupo 1 (n=25) en el mismo tiempo que la cirugía del CCR y en el grupo 2 (n=51) en un segundo tiempo tras recibir tratamiento neoadyuvante con quimioterapia. La selección para incluir a los pacientes en el grupo 1 fue la de presentar  $\leq 3$  MHCCR y que pudieran ser abordadas, sin dificultad, a través de la misma laparotomía realizada para la exéresis del CCR. En el grupo 2 también han sido incluidos pacientes que presentaban  $\leq 3$  MHCCR, pero son pacientes que proceden de otro hospital, por lo que ya habían sido intervenidos del CCR. Los resultados obtenidos en relación a la supervivencia al año, 3 años o 5 años fueron del 75%, 45%, 36% y 76%, 49%, 29%, respectivamente, sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas, con resultados similares a los encontrados en otras series <sup>299,304,307,307,566,567</sup>, con una morbilidad y

mortalidad menor a la encontrada en otras series, como la de Figueras et al <sup>32</sup>, que presenta una morbilidad en la cirugía simultánea del 49% frente a al 35% de nuestra serie y una mortalidad del 9%, frente al 2.3%, respectivamente. Nuestros resultados sugieren que las MHCCR sincrónicas pueden ser intervenidas de forma simultánea al CCR primario en pacientes seleccionados, siempre por un equipo especializado, con unos resultados en relación a la supervivencia y a las cifras de morbimortalidad, a pesar de comparar una cirugía considerada sucia con una limpia, similares a las obtenidas en la cirugía secuencial.

Con todo lo anterior, podemos afirmar que el abordaje de las MHCCR sincrónicas necesitan un enfoque multidisciplinar <sup>34,36,137,145</sup>, ya que, al no existir una guía clínica basada en la evidencia, ni los expertos han llegado hasta el día de hoy a un consenso que establezca la estrategia mas idónea a seguir. La mayoría de los trabajos se basan en series retrospectivas, como la nuestra y no está aún establecido de forma clara la definición de sincrónica, dificultándose su comparación <sup>563</sup>. En nuestra serie, se han considerado como sincrónicas aquellas MHCCR que se diagnosticaron previa a la cirugía del CCR, que han sido diagnosticadas en el propio acto quirúrgico por dicho CCR o en los siguientes 6 meses <sup>560</sup>, si bien existen grupos que consideran las MHCCR sincrónicas las aparecidas hasta los 12 meses del diagnóstico del CCR <sup>311,317,561,562</sup>,

Sin tratamiento quirúrgico, la supervivencia media de los pacientes con MHCCR es inferior a los 2 años <sup>46,207,242</sup>. Al igual que para muchos autores, en nuestro hospital, la QT neoadyuvante se aplica para el tratamiento de los pacientes que presentan una enfermedad metastásica irreseccable de inicio <sup>87,238,265,295,324,491</sup>, en un intento de conseguir una reducción de la masa tumoral y poder conseguir un tratamiento quirúrgico radical <sup>25,34,36,207,242</sup>.

Un total de 147 han sido considerados para un tratamiento

quirúrgico por el comité multidisciplinario oncoquirúrgico de nuestro hospital en el período que incluye este trabajo. Los pacientes a los que se aplicó una QT neoadyuvante fueron aquellos a los que la enfermedad hepática se consideró no resecable ante la imposibilidad de obtener un remanente hepático suficiente<sup>66,253-256,259,268,568</sup>, existan varios factores de mal pronóstico y en aquellos pacientes con MHCCR sincrónica que fueran a ser intervenidos en dos tiempos<sup>37,46,242,475</sup>. Las MHCCR metacrónicas que son resecables, pensamos son susceptibles de tratamiento quirúrgico directamente, mientras no existan estudios prospectivos y aleatorizados que justifiquen otra actitud, siempre que las lesiones puedan ser extirpadas en su totalidad, ya que nuestro criterio es el de extirpar toda la enfermedad macroscópica para continuar con un tratamiento de QT adyuvante, ya que aún en la actualidad se desconoce cuales son los enfermos que responderán a este tratamiento.

Analizando los datos obtenidos en nuestra serie, podemos observar que 57 pacientes (38.8%) no recibieron un tratamiento de QT neoadyuvante y 90 pacientes (61.2%) si lo recibieron, siendo esta última cifra más elevada que la de otras series<sup>5,35</sup>, cifra que se aproxima a la de otros trabajos<sup>88,256</sup>, y es superior a otras series<sup>5,35</sup>. Estas diferencias son poco valorables, ya que van a estar condicionadas por el tipo de MHCCR que cada grupo tenga en relación a la sincronidad de las mismas, a la proporción de pacientes con factores de mal pronóstico que justifique la QT neoadyuvante, etc. En nuestro grupo, dependiendo de si no se ha administrado o sí QT neoadyuvante, la SG a los 5 años de la 1ª hepatectomía ha sido del 33% vs 25% y la SLE a los 5 años de la 1ª hepatectomía, de 20% vs 14%, sin que en el estudio univariante se haya podido demostrar que la QT neoadyuvante sea un factor relacionado con la SG ( $p=0.57$ ) o con la SLE ( $p=0.89$ ), coincidiendo con otros trabajos, como el de Figueras et al<sup>4</sup>. La media de ciclos de QT ha sido de  $7.4\pm 3.2$  ( $n=80$ ) y la respuesta a la misma, basada en la reducción del volumen tumoral determinado por radiología, ha sido de una respuesta  $\geq 50\%$  en

el 25% de los pacientes y < 50% en 75% (no significativa en la SG, con una  $p=0.11$  ni en la SLE, con una  $p=0.09$ ), si bien los datos únicamente los hemos podido obtener en 60 pacientes, por lo que no consideramos tenga su análisis ningún valor estadístico en este trabajo, al ser una muestra muy reducida. En los trabajos de Reddy et al <sup>16</sup> y en el de Adam et al <sup>295</sup>, se obtuvieron resultados mejores en relación a la supervivencia, aunque el primero estudió pacientes con MHCCR sincrónicas inicialmente resecables y, en el segundo, pacientes que presentaban MHCCR únicas <5 cms. inicialmente resecables. También ocurre que estos trabajos, junto con la mayoría de los citados, sólo incluyen pacientes sometidos a resección hepática, no incluyendo a pacientes con tratamiento de RF, donde podría encontrarse las diferencias. Nuestro trabajo presenta resultados similares a otros trabajos, que comunican supervivencias a 5 años alrededor del 30% <sup>36,295</sup> y muy superiores a las que se obtienen en aquellos trabajos con pacientes sometidos a un tratamiento con QT exclusivamente <sup>37,39,207,567</sup>.

Para algunos autores <sup>256,517</sup>, la administración de QT neoadyuvante ha sido un factor considerado de mal pronóstico en relación a la SLE, discrepando de nuestros resultados, debiendo estar en relación, más que por el tratamiento de QT, por factores propios de la enfermedad de los pacientes que la recibieron.

#### **5.2.4. Datos del procedimiento quirúrgico.**

La introducción de nuevas tecnologías ha permitido aumentar la seguridad cuando se realizan cirugías conservadoras de parénquima hepático, permitiendo una mortalidad perioperatoria mínima y una tasa de morbilidad baja <sup>5</sup>, como mostramos en nuestra serie, con valores de 0.7% de mortalidad y morbilidad del 19%. Como norma general, en nuestro grupo de trabajo y de acuerdo con la mayor parte de los

autores <sup>5,227,475,568</sup>, consideramos que las lesiones profundas, no palpables y las próximas a grandes vasos deben abordarse mediante hepatectomías regladas, reservando las resecciones limitadas o conservadoras para aquellas otras lesiones con una localización superficial, múltiple y cuando existan dudas de que el remanente hepático va a ser suficiente, priorizándose el margen de resección por encima de la técnica seleccionada. En nuestro grupo, aún teniendo en cuenta lo expuesto, se ha considerado también la posibilidad de tratar algunas de las MHCCR con RF en pacientes donde el abordaje quirúrgico es difícil, con MH de pequeño tamaño o cuando el remanente hepático puede resultar insuficiente, actitud avalada por algunos autores <sup>569,570,571</sup>.

La aplicación de la **ecografía** a la correlación anatómica hepática ha supuesto un importante y definitivo paso para la planificación del tratamiento quirúrgico y, en especial de la resección hepática de todo tipo. La ECOI puede suponer un cambio en la actitud quirúrgica planificada previa a la cirugía, consiguiéndose una mayor seguridad técnica y, por tanto, según lo publicado en diferentes trabajos <sup>19,34</sup>, un incremento del número de resecciones parciales de menos de 3 segmentos (segmentectomías y resecciones limitadas) (91 pacientes en nuestra serie, 80%), y un descenso del número de resecciones ampliadas con 3 ó mas segmentos (23 pacientes en nuestra serie, 20%). En la mayor parte de nuestros pacientes se ha utilizado el ECOI, principalmente útil en aquellos casos en los que no existía una correlación entre las pruebas de imagen preoperatorias y los hallazgos intraoperatorios, ya que desde nuestro punto de vista se trata de una exploración intraoperatoria de gran rentabilidad, debido a su alta sensibilidad a la hora de localizar de forma exacta las MHCCR intraparenquimatosa. Es la ECOI, junto con la inspección y la palpación del hígado y de toda la cavidad abdominal, la base para el diagnóstico final de nuestros pacientes para plantear la mejor opción



terapéutica. El único problema que podría plantear la utilización del ECOI es la dependencia del explorador, hecho minimizado en nuestra serie debido a que los pacientes fueron intervenidos por el mismo cirujano y la ECOI realizada por el mismo equipo humano ya que este método posee por sí solo mayor rendimiento diagnóstico, superior a la ecografía convencional, la TC y la palpación <sup>141,572</sup>. Junto a la posibilidad de detectar nuevas lesiones metastásicas no identificadas con los medios diagnósticos preoperatorios, la ECOI proporciona un gran valor a la hora de servir de guía anatómica a la hora de realizar la resección hepática, para conseguir un adecuado margen quirúrgico y, cuando se opte por un tratamiento de RF, su correcta aplicación sobre la lesión seleccionada <sup>141,573</sup>. La utilización de la ECOI es para nosotros, de acuerdo con el resto de autores, un estándar de calidad en la cirugía hepática imprescindible para poder conseguir un adecuado margen de resección y, por tanto, un tratamiento correcto de la enfermedad metastásica, factor que es considerado por diferentes grupos como un condicionante del pronóstico <sup>553,557</sup>.

La **resecabilidad intraoperatoria**, que alcanzó el 63.9%, resultó un factor significativo en la SG ( $p=0.03$ ) y en la SLE ( $p=0.004$ ), sin mostrar significancia en el estudio multivariante. El número medio de **MHCCR tratadas** ha sido de  $2.4 \pm 1.7$ , cifra similar a las diagnosticadas preoperatoriamente, como ya se expuso con anterioridad, por lo que en nuestro caso, ha existido una correlación importante entre los hallazgos mediante pruebas de imagen y los hallazgos quirúrgicos, con excepción de los 10 casos en los que sólo se realizó una laparotomía exploradora, en los que los hallazgos difirieron en gran medida con lo diagnosticado previamente. Atendiendo al número de **MHCCR tratadas**, el tratamiento únicamente de una MHCCR no se ha comportado como un factor estadísticamente significativo relacionado con la SG ( $p=0.29$ ) ni la SLE ( $p=0.51$ ) comparado con el tratamiento de un número superior de MHCCR.

En el total de los 147 pacientes que componen nuestra serie, **el tipo de intervención o procedimiento** se resume del siguiente modo: 10 (6.8%) laparotomías exploradoras, 94 pacientes (63.9%) en los que se realizó una resección hepática, 23 pacientes (15.6%) en los que se aplicó únicamente un tratamiento con RF por la localización de las lesiones y, finalmente, 20 pacientes (15.6%) a los que se les realizó resección hepática complementada con RF de alguna de las lesiones metastásicas. De los procedimientos aplicados, como se puede ver, el principal es la resección quirúrgica, ya que en nuestro grupo, como ocurre con la mayoría de grupos que se dedican al tratamiento de las MHCCR, coincidimos en que la resección completa de la enfermedad metastásica hepática es el principal único tratamiento disponible hoy en día con potencial curativo <sup>22,41,145,223,227,475</sup>. Los pacientes a los que únicamente se realizó una laparotomía exploradora, 10 en total, fueron 7 pacientes con MHCCR múltiples y bilobares, 2 pacientes con enfermedad extrahepática avanzada no resecable y 1 paciente en el que, por problemas de inestabilidad cardíaca, no fue posible concluir la intervención quirúrgica. Desde el punto de vista quirúrgico, las técnicas de destrucción local o necrosis del parénquima hepático mediante la aplicación de frío o calor han conseguido aumentar las posibilidades terapéutica de estos pacientes <sup>220,408,574-576</sup>. La técnica más difundida en nuestro medio ha sido la **ablación por RF**, considerada por algunos autores como potencialmente curativa <sup>577</sup>, siendo sus indicaciones más aceptadas la de tumores < 3 cms. y un número limitado, generalmente  $\leq 3$  nódulos <sup>220,408,574-576</sup>. En nuestra serie, la aplicación de la ablación por RF se realizó en un total de 43 pacientes (29.2%), si bien se utilizó como único tratamiento en 23 (15.6%). La mediana de MHCCR tratadas con RF ha sido de 2.0 (rango 1 a 6).

En el análisis univariante, el tipo de intervención o procedimiento realizado se comporta como un factor estadísticamente significativo en relación a la SG ( $p=0.05$ ) y la SLE ( $p=0.004$ ), como puede verse en las

tablas 4.9 y 4.14. Tras el análisis exhaustivo de esta variable con cuatro categorías, se comprueba que la resección hepática se comporta como un factor de buen pronóstico en el estudio univariante en la SG comparado con el tratamiento con RF aislada ( $p=0.05$ ), no existiendo diferencias cuando se compara con el tratamiento combinado de RF + resección hepática ( $p=0.78$ ). Igualmente, existen diferencias estadísticamente significativas entre la RF y la RF + resección hepática ( $p=0.05$ ), a favor de un mejor pronóstico de los pacientes sometidos a RF + resección hepática (datos no expresado en la tesis). Con estos datos, se puede concluir que, en nuestra serie, la resección hepática es la opción terapéutica que se comporta como un factor de mejor pronóstico en la SG, siendo superior al tratamiento con RF aislada, aunque esta opción con RF no presenta gran influencia cuando se utiliza como complemento a la resección hepática. En cuanto a la SLE, en el análisis se evidencia que la resección hepática se comporta como un factor de mejor pronóstico que la aplicación de RF aislada ( $p=0.007$ ), mientras que no observamos diferencias estadísticamente significativas en la comparación entre la resección hepática y la RF + resección hepática ( $p=0.50$ ), ni entre la RF y la asociación de RF + resección hepática ( $p=0.14$ ). Como ocurría con la SG, en nuestra serie, la resección quirúrgica de las MHCCR se comporta como el factor de proporciona mejores resultados en términos de SLE en comparación de las otras opciones terapéuticas utilizadas. Si analizamos los resultados obtenidos en las tablas de mortalidad/supervivencia a 1, 3 y 5 años de las cuatro categorías obtenemos los siguientes datos respecto a la SG y SLE: pacientes con laparotomía exploradora (SG: 64%, 16%, 16%), pacientes sometidos a resección hepática aislada (SG: 89%, 47%, 36% / SLE: 65%, 37%, 27%), pacientes sometidos a RF como único tratamiento (SG: 91%, 16%, 0.7% / SLE: 44%, 15%, 0%), y pacientes con tratamiento combinado con RF + resección hepática (SG: 89%, 48%, 29% / SLE: 71%, 19%, 0%). En estos resultados, queda patente como la SG y la SLE es muy

superior en los pacientes que ha sido posible la resección quirúrgica de toda la enfermedad metastásica hepática. Los pacientes cuyo procedimiento principal ha sido la resección hepática y se complementó con RF tienen una SG menor que los anteriores, diferencia que queda más patente cuando hablamos de SLE, que es nula a los 5 años. Por último, los pacientes cuyo tratamiento se basó únicamente en la RF, no presentaron SLE a los 5 años. Estos resultados están acordes con los obtenidos por otros grupos, donde los resultados en relación a SG y SLE son mejores en los pacientes tratados con resección hepática frente a los tratados con RF <sup>520,578</sup>. En la revisión realizada por Stang et al <sup>403</sup> se concluye con que la ablación por RF permite un aumento de los tiempos de supervivencia sin provocar toxicidad, pero siempre asociado a tratamientos de resección hepática y/o QT en pacientes bien seleccionados, no pudiéndose plantear como una alternativa a la resección quirúrgica.

En relación a los pacientes a los que se les practicó algún tipo de **resección hepática** (n=114), en 71 (72.3%) la resección fue anatómica y, en 43 (37.7%), no anatómica, con una media de resecciones limitadas de  $1.5 \pm 1.4$  y una media de segmentos resecados de  $1.9 \pm 1.2$ . En aquellos casos en los que fue necesario realizar una resección hepática mayor (n=26), se realizó una hepatectomía derecha en 4 casos (15.5%), una hepatectomía izquierda en 2 casos (7.7%), una seccionectomía posterior derecha en 1 caso (3.8%) y 19 casos (73.1%) en los que se realizó una bisegmentectomía 2, 3. Estos datos ponen de manifiesto la tendencia de nuestro grupo a realizar cirugía cada vez más limitada. El grupo de pacientes a los que se realizó una hepatectomía anatómica no presentó diferencias significativas con el grupo en el que se realizó una cirugía limitada en relación a la SG (p=0.07) y a la SLE (p=0.19), aunque en el caso de la SG, se acerca a la significación estadística, la cual podría alcanzarse si se aumentara el tamaño muestral. Este hecho acontece igual en otros muchos trabajos <sup>4,16,28,137,142</sup>. En el reciente

trabajo de Viganò et al <sup>516</sup>, si se muestra un mejor pronóstico, en relación a la recidiva precoz (< 6 m), en los pacientes con resecciones anatómicas que en los que se realizó una resección no anatómica o combinadas.

Está constatado <sup>156</sup> que las RH no anatómicas tienen un mayor número de márgenes positivos para infiltración tumoral que las anatómicas, hecho que no ha ocurrido en nuestra serie, al no haberse encontrado mayor porcentaje de resecciones R1 en los pacientes con una resección no anatómica que en los pacientes a los que se ha realizado una resección anatómica o a los que se les ha realizado una resección mayor ( $p=0.16$ ). Del mismo modo, no ha existido una relación entre la resección anatómica/no anatómica o entre los diferentes tipos de resección mayor y las complicaciones postoperatorias ( $p=0.21$  y  $p=0.14$ , respectivamente). Las resecciones limitadas consideramos que son apropiadas en lesiones de <3 cms. superficiales o palpables y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI), siendo especialmente útiles cuando es necesario realizar varias resecciones en un mismo paciente <sup>91,146</sup> o cuando hay que combinar una hepatectomía de un lado con una o varias resecciones contralaterales. A nuestro criterio, es necesario disponer de ECOI, sin la cual no se deberían realizar resecciones locales en lesiones profundas, pues no es fácil garantizar un margen posterior libre de enfermedad sin el uso de la misma <sup>141,157,491</sup>. Las hepatectomías mayores, principalmente las hepatectomías derechas o izquierdas, las hemos reservado a aquellos casos en los que, por el tamaño del tumor o por su cercanía con a ramas portales o suprahepáticas, no era posible una resección más conservadora; si bien no hemos encontrado mayor SG ( $p=0.92$ ) ni SLE ( $p=0.94$ ) en los pacientes sometidos a una resección mayor, ya que coincidiendo con otros autores, no es este el factor que va a determinar la supervivencia <sup>155,579</sup>.

Como se puede derivar de los resultados expuestos, aunque

nuestro grupo sigue las recomendaciones propugnadas por la mayoría de los autores, no hemos podido evidenciar una asociación entre la posible afectación del margen de resección y el tipo de resección hepática realizada (anatómica/no anatómica o cirugías mayores/resto), nuestra opinión discrepa con lo apoyado por otros autores <sup>580</sup> en relación a este aspecto, considerando que con un adecuado diagnóstico de la localización de la lesión, no debería existir diferencias en este aspecto.

En relación al número de **segmentos resecados** (incluyendo los parciales), cuya media antes indicada era de 1.9, no se ha podido comprobar que exista una asociación entre los pacientes a los que se le ha practicado una resección de < 3 segmentos o superior a esta cifra y la SG ( $p=0.92$ ) o la SLE ( $p=0.85$ ).

La **enfermedad extrahepática** se evidenció en 14 pacientes (9.5%) durante la intervención quirúrgica. Esta enfermedad se consideró irresecable en 2 casos, lo que provocó que los pacientes únicamente fuera sometidos a una laparotomía exploradora. En los otros 12 pacientes, se realizó una exéresis de dicha enfermedad extrahepática. Este factor, la presencia de enfermedad extrahepática resecada, no ha sido significativo en la SG ( $p=0.30$ ) ni en la SLE ( $p=0.29$ ), en relación a los pacientes a los que únicamente se les sometió a resección de la enfermedad hepática, a diferencia con otras series <sup>326</sup>. Este hecho avala el beneficio que ha presentado en nuestros pacientes la resección de la enfermedad extrahepática junto a las MHCCR.

Las **pérdidas hemáticas** se encuentran relacionadas de forma directa con la morbilidad y la mortalidad postoperatoria, por lo que es necesario su minimización mediante técnicas específicas, como es mantener una presión venosa central por debajo de 5 cm. de H<sub>2</sub>O durante el período de tiempo de la transección del parénquima hepático, la exclusión vascular hepática o las técnicas de autotransfusión. En nuestro grupo de trabajo, como se ha indicado en

otros apartados de esta tesis, la transección se ha realizado con un bisturí eléctrico monopolar (Valleylab™ de Covidien®) y un sistema de corte-coagulación (LigaSure™ de Covidien®). Se han utilizado ligaduras manuales para las estructuras vasculares y biliares. No se han utilizado otros instrumentos de disección y corte utilizados en la mayoría de grupos dedicados a la cirugía hepática. Para la hemostasia, también se han utilizado, como en otras series, diferentes productos de fibrina o similares <sup>151</sup>.

El control de la hemorragia intraoperatoria es un factor fundamental en la cirugía hepática. Como se ha comentado previamente, la aplicación de métodos de oclusión vascular, con el objetivo de conseguir minimizar la pérdida hemática durante el proceso de transección hepática, ha supuesto un gran avance. La oclusión completa del pedículo hepático o maniobra de Pringle <sup>171,175,181,182,538,581</sup> lo realizamos tomando en bloque la totalidad de la tríada del pedículo hepático mediante un torniquete ajustable, procedimiento utilizado en la mayor parte de nuestros paciente. Las técnicas de oclusión selectiva hiliar, también utilizadas, y suprahiliar presentan la ventaja de poder ser utilizadas por un tiempo indefinido, ya que de forma habitual se va a extirpar la porción de tejido hepático controlada, además de que los problemas de retorno venoso y congestión del territorio esplácnico es menor que con la maniobra de Pringle <sup>171</sup>.

Del conjunto de pacientes intervenidos y a los que se realizó algún tratamiento (resección y/o RF) (n=137), no se requirió la utilización del control vascular en 96 pacientes (70.1%), realizándose un control vascular en 41 pacientes (29.9%), de los cuales en 5 casos (3.6%) se realizó un control selectivo y en 36 casos (26.3%), un control no selectivo o maniobra de Pringle. En tiempo medio de control vascular total ha sido de  $40.6 \pm 11.1$  min. Sobre la necesidad de control vascular ha influido el tipo de intervención realizada (resección hepática) ( $p=0.001$ ) y las resecciones no anatómicas ( $p=0.001$ ). Los requerimientos transfusionales

fueron necesarios en 70 pacientes (51.1%), no utilizándose en los 67 pacientes restantes (48.9%). Los hemoderivados utilizados fueron: concentrado de hematíes en 67 pacientes, con una media de  $3\pm 1.6$ ; plasma en 13 pacientes, con una media de  $719.2\pm 379.4$  ml y, en un paciente, sangre total (500 ml). No se ha encontrado una asociación estadística una mayor necesidad de requerimientos transfusionales en las intervenciones de MHCCR sincrónicas ( $p=0.53$ ), que a priori podrían presuponerse más complejas por asociar diferentes cirugías.

La media de pacientes con requerimientos de hemoderivados en nuestra serie es elevada (51.1%), comparada con otros autores <sup>34</sup>. Estas elevadas tasas de transfusión han estado relacionadas con aquellas intervenciones en las que se ha realizado una resección de 3 ó más segmentos hepáticos ( $p=0.02$ ), así como con los pacientes sometidos a resección hepática, respecto a las otras opciones quirúrgicas ( $p=0.001$ ), y con las complicaciones postoperatorias ( $p=0.01$ ). Sobre este aspecto debemos reflexionar y podríamos concluir que, aunque las elevadas tasas pueden estar en relación con la extensión de la cirugía <sup>41</sup>, también podría estar en relación con los medios utilizados en la misma. De ahí, que debemos plantear intentar disminuir esta tasa de transfusión con la utilización de los nuevos instrumentos de transección y coagulación, como son el CUSA EXcel® y el bisturí Tissuelink®, o similares y que no son de uso habitual en nuestro servicio, ya que éstos permiten realizar hepatectomías mayores y más complejas sin clampaje vascular ni transfusión, como ya han demostrado otros autores <sup>34</sup>.

En relación a los resultados a largo plazo, la transfusión intra o perioperatoria no ha sido un factor de mal pronóstico estadísticamente significativo, no pudiendo demostrar su influencia sobre la SG ( $p=0.49$ ) ni sobre la SLE ( $p=0.77$ ), en consonancia con otros trabajos <sup>508</sup> y a diferencia de otros, que si han determinado la transfusión como un factor de mal pronóstico en la supervivencia <sup>41,507,508</sup>. En el reciente trabajo de Viganò et al <sup>516</sup>, sobre 6.025 pacientes de la base de datos



LiverMetSurvey®, tampoco se ha encontrado una influencia de los requerimientos transfusionales sobre la supervivencia libre de enfermedad a corto plazo. No obstante parece que existe el consenso de que los resultados a largo plazo pueden mejorarse si la necesidad de transfusión intraoperatoria queda reducida al mínimo. La hemorragia intraoperatoria y, por tanto, los requerimientos de transfusión, se han asociado a mayor morbilidad, como en nuestra serie, y mortalidad en las resecciones hepáticas <sup>34,582</sup>. El paciente que falleció en el postoperatorio, había sido transfundido con 2 concentrados de hematíes, pero el análisis de un caso aislado no tiene ninguna significación estadística, no pudiéndose obtener ninguna conclusión en este aspecto.

Alguno de los datos obtenidos en el postoperatorio, relacionados con el acto quirúrgico, como es el estudio histológico de la pieza, nos puede orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada, habiendo considerado, como también hacen otros autores <sup>34</sup>, el número de resecciones R0 como un indicador o índice de calidad, ya que la presencia de un margen de resección afecto o R1 es considerado como un factor que va influir de forma negativa sobre la supervivencia de los pacientes con MHCCR sometidos a resección <sup>28,34,457,475</sup>. Durante muchos años, se ha considerado un margen de >1 cm. como el *gold standard* <sup>223</sup>; pero con el aumento de los procedimientos quirúrgicos, cada vez de mayor complejidad, y la reducción de las lesiones con la QT neoadyuvante, este criterio se ha ido modificando, siempre con la dificultad de establecer, desde un punto de vista oncológico, cuál es el mínimo margen requerido <sup>38,142</sup>.

Nosotros, hemos tomado como referencia 1 mm., cifra por encima de la cual hemos considerado como una resección R0, como también han hecho otros autores <sup>19,583</sup>. En nuestra serie una resección R0 ocurrió en 76 pacientes (87.4%) y una resección R1 en 11 (12.6%), cifras superponibles a otras series <sup>19,142</sup>, inferiores a otras, como la de Haas et al

<sup>526</sup> con un 24%, Vanderweyer et al <sup>583</sup>, con un 25.6%, y superiores a otros trabajos, como el de Pawlik et al <sup>534</sup>, con un 8.1% o Welsh et al <sup>583</sup> con un 8.8%. En nuestra serie la SG ha sido superior cuando se ha conseguido una resección R0 que una resección R1, a 1, 3 y 5 años (92% vs 90%, 60% vs 19%, 44% vs 19%), aunque no ha presentado significación estadística en el estudio univariante ( $p=0.08$ ), aunque no alejada con la misma, por lo que es probable que aumentando la muestra se pudiera evidenciar esta significación, que ya se intuye al observar las supervivencias. Hecho diferente ocurre con la SLE en los mismos períodos de tiempo (74% vs 40%, 41% vs 0%, 30% vs 0%), sí existiendo aquí diferencias estadísticamente significativas en el estudio univariante, a favor de una mayor supervivencia en las resecciones R0. Nuestros resultados son similares a las series de otros autores, como Pawlik et al <sup>534</sup> y Hass et al <sup>526</sup>. Nosotros, al igual que ocurre con la serie francesa de Haas et al <sup>526</sup>, hemos obtenido una significación estadística en relación a la SLE ( $p=0.05$ ), quedando también confirmado en el análisis multivariante, en el que la resección R1 aparece como un factor de mal pronóstico independiente sobre la supervivencia libre de enfermedad. De los 11 pacientes R1, 4 pacientes (36.6%) requirieron posteriormente una nueva resectomía por recurrencia intrahepática (datos no mostrados), sin que haya existido una significación estadística ( $p=0.31$ ) entre la resección R0/R1 y la necesidad de una resectomía posterior. Aunque se trata de un grupo pequeño, que limita la generalización de los resultados, esta tasa de recidiva es menor a la de otros autores, como Pawlik et al <sup>534</sup>, con un 40.4%.

Otro aspecto analizado tras la resección hepática, en aquellos pacientes a los que se les había realizado algún procedimiento quirúrgico resectivo ha sido el **tamaño de la MHCCR mayor** tras el estudio anatomopatológico, no habiéndose comprobado que sea un factor estadísticamente significativo en la SG ( $p=0.59$ ) y en la SLE ( $p=0.74$ ). Los diferentes autores que incluyen este factor en sus estudios

presentan diferencias en cuanto a las categorías que han utilizado. Así, diversos autores consideran un tamaño  $>4$  cm <sup>28</sup>,  $>5$  cm <sup>27,86,534</sup> o  $>10$  cm <sup>4,16</sup> y no ha resultado un factor de mal pronóstico. En nuestra serie, tomando las categorías con límite en 2.5 cms., no se ha podido demostrar su influencia en la SG y la SLE como ocurre también en otros casos con estas categorías <sup>142,155,535</sup>. En otros términos aparece algún trabajo, como el de Seifert et al <sup>512</sup> en el que analizan 120 pacientes, llegando a la conclusión de que la reseccabilidad era el primer factor pronóstico y que dicha resección debe procurar ser completa, siendo especialmente beneficiosa en pacientes con lesiones pequeñas menores de 3.5 cm, dado que este factor era el único factor independiente asociado a un pronóstico adverso.

La valoración de un procedimiento quirúrgico como un **tratamiento potencialmente curativo** o no, teniendo en cuenta las consideraciones expuestas en el apartado material y métodos, ha mostrado ser un factor estadísticamente significativo en la SG ( $p=0.001$ ) y en la SLE ( $p=0.001$ ), mostrándose que la consideración de curativo influye positivamente en ambas supervivencias. De este modo, las SG y la SLE a 1, 3 y 5 años muestran esas diferencias (91% vs 83%, 57% vs 25%, 45% vs 0.8%) (71% vs 48%, 42% vs 12%, 26% vs 0%), respectivamente. Este análisis viene a potenciar la idea de que el tratamiento que debe considerarse en las MHCCR es la resección hepática, aunque, como se ha comentado antes, la RF tiene su papel, sin poder considerarse como un tratamiento curativo, según lo reflejado en nuestros resultados. El tratamiento potencialmente curativo ha resultado ser un factor protector o de buen pronóstico en el estudio multivariante ( $p=0.02$ , HR: 7.245).

### **5.2.5. Datos del seguimiento postoperatorio.**

El CCR, cuando se presenta como una enfermedad localizada en el intestino, presenta tasas de curación elevadas, del 50% con un adecuado tratamiento quirúrgico radical. Tras la intervención, el problema más grave que acontece es la recurrencia de la enfermedad, siendo, en la mayor parte de los pacientes, la causa de la muerte. Para ello, es importante un correcto seguimiento del paciente, tanto del tumor primario como de la posible enfermedad metastásica que pudiera acontecer <sup>515,585,586</sup>. Va a ser la detección precoz de la recidiva tumoral y su tratamiento adecuado la que puede aportar supervivencias a los 5 años del 20-58% y a los 10 años de un 16-36% <sup>17-20,22,23,517</sup>, así como una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 17-35% <sup>17-20,22,23,517</sup>. El índice de pacientes con recidiva hepática y que van a poder ser nuevamente resecados varía entre el 20-45%, por lo que consideramos que el seguimiento de estos pacientes es fundamental para obtener unos resultados óptimos a medio y largo plazo <sup>587,588</sup>.

Junto a todo lo anterior, la morbimortalidad ha ido descendiendo de forma progresiva, al mismo tiempo que ha ido mejorando la tecnología utilizada en las intervenciones, llegando a cifras de mortalidad inferiores al 5% y una morbilidad inferior al 20% en centros con una casuística elevada <sup>5,25,31-34</sup>.

Actualmente, está aceptado que la vigilancia de forma sistemática de los pacientes tratados de CCR no metastásico tras una intervención con finalidad radical va a favorecer la detección de forma precoz de una posible recidiva tumoral y de lesiones metacrónicas en un estadio precoz, permitiendo un tratamiento que les proporcione un aumento de la supervivencia <sup>81,82</sup>. A pesar de lo indicado, se desconoce

la estrategia de seguimiento más adecuada, tanto en relación a la periodicidad de las mismas, como de las pruebas diagnósticas a realizar 83,84.

La **estancia media** de nuestros pacientes ha sido de  $10.6 \pm 4.9$ , con una mediana de 10 días (máx.: 32, mín.: 2). En las segundas intervenciones, la mediana ha sido también de 10 días (máx.: 18, mín.: 3). La estancia de 2 días ha correspondido a un paciente que se sometió únicamente a RF de 1 MH localizada en el segmento VII y la estancia más prolongada de 32 días ha correspondido a una paciente con MHCCR sincrónicas, intervenida en dos tiempos, en la se realizó una resección de 1 MH localizada en el segmento III, junto a una reconstrucción del tránsito intestinal, al tratarse inicialmente de un cáncer de recto al que se dejó una ileostomía, y que, en el postoperatorio, presentó una infección de la herida quirúrgica y un sangrado postoperatorio, hechos que prolongaron la estancia. Los datos de nuestra serie son similares a los presentados en otras series, como la de Tamandl et al <sup>5</sup> y Borrego-Estella et al <sup>517</sup>, aunque se encuentra por encima de los valores de centros con mucho mayor número de resecciones que el nuestro, como puede ser el trabajo de López-Andujar et al <sup>34</sup> con 250 intervenciones y una mediana de la estancia de 8 días, o el trabajo de Fong et al <sup>28</sup> con 1001 resecciones por MH y una mediana de estancia de 8 días. Sin embargo, nuestra estancia es menor que la presentada por otras series, que presenta una mediana de estancia de 19 días para la primera hepatectomía y de 22 para las segundas <sup>20</sup>. Si de nuestra serie sólo analizamos aquellos casos a los que se le ha realizado una resección hepática, excluyendo a los pacientes a los que únicamente se le ha realizado RF, que mejorarían los resultados finales de estancia, y a los pacientes a los que sólo se les realizó una laparotomía exploradora, la media es de  $11.1 \pm 5.2$  y una mediana de 10 días (máx.: 32, mín.: 4), por lo que podemos compararnos con las series indicadas y concluir que nuestros resultados

indican una buena gestión en relación a este indicador hospitalario.

Analizando la posible asociación estadística existente entre la estancia postoperatoria y otras variables, se ha podido ver que existe una asociación estadísticamente significativa con el tipo de intervención quirúrgica ( $p=0.02$ ), existiendo una mayor estancia en los pacientes sometidos a una resección quirúrgica ( $p=0.03$ ), que en el resto de pacientes, hecho lógico ya que la agresividad del acto quirúrgico es mayor en estos pacientes y, por tanto, las posibles complicaciones y estancia. Del mismo modo, existe una asociación estadísticamente significativa entre la estancia y los pacientes a los que se le ha realizado un control vascular durante la intervención ( $p=0.04$ ), relación explicable en cuanto son también pacientes a los que se le ha realizado un procedimiento más complejo (resección hepática sola o asociada a RF). Por último, y de forma también congruente, existe una asociación con la morbilidad, de forma que los paciente que han presentado complicaciones en el postoperatorio van a tener mayor estancia ( $p=0.001$ ), aspecto que coincide con otros autores, como Tamandl et al <sup>5</sup> y que nos indica que existen factores, además del propio procedimiento quirúrgico <sup>5</sup>, como son razones médicas, que van a influir en la estancia de los pacientes. Otras variables, como es el sexo, la edad, el número de MHHC tratadas, el tipo de resección hepática reglada realizada y el riesgo ASA del paciente no han resultado como factores cuya influencia sea significativa en la estancia postoperatoria, factor este último que sí aparece como significativo en trabajos como el de Borrego-Estella et al <sup>517</sup>.

En cuanto a la **morbilidad y mortalidad postoperatoria**, para evitar cualquier escala subjetiva sobre la morbilidad y eludir la falta de consenso sobre este aspecto, se han utilizado las complicaciones postoperatorias definidas en la clasificación de Clavien y Dindo en 1992, revisadas con posterioridad en 2004 y 2009 <sup>493</sup> y que se recogen en el anexo 2 (Tablas II-1 y II-2) de esta tesis. El intervalo de tiempo tenido en

cuenta ha sido de 30 días, como en la mayoría de los trabajos publicados. Una complicación grado III apareció fuera de este período de tiempo, a los 4 meses de la intervención, correspondiendo a un biloma, cuya resolución se realizó mediante radiología intervencionista.

Del total de 147 pacientes tratados, en la primera intervención por MHCCR, en 119 pacientes (81%), no ha existido ninguna complicación postoperatoria. En los otros 28 pacientes (19%) ha existido alguna complicación, que según la clasificación de Clavien y Dindo <sup>493</sup>, se agrupan de la siguiente forma: grado I, 9 pacientes (6.1%); grado II, 15 pacientes (10.2%); grado III, 3 pacientes (2.0%) y grado V, 1 paciente (0.7%). La mortalidad de nuestra serie, que corresponde al grado V de la clasificación de Clavien-Dindo, ha sido del 0.7%, tratándose de 1 paciente que fue éxitus en el postoperatorio por causa médica (empeoramiento de su insuficiencia cardíaca de base). Sólo 1 de los 147 pacientes (0.7%) requirió una reintervención por complicaciones en el postoperatorio, correspondiendo a un paciente con una colección purulenta localizada en el espacio de Douglas que no se pudo resolver mediante radiología intervencionista. En las series de otros autores, como Belev et al <sup>2</sup> y Tamandl et al <sup>5</sup>, la morbilidad reportada es inferior a la nuestra, con porcentajes del 15.9 y el 10% respectivamente, mientras que en otras series es superior a la nuestra, como son las series de Cummings et al <sup>6</sup> con el 31.9%, Abdalla et al <sup>10</sup> con el 28%, Rees et al con el 25.9% <sup>16</sup>, Marti et al <sup>19</sup> con el 45.8% , Borrego-Estella et al <sup>517</sup> con el 34%, Lendoire et al <sup>23</sup> con el 28.8% o la base de datos LiverMetSurvey® que está cercano al 30%.

En relación a la mortalidad postoperatoria, como se ha indicado con anterioridad, en nuestra serie sólo se ha producido un éxitus (0.7%), cifra que está por debajo de la mayoría de las series publicadas <sup>2,6-8,16,19,24</sup>. Nuestra serie, presenta niveles de mortalidad comparable con series como la Abdalla et al <sup>10</sup> con un 1% en 540 pacientes, House et al <sup>20</sup> con un 1% en 1600 pacientes, Borrego-Estella et al <sup>517</sup> con un 0% en 100

pacientes y Lendoire et al <sup>23</sup> con un 0% en 89 pacientes.

Con lo anteriormente descrito, se comprueba que nuestra Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática cumple con los estándares de calidad requeridos en relación a la morbilidad y mortalidad postoperatoria en la cirugía de las MH. (Anexo II. Tabla II-3).

En el análisis univariante, en nuestra serie la morbilidad no se ha comportado como un factor pronóstico en relación a la SG ( $p=0.09$ ) y a la SLE ( $p=0.14$ ). En relación a la SG y SLE a 5 años, se puede comprobar como los pacientes que no han presentado morbilidad presentan una supervivencia mayor (SG 34%, SLE 20%) que los que lo que sí han presentado algún grado de complicación postoperatoria (SG 20%, SLE 0%). En numerosas series, la morbilidad sí ha sido un factor pronóstico significativo en la SG y la SLE <sup>4,27,137,142</sup>, mientras que en otros trabajos, como el de Tamandl et al <sup>5</sup>, no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la posible influencia de la morbilidad postoperatoria sobre la SG o la recurrencia de la enfermedad.

En el análisis bivariante de la morbilidad, comprobamos como no existe una relación significativa con variables tales como el número de segmentos resecaados, el tipo de resección realizada, el tipo de intervención, aunque ésta se aproxima a la significación estadística ( $p=0.06$ ), ni sobre la recidiva hepática ni extrahepática. Ya se indicó con anterioridad que un complicación menor (grado I-grado II), se relaciona de forma significativa con estancias más prolongadas, >14 días ( $p=0.001$ ) en nuestra serie. Este hecho, junto con el hecho de que las complicaciones mayores (grado III-grado IV) se relacionan más con la mortalidad del paciente, ha quedado constatado en otros trabajos <sup>41</sup>, aunque en el nuestro, este último hecho no se ha analizado al existir sólo un paciente que fue éxitus y, por tanto, no existir una muestra suficiente para poder obtener conclusiones.

En relación a la **recurrencia de la enfermedad**, tras el análisis de los 147 pacientes, observamos que ha existido una **recurrencia de la**



**enfermedad a nivel hepático o recidiva hepática** en 82 pacientes (55.8%), mientras que no ha existido recidiva hepática en 65 pacientes (44.2%). Tras haber sido sometidos todos estos pacientes de nuevo al comité oncoquirúrgico de nuestro hospital, de los 82 pacientes que han presentado una recidiva hepática, 33 (40.2%) han sido considerados para un segundo tratamiento quirúrgico y, el resto, 49 (59.8%) fueron tratados con QT paliativa. Por lo tanto, en relación al número de intervenciones quirúrgicas a las que se han sometido los pacientes en cuanto a la recidiva hepática, del total de 147 pacientes, 114 (77.6%) fueron sometidos a 1 única intervención quirúrgica al no presentar una recidiva hepática y 33 (22.4%) a más de una intervención quirúrgica, por aparición de una recidiva hepática. De estos últimos 33 pacientes, 28 (19.0%) fueron sometidos a 2 intervenciones quirúrgicas, 4 (2.7%) a 3 intervenciones y 1 (0.7%) a un total de 4 intervenciones quirúrgicas.

Para Tomlinson et al <sup>13</sup>, del grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1/3 de los pacientes libres de enfermedad a los 5 años fallecerá como consecuencia de alguna causa relacionada con el tumor y, potencialmente, 1 de cada 6 pacientes se curará de la enfermedad tras la resección de las MHCCR. Del mismo modo, en la literatura aparecen cifras de recurrencia hepática del 60-70%, superiores al 55.8% de nuestra serie. La recidiva hepática es debida, probablemente, a la existencia de enfermedad microscópica en el momento de la resección hepática, independientemente de que el estadio del CCR inicial fuera III o IV <sup>4,137,550</sup>. Son estas cifras las que justifican en la actualidad el tratamiento adyuvante de los pacientes con MHCCR, por lo que nuestros pacientes son derivados tras el proceso quirúrgico al Servicio de Oncología, donde valoran dicho tratamiento. Como en otros aspectos relacionados con el tratamiento oncológico recibido, no hemos podido aportar datos al respecto por la dificultad que hemos tenido, al tratarse de un trabajo principalmente retrospectivo, para obtener los datos de forma completa de modo que

podrían ser analizados en la presente tesis, con el perjuicio que se provoca en los resultados obtenidos, siendo considerado como uno de los puntos débiles.

En nuestra serie, con un seguimiento medio de 26 meses y una mediana de 20 meses, el tiempo medio entre la primera cirugía y la aparición de la recidiva hepática ha sido de  $16.1 \pm 15.4$  meses. El tiempo de seguimiento es inferior a otras series <sup>13,14,236,589</sup>, y superior al de otras <sup>32,34,36</sup>. Al analizar este factor con la SG, no se ha evidenciado la existencia de una influencia o relación sobre la misma ( $p=0.18$ ), sí mostrándose como un factor estadísticamente significativo sobre la SLE un intervalo de tiempo  $\leq 12$  meses ( $p=0.01$ ) entre la primera intervención y la aparición de una recidiva hepática.

Evaluando los resultados obtenidos de nuestros pacientes, la existencia o no de una recidiva hepática se ha comportado como un factor con significación estadística en relación a la SG ( $p=0.001$ ) y la SLE ( $p=0.001$ ), con mejores resultados en la SG a 1, 3 y 5 años de los pacientes que no han presentado recidiva hepática (89% vs 85%, 52% vs 38%, 36% vs 25%) y en la SLE (80% vs 48%, 51% vs 15, 38% vs 0%).

De igual modo, el que el paciente con recidiva hepática se haya sometido a una nueva intervención quirúrgica o se haya tratado con QT paliativa, alcanza diferencias con significación estadística en relación a la SG ( $p=0.001$ ) y la SLE ( $p=0.001$ ), con importantes diferencias en cuanto a la SG a 1, 3 y 5 años (100% vs 77%, 83% vs 10%, 62% vs 0.3%) y la SLE (69% vs 30%, 32% vs 0.5%, y 0% vs 0%), siendo, como se puede ver, la SG y la SLE inexistente a los 5 años en los pacientes tratados con QT. El tratamiento quirúrgico de la recidiva hepática se ha comportado con un factor protector o de buen pronóstico en el estudio multivariante tanto en la SG ( $p=0.01$ , HR:3.978), como en la SLE ( $p=0.01$ , HR: 2.289).

En nuestra serie, han sido factores que han influido sobre la recidiva hepática, la afectación ganglionar en el CCR primario ( $p=0.02$ ), con peor pronóstico en los pacientes con afectación ganglionar, y el

tipo de intervención realizada ( $p=0.001$ ), comportándose como un factor de mal pronóstico en el análisis univariante la RF, tanto aplicada de forma aislada como asociada a la resección hepática. Igualmente, el diagnóstico y el tratamiento en la primera intervención de una única MH ha sido un factor de mejor pronóstico en el estudio bivariante ( $p=0.001$ ). En la literatura hay mucha variabilidad en relación a este aspecto. De este modo, para Adam et al <sup>295</sup>, los factores de mal pronóstico fueron la localización rectal del tumor primario,  $\geq 3$  MHCCR, diámetro tumoral  $\geq 10$  cm y CA  $19.9 > 100$  UI/l. Para Rees et al <sup>16</sup>, fue significativo factores como la presencia de ganglios en la cirugía del CCR, CEA  $> 60$  ng/ml, diámetro tumoral  $\geq 10$  cms, márgenes positivos  $< 1$  cm. Para Figueras et al <sup>4</sup>,  $\geq 4$  MHCCR, diámetro tumoral  $\geq 10$  cm enfermedad bilobar, MHCCR sincrónicas, necesidad de transfundir  $> 1$  concentrado de hematíes y la localización rectal del CCR primario.

Por otro lado, analizando a los pacientes en relación a si no han necesitado una segunda intervención al no presentar una recidiva hepática o si la han necesitado, se ha podido comprobar en nuestra serie que este factor sí presenta una significación estadística en relación a la SG ( $p=0.04$ ) y la SLE ( $p=0.04$ ), con mejores resultados si no han requerido más de una intervención. En el análisis multivariante, la necesidad de más de una intervención quirúrgica por presentar una recidiva se ha comportado como un factor de mal pronóstico ( $p=0.002$ , HR: 6.231). Estas reintervenciones, que incluyen tanto rehepatectomías como pacientes sometidos a RF, son procedimientos más difíciles desde el punto de vista quirúrgico, compartiendo la opinión de otros grupos <sup>451-453</sup> por diferentes motivos: modificaciones del tamaño, forma, disposición de las estructuras vasculares y biliares dentro del remanente hepático, derivado del proceso de regeneración hepática, adherencias del remanente al diafragma y otros órganos, fragilidad del parénquima hepático secundario a los tratamientos con QT y la propia regeneración, mayor dificultad para conseguir la exposición del

pedículo hepático por las adherencias creadas, dificultades en la relaparotomía, etc. Por las mencionadas dificultades, estos pacientes previamente han debido ser valorados de forma individualizada por un equipo multidisciplinar, que será quien valore los enfermos que se van a beneficiar de una nueva intervención quirúrgica <sup>451-453</sup>.

En las primeras reintervenciones por recidiva hepática (n=33), se han realizado 2 (6.1%) laparotomías exploradoras, correspondientes a 2 pacientes en los que intraoperatoriamente se descubrió una enfermedad metastásica hepática bilobar y múltiple no detectada preoperatoriamente, 20 (60.6%) resecciones hepáticas, 5 (15.2%) procedimientos de RH y 6 (18.2%) procedimientos combinados de resección hepática y RF. La mortalidad postoperatoria ha sido del 0%, con una morbilidad del 15.1%, incluso inferior a la obtenida en las primeras intervenciones (19.0%), si bien en estas primeras se incluían los pacientes intervenidos en un tiempo del CCR y de las MHCCR sincrónicas. Observamos que los requerimientos de transfusión operatoria ha sido algo mayor en el grupo de pacientes intervenidos por segunda vez, con un 51.9%, frente al 47.6% de las primeras intervenciones.

Estos resultados están en consonancia con los obtenidos y publicados por otros grupos, como Figueras et al <sup>475</sup>, Adam et al <sup>46</sup> y otros <sup>439,451,460</sup>, que refuerzan la idea de que, a día de hoy, en ausencia de otras alternativas potencialmente curativas, la cirugía es el único tratamiento que puede proporcionar aumentos de supervivencia en los pacientes con MHCCR y con una recidiva posterior de dichas MH, estando los resultados por encima de los tratamiento con QT. De gran interés es ver la elevada SG que presentan los 33 pacientes que, teniendo una recidiva hepática, se han sometido a una nueva intervención quirúrgica, siendo a 1, 3 y 5 años del 100%, 82% y 62%, respectivamente, aunque la SLE a los 5 años no muestra resultados tan optimistas, siendo del 69% y 32% al año y a los 3 años, respectivamente,

y del 0% a los 5 años. Estos resultados en relación a la SG podrían ser explicados por dos hechos fundamentales. Primero, el ser un subgrupo pequeño (33/147 pacientes, 22.4%), debiendo ser analizado cuando tengamos una muestra mayor, permitiendo analizar esta asociación. En segundo lugar, puede existir un sesgo de selección en estos pacientes, ya que derivado de las características propias de la enfermedad, estos son los que presenten una biología tumoral más favorable y por las propias características del paciente.

Aunque con los resultados de nuestra serie se puede determinar que existe un claro beneficio en relación a las reintervenciones por recidiva hepática, será necesario en el futuro la realización de estudios aleatorizados que permitan analizar el aumento de supervivencia a largo plazo a pesar de la recurrencia tras la reintervención<sup>3</sup>.

Otro de los aspectos analizados en este trabajo ha sido la **enfermedad extrahepática**. De los 147 pacientes, 89 (60.5%) no han presentado una recidiva extrahepática y 58 (39.5%) han presentado una recidiva extrahepática a lo largo del seguimiento. La presencia de enfermedad extrahepática se ha comportado con un factor de mal pronóstico en relación a la SG ( $p=0.001$ ) y la SLE ( $p=0.001$ ), mostrando diferencias significativa en cuanto a la SG a 5 años con valores del 45% y del 12%, dependiendo de si han desarrollado o no una recidiva extrahepática. Junto a lo anterior se ha analizado el **tratamiento de la recidiva hepática**, tras haber sido valorados todos los pacientes por un equipo multidisciplinario. De los 58 pacientes con recidiva extrahepática, 15 (25.9%) fueron considerados y tratados mediante cirugía y el resto, 42 (74.1%) fueron desestimados para un tratamiento quirúrgico y entraron en un programa de QT paliativa. En el análisis univariante, se ha observado que el tratamiento quirúrgico de la recidiva extrahepática, incluyendo el tratamiento conjunto o no con la posible recidiva hepática, es un factor de buen pronóstico en relación a la SG ( $p=0.001$ ) y la SLE ( $p=0.001$ ), mostrándose una mayor SG a 1, 3 y 5 años en

pacientes que se han sometido a cirugía (94% vs 88%, 45% vs 19%, 35% vs 0.5%). La localización de la enfermedad extrahepática ha sido diversa, como puede verse en la tabla 4.5, correspondiente a la estadística descriptiva de esta tesis, siendo el lugar más frecuente el pulmón (31 pacientes, 53.5%), seguido del peritoneo (11 pacientes, 18.9%), la recidiva colorrectal (4 pacientes, 6.9%), la recidiva ósea (4 pacientes, 6.9%) y otras, menos frecuentes, como es el cerebro, el ovario, suprarrenales, etc. Debido a la heterogeneidad de la localización de la enfermedad extrahepática en nuestra serie y al reducidos los casos de estos grupos, no hemos realizado ningún tipo de análisis estadístico inferencial, ya que no aportaría ninguna validez. En relación a este aspecto, sí podemos ver como otras series como las de Elias et al <sup>447,590</sup> clasificaron a sus pacientes en función de la localización de la enfermedad extrahepática, sin haber encontrado diferencias significativas en cuanto a la supervivencia <sup>448</sup>. El mismo grupo de Elias et al <sup>591</sup> confirmó, con posterioridad, que el factor pronóstico más relevante era el número total de metástasis extrahepáticas, más que su localización.

Como se ha indicado, en nuestra serie se ha podido poner de manifiesto que la recidiva extrahepática sistémica se ha comportado como un factor de mal pronóstico, a diferencia de lo que ocurre en otras series <sup>16,27,137,534,535</sup>. No obstante, autores como Fong et al <sup>28</sup> y Figueras et al <sup>4</sup>, describen la presencia de enfermedad extrahepática como un claro factor de mal pronóstico. Para nuestro grupo de trabajo y para otros autores <sup>142,590</sup>, actualmente, no supone una contraindicación para la cirugía la presencia de enfermedad extrahepática, siempre que la enfermedad pueda ser resecada en su totalidad (resecciones R0), a diferencia de lo que autores como Fong et al <sup>28</sup>, que en los años 90 lo contraindicaban. Sin embargo, los datos obtenidos en nuestro estudio y en los de otros autores deberían ser interpretados con cautela, ya que la definición de enfermedad

extrahepática es un concepto variable en función de los diferentes estudios que se han revisado y, la mayoría, incluyen un reducido grupo de pacientes, insuficiente para poder realizar un estudio estadístico adecuado <sup>442</sup>.

### **5.2.6. Datos de supervivencia a largo plazo.**

En nuestro trabajo, todos los pacientes, tras haber sido evaluados por un equipo multidisciplinar, fueron intervenidos quirúrgicamente con una intención potencialmente curativa, al considerarse que la resección hepática era factible; si bien, tras los hallazgos intraoperatorios, algunos de esos pacientes requirieron un tratamiento complementario de RF al no ser posible la resección de toda la enfermedad metastásica hepática. De este modo, el índice de reseccabilidad de nuestra serie ha sido del 63.9%, sin incluir ni a los pacientes a los que se les aplicó solo RF o RF combinada con resección hepática, ni a los 10 pacientes a los que únicamente se les realizó una laparotomía exploradora por evidenciarse durante el acto quirúrgico una enfermedad hepática o extrahepática que no era subsidiaria de una resección R0. En conjunto, la resección hepática se aplicó, por tanto en el 81.6% de los pacientes tratados de MHCCR, incluyendo aquellos en los que la cirugía fue complementada con un tratamiento de RF en alguna de las MH. En este aspecto, nuestras cifras (63.9%) son inferiores a las de otras series publicadas, como son las de Figueras et al <sup>32</sup>, con una reseccabilidad del 91.3%, Martí et al <sup>19</sup> con una reseccabilidad del 80% o López-Andujar et al <sup>34</sup> con un índice del 85%. Si bien nuestra serie presenta valores inferiores, este hecho puede ser debido a que en estos trabajos sólo se incluyen pacientes sometidos a resección hepática y, en el nuestro, también a pacientes cuyo tratamiento fue de RF, aislada o en combinación con la resección hepática, aunque la intención inicial de la laparotomía era la

de realizar una resección completa de toda la enfermedad tumoral. He de indicar que durante los 10 años que constituye la cohorte de pacientes, el enfoque sobre el abordaje de las MHCCR en nuestro centro ha ido evolucionando, así como la agresividad de la cirugía, disminuyendo progresivamente los procedimientos de RF y aumentando los procedimientos de resección quirúrgica, con el proyecto actual de nuestro grupo de incorporar nuevas técnicas y estrategias que permitan aumentar las opciones de resecabilidad, como la embolización portal, que sí se realiza actualmente, en consonancia con la mayoría de los autores <sup>36,40,41,46,145</sup>. Igualmente, nuestro centro ha venido realizando a lo largo de la última década un cambio de los criterios de selección de pacientes con MHCCR, abandonando los criterios clásicos e incorporando nuevos criterios menos restrictivos, con el objetivo de aumentar el número de pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento quirúrgico, ya que éste se considera el único tratamiento disponible con intención potencialmente curativa, apoyado por los resultados de múltiples trabajos previos <sup>32-34,223</sup>.

En nuestra serie de 147 pacientes tratados quirúrgicamente de MHCCR, los resultados de supervivencia a largo plazo han sido los que se expresan a continuación. La SG a 1, 3 y 5 años ha sido del 87%, 43% y 31%, con una mediana de 2.80 años, y la SLE para los mismos períodos de tiempo, del 63%, 31% y 17%, con una mediana de 1.74 años. Nuestros resultados están por encima de los resultados de series como la de Viganò et al <sup>302</sup>, que muestran una SG a 3 y 5 años del 42% y 23%, así como una SLE en los mismos períodos temporales del 28.7% y 17%. Cifras similares a las nuestras son también las del trabajo de Borrego-Estella et al <sup>517</sup>, que muestran una SG a 1, 3 y 5 años de 92%, 48% y 30% y una SLE del 85%, 42% y 24%, SLE algo superior a la obtenida en nuestros pacientes, aunque la morbilidad en este grupo fue superior a la nuestra, siendo del 34% frente a al 19% del nuestro. Igualmente, Mutsaerts et al <sup>592</sup> muestran en su trabajo una SG a los 5 años del 29%, en consonancia



con los resultados obtenidos por nosotros. Los tres trabajos indicados, comparten, igualmente con nosotros un número similar de pacientes incluidos, lo que favorece la comparación y avalan nuestros resultados. Resultado algo superiores a los nuestros son los de los trabajos de Chua et al <sup>22</sup>, con una SG a los 5 años del 34% y la Zakaria et al <sup>14</sup>, con cifras del 37% a los 5 años. Ambas series incluyen un número mucho más elevado de pacientes, 455 y 662, respectivamente, por lo que la comparabilidad es peor. En la base de datos LiverMetSurvey la SG a 5 años es aproximadamente del 40% a los 5 años y del 26% a los 10 años, también superior a nuestros resultados, si bien presenta una mortalidad superior (2.8%) y una morbilidad también superior (28.8%). Grandes series de pacientes tratados quirúrgicamente de MHCCR, como la de de Jong et al <sup>18</sup>, basado en un estudio multicéntrico de 1669 pacientes, arrojan cifras de SG a 5 años del 47.3% y de SLE del 30%. Otras series con un número mucho mayor que en la nuestra <sup>6,22</sup> muestran SG a 5 años del 32.8% y 34%, que no se distancian mucho de nuestros resultados.

Con todo lo comentado, podemos confirmar que nuestros resultados, en cuanto a la supervivencia a largo plazo están en consonancia o, incluso superiores, respecto a series publicadas con un tamaño muestral similar al nuestro, correspondiendo a pacientes intervenidos en un único centro hospitalario y por un mismo grupo, cumpliéndose así los estándares de calidad requeridos en la cirugía de las MH <sup>532</sup>. (Anexo II. Tabla II-3). Aunque los resultados de otros trabajos son superiores a los nuestros, son trabajos multicéntricos, lo que incluyen diferencias en cuanto a los criterios de inclusión y el abordaje quirúrgico, lo que limita sus resultados. Como se ha podido ver, no siempre un aumento del número de pacientes tratados supone una mejora en los resultados, habiendo series amplias con resultados similares a los nuestros. Finalmente, todas estas series sólo incluyen pacientes sometidos a resección hepática de las lesiones metastásicas, no considerando otras estrategias como sí hemos hecho nosotros, ya que

nuestros pacientes también ha sido tratados con RF, bien como tratamiento único o combinado con la resección hepática. Teniendo en cuenta que el tratamiento de RF no se considera como una opción curativa, como sí lo es la cirugía, con peores resultados de la RF en relación a la supervivencia en líneas generales <sup>569</sup>, en nuestra serie este hecho podría influir de forma negativa en los resultados obtenidos, viendo que en la mayoría de los casos no ocurre y se equipara con los resultados de series que incluyen únicamente resecciones hepáticas.

## **CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES**



1. En el estudio univariante de los factores preoperatorios, el sexo masculino, la no afectación ganglionar en el CCR primario, el haber sido intervenido quirúrgicamente del CCR primario en el Hospital Universitario San Cecilio y un número de MHCCR  $\leq 3$  diagnosticadas intraoperatoriamente, se han mostrado como factores de buen pronóstico sobre la supervivencia global, si bien únicamente la no afectación ganglionar del CCR se han comportado como un factor de buen pronóstico sobre la supervivencia global en el modelo de regresión de Cox.
2. En el estudio univariante de los factores preoperatorios, la no afectación ganglionar en el CCR primario, el haber sido intervenido quirúrgicamente del CCR primario en el Hospital Universitario San Cecilio y el presentar una MHCCR única, se han mostrado como factores de buen pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermedad. Únicamente, la no afectación ganglionar en el CCR primario se ha comportado como un factor de buen pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermedad en el modelo de regresión de Cox.
3. En el estudio univariante de los factores intraoperatorios, la resección hepática como tratamiento de las MHCCR, la reseccabilidad operatoria y el tratamiento potencialmente curativo, se han mostrado como factores de buen pronóstico sobre la supervivencia global. La consideración de un tratamiento potencialmente curativo se ha comportado como factor de buen pronóstico significativo sobre la supervivencia global en el modelo de regresión de Cox. Estos tres mismos factores, junto a los márgenes quirúrgico R0, se han mostrado como factores de buen pronóstico en el estudio univariante. La consideración de un tratamiento potencialmente curativo y la existencia de un margen de resección R0 se han comportado

como factores de buen pronóstico significativos sobre la supervivencia libre de enfermedad en el modelo de regresión de Cox. Los requerimientos transfusionales se ha comportado como un factor pronóstico significativo en relación a la morbilidad postoperatoria pero no a la supervivencia global ni libre de enfermedad.

4. En relación a los factores pronósticos postoperatorios, en el estudio univariante, la no existencia de una recidiva hepática, la aplicación de un tratamiento quirúrgico de la recidiva hepática, la no existencia de recidiva extrahepática y el tratamiento quirúrgico de la misma, en caso de existir, se han comportado como factores de buen pronóstico en relación a la supervivencia global. De estos factores, la no existencia de una recidiva hepática y, en el caso de la existencia de una recidiva hepática, el tratamiento quirúrgico de la misma se han mostrado como factores de buen pronóstico sobre la supervivencia global en el modelo de regresión de Cox.
5. Los mismos 5 factores descritos, junto al tiempo entre la cirugía de las MHCCR y la aparición de una recidiva hepática >12 meses, se han comportado como factores de buen pronóstico en el estudio univariante de supervivencia libre de enfermedad, mostrándose sólo el tratamiento quirúrgico de la recidiva hepática en caso de existir ésta, como un factor de buen pronóstico sobre la supervivencia libre de enfermedad en el modelo de regresión de Cox. La existencia de morbilidad postoperatoria se ha mostrado como un factor pronóstico significativo sobre la estancia hospitalaria.
6. En nuestra serie, en relación a los datos de morbilidad, mortalidad y las cifras de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad, se han obtenido valores en consonancia a la mayor parte de los autores, cumpliéndose los estándares de calidad

requeridos en este tipo de intervenciones, lo que pone de manifiesto que hospitales de segundo nivel muestran resultados similares a los de grandes centros, donde clásicamente se ha venido realizando este tipo de intervenciones quirúrgicas.





## **CAPÍTULO 7. BIBLIOGRAFÍA**



1. Woodington GF, Waugh JM. Results of resection of metastatic tumors of the liver. *Am J Surg*. 1963;105:24.
2. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer. *J BUON*. 2007;12:209-13.
3. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Long-Term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1336-46.
4. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Ragué J, Serrano T, Fabregat J. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:478-88.
5. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. Selective resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:174-82.
6. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study. *Cancer*. 2007;109:718-26.
7. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg*. 2007;205:676-83.
8. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2007;31:511-21.
9. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch. Surg*. 2007;142:526-32.
10. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:66-72.
11. Malik HZ, Prasad R, Halazun KJ et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2007;246:806-814.
12. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, Getrajdman GI, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:256-63.
13. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol*. 2007;25:4575-80.
14. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007; 246: 183-91.

15. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42:945-9.
16. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients. *Ann Surg*. 2008;247:125-35.
17. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years of follow up. Long term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2458-64.
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;250:440-448.
19. Marti J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, Garcia-Valdecasas JC. 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.
20. House MG, Ito H, Gönen M et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010; 210: 744-754.
21. Borrego-Estella VM. Introducción. En: Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010.p.12-129.
22. Chua T, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris D. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: An analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol*. 2011;103:786-800.
23. Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros P, Quaqrin C, Garay V, Gil L, Inventarza O. Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorrectal. Análisis de dos scores. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011;41:96-103.
24. Livermetsurvey. International registry of liver metastases of colorectal cancer. [Consultado en Octubre, 2014]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>.
25. Durán Giménez-Rico H, García Aguilar J, Iborra P, Guerrero V. Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿Es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica? *Cir Esp*. 2005;78:75-85.
26. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Estudio del paciente con patología hepática. En: Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 43-55.
27. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer*. 1996;77:1254-62.
28. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999;230:309-18.
29. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999; 189: 291-9.

30. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut*. 2006; 55:1-8.
31. Figueras J. Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp*. 2005;77:313-4.
32. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de reseccabilidad y supervivencia a largo plazo. *Cir Esp*. 2001; 70: 27-33.
33. Torras J, Figueras J. Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp*. 2003;73:68-73.
34. López-Andújar R, Montalvá-Orón E, Moya-Herraiz A, Redondo-Cano C et al. Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2007;81:269-75.
35. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P et al. Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos. *Cir Esp*. 2005;78:19-27.
36. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A et al. Resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Experiencia del Hospital de Sant Pau. *Cir Esp*. 2007;81:339-44.
37. Abdalla E. Surgical management of colorectal liver metastases. *Commun Oncol*. 2009;6:349-357.
38. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist*. 2008;13:51-64.
39. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2010;102: 1313-18.
40. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:76-83.
41. De Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011;253:1069-79.
42. Hughes K, Simon R, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases: a multi-institutional study of indications for resection. *Surgery*. 1988;103:278-88.
43. Iwatsuki S, Starzl T. Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg*. 1988;208:421-434.
44. Steele G, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspectives. *Ann Surg*. 1989;210:127-38.
45. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand I, Ranstam J, Bengmark S. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986;73(9):727-31.
46. Adam R, Hoti E, Bredt LC. Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático. *Cir Esp*. 2011;89:10-19.
47. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2012 data. World Health Organization (WHO). Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. [Consultado en Septiembre, 2014]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>.
48. American Cancer Society. Global cancer facts and figures. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Septiembre 2014]. Disponible en: <http://www.cancer.org>.

49. [www.cancergranada.org](http://www.cancergranada.org).
50. Borrego-Estella V, Serrablo A, Artigas JM. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorectal primario. *Rev Cancer*. 2011;25:91-99.
51. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, Hammond ME, Henson DE, Hutter RV, Nagle RB, Nielsen ML, Sargent DJ, Taylor CR, Welton M, Willett C. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000 Jul;124(7):979-94.
52. Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Bossola M, Vecchio FM, Doglietto GB, Crucitti F: Accurate lymph-node detection in colorectal specimens resected for cancer is of prognostic significance. *Dis Colon Rectum*. 1999;42(2):143-58.
53. Wong JH, Severino R, Honnebier MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2896-900.
54. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. *J Am Coll Surg*. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. 1997;185(1):55-9.
55. Compton CC. Surgical pathology of colorectal cancer. En: *Colorectal cancer: multimodality management*. Leonard B. Saltz Ed. 2002 Cap. 14, pag 247-264. Humana press, New Jersey, USA.
56. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, Halling K, Frankel W, Jessup J, Kakar S, Minsky B, Nakhleh R, Compton CC; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(10):1539-51.
57. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, van de Velde CJ, van Krieken JH; Pathology Review Committee; Cooperative Clinical Investigators. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol*. 2002;26(3):350-7.
58. Wang L, Gu GL, Li ZW, Peng YF, Gu J. Abdominoperineal excision following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Unfavorable prognosis even with negative circumferential resection margin. *World J Gastroenterol*. 2014;20(27):9138-45.
59. Rosai J. *Ackerman's Surgical Pathology*, 8th ed. St Louis, MO, Mosby, 1996, USA pag. 754-799.
60. Fearon ER, Cho KR, Nigro JM, Kern SE, Simons JW, Ruppert JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Thomas G, Kinzler KW, et al. Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*. 1990;247(4938):49-56.
61. Walther A, Houlston R, Tomlinson I. Association between chromosomal instability and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis. *Gut* 2008;57:941-950.
62. Romero M (coord.), et al. Anexo 11.2. En: *Cáncer colorrectal. Proceso asistencial integrado*. 2º edición. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla; 2014;p.109-112.
63. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-42.
64. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-9.

65. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Cunningham D. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first line treatment for metastatic colorectal cancer: Updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.
66. Maughan TS, Adams R, Smith CG, Seymour MT, Wilson RH, Meade AM, Fisher D, Madi A, Cheadle J, Kaplan RS and MRC COIN Trial Investigators. Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 3502.
67. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.
68. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-705.
69. Guidance on Cancer Services Improving Outcomes in Colorectal Cancers. Manual Update. NHS. National Institute for Clinical Excellence. London. 2004. Web: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk). ISBN: 1-84257-620-8.
70. Dunn EF, Kozak KR, Moody JS. External beam radiotherapy for colon cancer: patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1420-4.
71. Glimelius B, Oliveira J. Rectal cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncol*. 2009;20:54-56.
72. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, Cammà C. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2010;36:539-49.
73. Bosset JF, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, Daban A, Bardet E, Beny A, Ollier JC; EORTC Radiotherapy Group Trial 22921. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(11):1114-23.
74. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, Yothers G, Deutsch M, Allegra CJ, Kahlenberg MS, Baez-Diaz L, Ursiny CS, Petrelli NJ, Wolmark N. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5124-30.
75. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Quirke P, Couture J, de Metz C, Myint AS, Bessell E, Griffiths G, Thompson LC, Parmar M. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet*. 2009;373(9666):811-20.
76. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A, Birkemeyer E, Frykholm G, Pählman L, Wiig JN, Byström P, Bujko K, Glimelius B. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3687-94.
77. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™) NCCN Colon Cancer version 2. 2011.
78. Wong R, Berry S, Spithoff K, Simunovic M, Chan K, Agboola O, Dingle B, Rumble RB, Cummings B, and the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO). 2008.

79. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A; ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010;21(5):82-6.
80. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol*. 2009 Aug;92(2):148-63.
81. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Br Med Journal* 2002;324:1-8.
82. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(8):583-96.
83. Castells A et al. Anàlisi de l'efectivitat i del cost del control i seguiment dels malalts amb càncer colorectal per a la detecció de recidives curables. *Informatiu AATM* 1998; (13). Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Pàgs.3-4.
84. Castells A, Bessa X, Daniels M, Ascaso C, Lacy AM, García Valdecasas JC et al. Value of postoperative surveillance after radical surgery for colorectal cancer: results of a cohort study. *Dis Colon Rectum* 1998;41(6):714-23.
85. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18 (20): 3586-8.
86. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Metástasis hepáticas. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004;9:164-176.
87. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D et al. Five year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(4):347-53.
88. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, Chollet P, Llory JF, Letourneau Y, Coudert B, Bertheaut-Cvitkovic F, Larregain-Fournier D, Le Rol A, Walter S, Adam R, Misset JL, Lévi F. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2000; 18: 136-47.
89. Zubiri A, Cuchí T, Abadía J. Estadística Oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Zaragoza. Departamento Nacional de estadística y epidemiología de la fundación científica de la A.E.C.C. 1994.
90. Clark ME, Smith RR. Liver-directed therapies in metastatic colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2014 Oct;5(5):374-87.
91. Søreide JA, Eiriksson K, Sandvik O, Viste A, Horn A, Johnsen G, Grønbech JE. Surgical treatment of liver metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2008; 128(1):50-3.
92. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646.
93. Torzilli G, Donadon M, Marconi M, Palmisano A, Del Fabbro D, Spinelli A, Botea F, Montorsi M. Hepatectomy for stage B and stage C hepatocellular carcinoma in the Barcelona Clinic Liver Cancer classification: results of a prospective analysis. *Arch Surg*. 2008;143(11):1082-90.
94. Del Olmo JA, Flor-Lorente B, Flor-Civera B, Rodriguez F, Serra MA, Escudero A, Lledó S, Rodrigo JM. Risk factors for nonhepatic surgery in patients with cirrhosis. *World J Surg*. 2003;27(6):647-52.



95. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-71.
96. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.
97. UNOS (2009-01-28). "MELD/PELD calculator documentation" (PDF). Consultado en Octubre 2014.
98. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):91-6.
99. Nakagawa K, Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Ueda M, Endo I. The modified Glasgow prognostic score as a predictor of survival after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(5):1711-8.
100. Lou Z, Meng RG, Zhang W, Yu ED, Fu CG. Preoperative carcinoembryonic antibody is predictive of distant metastasis in pathologically T1 colorectal cancer after radical surgery. *World J Gastroenterol*. 2013;19(3):389-93.
101. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, Alexander DD, Choti MA, Poston G. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012;4:283-301.
102. Michalopoulos GK. Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas. *Am J Pathol*. 2010;176:2-13.
103. Truant S, Bouras AF, Petrovai G, Buob D, Ernst O, Boleslawski E, Hebbar M, Pruvot FR. Volumetric gain of the liver after major hepatectomy in obese patients: a case-matched study in 84 patients. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):696-704.
104. Vauthey JN, Pawlik TM, Abdalla EK, et al. Is extended hepatectomy for hepatobiliary malignancy justified? *Ann Surg* 2004;239:722-32.
105. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, Dousset B, Morel P, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2004 Mar;15(3):460-6.
106. Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, Manas DM, White SA. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4287-99.
107. Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, Hashikura Y, Ikegami T, Ishizone S, Momose Y, Komiyama A, Makuuchi M. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. *Hepatology* 1995;21(5):1317-21.
108. Kim HJ, Kim CY, Park EK, Hur YH, Koh YS, Kim HJ, Cho CK. Volumetric analysis and indocyanine green retention rate at 15 min as predictors of post-hepatectomy liver failure. *HPB (Oxford)*. 2014 Jun 25. doi: 10.1111/hpb.12295. [Epub ahead of print].
109. Hashimoto M, Watanabe G. Hepatic parenchymal cell volume and the indocyanine green tolerance test. *J Surg Res*. 2000;92(2):222-7.
110. Nonami T, Nakao A, Kurokawa T, Inagaki H, Matsushita Y, Sakamoto J, Takagi H. Blood loss and ICG clearance as best prognostic markers of post-hepatectomy liver failure. *Hepatogastroenterology*. 1999;46(27):1669-72.
111. Hemming AW, Scudamore CH, Shackleton CR, Pudek M, Erb SR. Indocyanine green clearance as a predictor of successful hepatic resection in cirrhotic patients. *Am J Surg*. 1992;163(5):515-8.

112. Alvarez FA, Ardiles V, Sánchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for stages hepatectomy (ALPPS). Tips and Tricks. *J Gastrointest Surg.* 2013;14:814–21.
113. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit?. *J Clin Oncol.* 2005;23(33):8490-9.
114. Schwartz LH, Gandras EJ, Colangelo SM, Ercolani MC, Panicek DM. Prevalence and importance of small hepatic lesions found at CT in patients with cancer. *Radiology.* 1999;210(1):71-4.
115. Kreft B, Pauleit D, Bachmann R, Conrad R, Krämer A, Schild HH. Incidence and significance of small focal liver lesions in MRI. *Rofo.* 2001;173(5):424-9.
116. Bipat S, van Leeuwen MS, Comans EF, Pijl ME, Bossuyt PM, Zwinderman AH, Stoker J. Colorectal liver metastases: CT, MR imaging, and PET for diagnosis--meta-analysis. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):123-31.
117. Wiering B, Krabbe PF, Jager GJ, Oyen WJ, Ruers TJ. The impact of fluor-18-deoxyglucose-positron emission tomography in the management of colorectal liver metastases. *Cancer.* 2005;104(12):2658-70.
118. Lake ES, Wadhvani S, Subar D, Kauser A, Harris C, Chang D, Lapsia S. The influence of FDG PET-CT on the detection of extrahepatic disease in patients being considered for resection of colorectal liver metastasis. *Ann R Coll Surg Engl.* 2014;96(3):211-5.
119. Tural D, Selçukbiricik F, Sager S, Akar E1, Yildiz O, Serdengeçti SH. PET-CT changes the management and improves outcome in patients with recurrent colorectal cancer. *J Cancer Res Ther.* 2014;10(1):121-6.
120. Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, Allen-Mersh TG. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum.* 2002 Apr;45(4):476-84.
121. Wernecke K, Rummeny E, Bongartz G, Vassallo P, Kivelitz D, Wiesmann W, Peters PE, Reers B, Reiser M, Pircher W. Detection of hepatic masses in patients with carcinoma: comparative sensitivities of sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1991;157(4):731-9.
122. Anaye A, Perrenoud G, Rognin N, Arditi M, Mercier L, Frinking P, Ruffieux C, Peetrans P, Meuli R, Meuwly JY. Differentiation of focal liver lesions: usefulness of parametric imaging with contrast-enhanced US. *Radiology.* 2011;261(1):300-10.
123. Clarke MP, Kane RA, Steele G Jr, Hamilton ES, Ravikumar TS, Onik G, Clouse ME. Prospective comparison of preoperative imaging and intraoperative ultrasonography in the detection of liver tumors. *Surgery.* 1989;106(5):849-55.
124. Bruneton JN, Raffaelli C, Balu-Maestro C, Padovani B, Chevallier P, Mourou MY. Sonographic diagnosis of solitary solid liver nodules in cancer patients. *Eur Radiol.* 1996;6(4):439-42.
125. Quaiá E, D'Onofrio M, Palumbo a, Bruni S, Cova M. Comparison of contrast-enhanced ultrasonography versus baseline ultrasound and contrast-enhanced computed tomography in metastatic disease of the liver: diagnostic performance and confidence. *Eur Radiol.* 2006;16(7):1599-1609.
126. Esteban JM, Molla Ma, Tomas C, Maldonado L. Improved Detection of liver metastases with contrast-enhanced wideband harmonic imaging: comparison with CT findings. *Eur J Ultrasound.* 2002;15(3):119-126.
127. Larsen LP, Rosenkilde M, Christensen H, Bang N, Bolvig L, Christiansen T, et al. Can contrast-enhanced ultrasonography replace multidetector-computed tomography in the Detection of liver metastases from colorectal cancer?. *Eur J Radiol.* 2009;69(2):308-313.

128. Wildi SM, Gubler C, Hany T, Petrowsky H, Clavien PA, Jochum W, et al. Intraoperative sonography in patients with colorectal cancer and resectable liver metastases on preoperative FDG-PET-CT. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(1):20-26.
129. Mazzoni G, Napoli A, Mandetta S, Miccini M, Cassini D, Gregori M, et al. Intraoperative ultrasound for detection of liver metastases from colorectal cancer. *Liver Int*. 2009;28(1):88-94.
130. Kamel IR, Liapi E, Fishman EK. Liver and biliary System: evaluation by multidetector CT. *Radiol Clin North Am*. 2005;43(6):977-97.
131. Rappeport ED, Loff A. Liver metastases from colorectal cancer: imaging with superparamagnetic iron oxide (SPIO)-enhanced MR Imaging, computed tomography and positron emission tomography. *Abdom imagin*. 2007;32(5):624-34.
132. Kinkel K, Lu Y, Both M, Warren RS, Thoeni RF. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (U, CT, MR imaging, PET): a meta-analysis. *Radiology*. 2002;224(3):748-56.
133. Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, et al. A metaanalysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer. *J Nucl Med*. 2000;41(7):1177-89.
134. Deng J, Tang J, Shen N. Meta-analysis of diagnosis of liver metastatic cancers: Comparison of 18 FDG PET-CT and gadolinium-enhanced MRI. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014 Sep 10. doi: 10.1111/1754-9485.12231.
135. Lubezky N, Metser U, Geva R, Nakache R, Shmueli E, Klausner JM, et al. The role and limitations of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) scan and computerized tomography (CT) in restaging patients with hepatic colorectal metastases following neoadjuvant chemotherapy: comparison with operative and pathological findings. *J Gastrointestinal Surg*. 2007;11(4):472-8.
136. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, et al. Recommendations on the use of 18F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3):480-508.
137. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2001; 88: 980-5.
138. Penna C, Nordlinger B. Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: How to improve results. *Scand J Surg*. 2003;92:90-6.
139. Wilson SM, Adson MA. Surgical treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg*. 1976;111:330-4.
140. Ludbrook J et al. Optimizing the approach to patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *ANZ J Surg*. 2008;78(5):415.
141. Lordan JT, Karanjia ND. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg*. 2008;95(1):128-9.
142. Marín C, Robles R, Pérez D, López A, Parrilla P. Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante Hepático, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar, Murcia, España. *Cir. Esp*. 2009;85(1):32-39.
143. Strasberg S, Dehdashti F, Barry A, Siegel J, Linehan D. Survival of Patients Evaluated by FDG PET Before Hepatic Resection for Metastatic Colorectal Carcinoma: A Prospective Database. *Ann of Surg*. 2001;233(3):293-9.

144. Kronawitter U, Kemeny N, Heelan R, Fata F, Fong Y. Evaluation of chest computed tomography in the staging of patients with potentially resectable liver metastases from colorectal cancer. *Cancer*. 1999;86:229-35.
145. Lordan JT, Karanja ND, Quiney N, Fawcett WJ, Worthington TR. A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases. The effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35:302-6.
146. Beckurst KT, Holscher AH, Thoban HC, Bollscheweller C, Siewert JR. Significance of lymph node involvement at the hepatic hilum in resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 1997;84:1081-1084.
147. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two Stage Hepatectomy: a Planned Strategy to Treat Irresectable Liver Tumors. *Ann of Surgery*. 2000;232(6):777-85.
148. Kokudo N, Sato T, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M et al. Hepatic lymph node involvement in resected cases of liver metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 1999;42:1285-90.
149. Shoup MM et al. Volumetric Analysis Predicts Hepatic Dysfunction in Patients Undergoing Major Liver Resection. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:325-30.
150. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos. *Cir Esp*. 2005;78:19-27.
151. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1:26-41.
152. IHPBA Brisbane 2000 Terminology of Liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-9.
153. Couniaud C. Le foie. Études anatomiques et chirurgicales. París: Masson, 1957. Citado por: McClusky III DA, Skandalakis LJ, Colborn GL, Skandalakis JE. Hepatic surgery and hepatic surgical anatomy: historical partners in progress. *World J Surg* 1997;21:330-42.
154. Bismuth H, Castaing D, Borie D. Conduite générale des hépatectomies. *Encycl Med Chir. Techniques chirurgicales-Appareil Digestif*. París: Elsevier, 1997. Págs. 40-761. Citado por: Vauthey JN. Liver imaging. A surgeon's perspective. *Radiolog Clin North Am*. 1998;36:445-57.
155. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin J, Pignon I, Ducreux M. Results of 136 Curative Hepatectomies With Safety Margin Less Than 10 mm for Colorectal Metastases. *J Surg Oncol*. 1998;69:88-93.
156. DeMatteo R, Palese C, Jarnagin W, Sun R, Blumgart L, Fong Y. Anatomic segmental hepatic resection is superior to wedge resection as an oncologic operation for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2000;4:178-84.
157. Choti MA, Kaloma F, de Oliveira ML, Nour S, Garrett-Mayer ES, Sheth S, Pawlik TM. Patient variability in intraoperative ultrasonographic characteristics of colorectal liver metastases. *Arch Surg*. 2008;143(1):29-34.
158. Azoulay D, Lucidi V, Andreani P, Maggi U, Sebah M et al. Ischemic preconditioning for major liver resection under vascular exclusion of the liver preserving the caval flow: a randomized prospective study. *J Am Coll Surg*. 2006;202:203-211.
159. Figueras J, Llado L, Ruiz D, Ramos E, Busquets J et al. Complete versus selective portal triad clamping for minor liver resections. A prospective randomized trial. *Ann of Surg*. 2005;241:582-90.

160. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-36.
161. Lentsch AB, Kato A, Yoshidome H, McMasters KM, Edwards MJ. Inflammatory mechanisms and therapeutic strategies for warm hepatic ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*. 2000;32:169-73.
162. Peralta C, Hotter G, Closa D, Gelpi E, Bulbena O, Rosello-Catafau J. Protective effect of preconditioning on the injury associated to hepatic ischemia-reperfusion in the rat: role of nitric oxide and adenosine. *Hepatology*. 1997;25:934-7.
163. Banga NR, Homer-Vanniasinkam S, Graham A, Al-Mukhtar A, White SA, Prasad KR. Ischaemic preconditioning in transplantation and major resection of the liver. *Br J Surg*. 2005;92:528-38.
164. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Ischaemic preconditioning protects against ischaemia/reperfusion injury: emerging concepts. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29:106-15.
165. Pasupathy S, Homer-Vanniasinkam S. Surgical implications of ischemic preconditioning. *Arch Surg*. 2005;140:405-9.
166. Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg*. 2000;232:155-62.
167. Clavien PA, Selzner M, Rudiger HA, Graf R, Kadry Z, Rousson V, et al. A prospective randomized study in 100 consecutive patients undergoing major liver resection with versus without ischemic preconditioning. *Ann Surg*. 2003;238:843-50.
168. Lesurtel M, Lehmann K, de Rougemont O, Clavien PA. Clamping techniques and protecting strategies in liver surgery. *HBP*. 2009;11:290-5.
169. Boyko VV, Pisetska ME, Tyshchenko OM, Skoryi DI, Kozlova TV, Gorgol NI, Volchenko IV. Role of ischemic preconditioning in hepatic ischemia-reperfusion injury. *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2014 Aug;3(4):179-84.
170. O'Neill S, Leuschner S, McNally SJ, Garden OJ, Wigmore SJ, Harrison EM. Meta-analysis of ischaemic preconditioning for liver resections. *Br J Surg*. 2013;100(13):1689-700.
171. Pringle JH et al. Notes of the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg* 1908;48:541-9.
172. Chouillard EK, Gumbs AA, Cherqui D. Vascular clamping in liver surgery; physiology indications and techniques. *Ann Surg Innov Res*. 2010;4:1-12.
173. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1987;164:155-158.
174. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin N Am*. 2004;84:563-85.
175. Lanouis B, Jamieson GG et al. Modern operative techniques in liver surgery. Edinburgh, London: Churchill Livingstone, 1993.
176. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS et al. An improved technique for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg*. 1966;163:237-41.
177. Huguet C, Nordlinger B, Galopin J, et al. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1978;147:689-693.
178. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg* 1984;199:306-316.

179. Pichlmayr R, Grosse H, Hauss J, Gubernatis G, Lamesch P, Bretschneider HJ. Technique and preliminary results of extracorporeal liver surgery (bench procedure) and of surgery on the in situ perfused liver. *Br J Surg.* 1990;77:21-6.
180. Van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg.* 2007;24:274-81.
181. Cherqui D, Malassagne B, Colau PI, Brunetti F, Rotman N, Fagniez PL. Hepatic vascular exclusion with preservation of the caval flow for liver resections. *Ann Surg.* 1999;230:24-30.
182. Lortat Jacob JL, Robert HG. Hepatectomie droite réglée. *Presse Med* 1952;60:549-50.
183. Makuuchi M, Takayama T, Kosuge T et al. The value of ultrasonography for hepatic surgery. *Hepatogastroenterology.* 1991;38:64-70.
184. Ton-That-Tung and Nguyen-Duong-Quang. Segmentary hepatectomy by transparenchymatous vascular ligation. *Presse Med.* 1965;73:3015-7.
185. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg.* 1989;210:13-19.
186. Serrablo A, Luis Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. Colorectal liver metastasis: Current management. En: *Liver tumors.* Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011.p.145-174.
187. Nanashima A, Yamaguchi H, Sawai T, Yamaguchi E, Kidogawa H, Matsuo S, Yasutake T, Tsuji T, Jibiki M, Nakagoe T, Ayabe H. Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumor biological factors. *Dig Dis Sci.* 2001;46(8):1623-8.
188. Molleví DG, Serrano T, Ginestà MM, Valls J, Torras J, Navarro M, Ramos E, Germà JR, Jaurieta E, Moreno V, Figueras J, Capellà G, Villanueva A. Mutations in TP53 are a prognostic factor in colorectal hepatic metastases undergoing surgical resection. *Carcinogenesis.* 2007;28(6):1241-6.
189. De Jong KP, Gouw AS, Peeters PM, Bulthuis M, Menkema L, Porte RJ, Slooff MJ, van Goor H, van den Berg A. P53 mutation analysis of colorectal liver metastases: relation to actual survival, angiogenic status, and p53 overexpression. *Clin Cancer Res.* 2005;11(11):4067-73.
190. Saw RP, Koorey D, Painter D, Gallagher PJ, Solomon MJ. p53, DCC and thymidylate synthase as predictors of survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002;89(11):1409-15.
191. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. Profiling markers of prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2006;12(4):1184-91.
192. Miyaki M, Iijima T, Kita Y, Hishima T, Mori T. High incidence of protein-truncating mutations of the p53 gene in liver metastases of colorectal carcinomas. *Oncogene.* 2002;21(43):6689-93.
193. Backus HH, Van Riel JM, Van Groeningen CJ, Vos W, Dukers DF, Bloemena E, Wouters D, Pinedo HM, Peters GJ. Rb, mcl-1 and p53 expression correlate with clinical outcome in patients with liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2001;12(6):779-85.
194. Kovalenko IuA, Chugunov AO, Chzhao AV. Effect of risk factors in colorectal cancer hepatic metastases. *Klin Khir.* 2011;9:20-5.
195. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27(1):80-7.
196. Moehler M, Thomaidis T, Zeifri C, Barhoom T, Marquardt J, Ploch P, Schattenberg J, Maderer A, Schimanski CC, Weinmann A, Woerns MA, Kranich AL, Warnecke JM, Galle PR. Inclusion of targeted therapies in the standard of

- care for metastatic colorectal cancer patients in a German cancer center: the more the better?! *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Sep 19. [Epub ahead of print].
197. Liu AQ, Ge LY, Lu XL, Luo XL, Cai YL, Ye XQ, Geng FF. Silencing of the hTERT Gene by shRNA Inhibits Colon Cancer SW480 Cell Growth In Vitro and In Vivo. *PLoS One*. 2014;9(9):e107019.
  198. Liu JL, Ge LY, Zhang GN. Telomerase activity and human telomerase reverse transcriptase expression in colorectal carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2006;12(3):465-7.
  199. Jover R, Payá A. Microsatellite instability in colorectal cancer: concept, detection methods and clinical utility. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26(10):656-63.
  200. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*. 1993;260:816-9.
  201. Cohen SA, Leininger A. The genetic basis of Lynch syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *Appl Clin Genet*. 2014;7:147-58.
  202. Sehgal R, Sheahan K, O'Connell PR, Hanly AM, Martin ST, Winter DC. Lynch syndrome: an updated review. *Genes (Basel)*. 2014;5(3):497-507.
  203. Lam AK, Chan SS, Leung M. Synchronous colorectal cancer: clinical, pathological and molecular implications. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6815-20.
  204. Barresi V, Bonetti LR. Correlation between microsatellite instability status and grading assessed by the counting of poorly differentiated clusters in colorectal cancer. *Hum Pathol*. 2015 Apr 11. pii: S0046-8177(15)00112-4. doi: 10.1016/j.humpath.2015.02.018.
  205. Percesepe A, Benatti P, Roncucci L, Sassatelli R, Fante R, Ganazzi D, et al. Survival analysis in families affected by hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Int J Cancer*. 1997;71:373-6.
  206. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A National Cancer Institute Workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998;58:5248-57.
  207. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012;255:237-47.
  208. Shirin Khambata-Ford, Christopher R. Garrett, Neal J. Meropol, Mark Basik, Christopher T. Harbison, Shujian Wu, Tai W. Wong, Xin Huang, Chris H. Takimoto, Andrew K. Godwin, Benjamin R. Tan, Smitha S. Krishnamurthi, Howard A. Burris III, Elizabeth A. Poplin, Manuel Hidalgo, Jose Baselga, Edwin A. Clark and David J. Mauro. Expression of Epiregulin and Amphiregulin and *K-ras* Mutation Status Predict Disease Control in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Cetuximab. *J Clin Oncol*. 2007;25(22):3230-7.
  209. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. Cancer Stem Cells and Tumor Metastasis: First Steps into Uncharted Territory. *Ann Rev Med*. 2007;58:267-284.
  210. Leta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K. Biological and Genetic Characteristics of Tumor Initiating Cells in Colon Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:638-48.
  211. Radtke F, Clevers H. Mechanism of Disease: from Stem Cells to Colorectal Cancer. *Science*. 2005;307:1904-1909.

212. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells. *Nature*. 2007;445:111-115.
213. O'Brien C, Pollett A, Gallinger S, Dick J. A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice. *Nature* 2006;445:106-110.
214. Vincent Z, Urakami K, Maruyama K, Yamaguchi K, Kusuhara M. CD133-positive cancer stem cells from Colo205 human colon adenocarcinoma cell line show resistance to chemotherapy and display a specific metabolomic profile. *Genes Cancer*. 2014;5:250-60.
215. Brittan M, Wright NA. Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development. *Gut*. 2004;53:899-910.
216. Liu D, Sun J, Zhu J, Zhou H, Zhang X, Zhang Y. Expression and clinical significance of colorectal cancer stem cell marker EpCAMhigh/CD44+ in colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2014;7(5):1544-1548.
217. Shafaei S, Sharbatdaran M, Kamrani G, Khafri S. The association between CD166 detection rate and clinicopathologic parameters of patients with colorectal cancer. *Caspian J Intern Med*. 2013;4(4):768-72.
218. Ni C, Zhang Z, Zhu X, Liu Y, Qu D, Wu P, Huang J, Xu AX. Prognostic value of CD166 expression in cancers of the digestive system: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(8):e70958.
219. Donadon M, Ribero D, Morris-Stiff G, Abdalla EK, Vauthey JN. New paradigm in the management of liver-only metastases from colorectal cancer. *Gastrointestinal Cancer Res*. 2007;1(1):20-27.
220. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, et al. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg*. 2006;141(5):460-467.
221. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Kohne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol*. 2005;16(8):1311-1319.
222. Nordlinger B, Van Cutsem E, 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):985-992.
223. Capussotti L et al. Results of surgery and prognostic factors. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag, 2011, p.55-74.
224. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility or futility of prognostic scoring System for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. *EJCO*. 2010;36:568-574.
225. Mezhir JJ, D'Angelica ML. Prognostic markers and staging systems form patients with colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2011;15:406-409.
226. Roberts KJ, White A, Cockbain A, Hodson J, Hidalgo E, Toogood GJ, Lodge JP. Performance of prognostic scores in predicting long-term outcome following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2014;101(7):856-66.
227. Marin C, Robles R, Perez D, Lopez A et al. Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2009;85:32-39.
228. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):79-83.



229. Schindl M, Wingmore SJ, Currie SJ, et al. Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation. *Arch Surg.* 2005;140:183-189.
230. Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-years experience. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:668-676.
231. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Mutoo T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: coparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol.* 2006;12:6305-9.
232. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2006; 93: 465-74.
233. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg.* 2007;142:269-76.
234. Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Miyamoto H, Kato T. A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis. *Hepatogastroenterology.* 2008;55:173-178.
235. Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS, Zorzi D, Madoff DC, Wallace MJ, et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009;250:540-8.
236. Konope R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases. *Liver Int.* 2009; 29: 89-102.
237. Canna K, McArdle PA, McMillan DC et al (2005) The relationship between tumor T-lymphocyte infiltration, the systemic inflammatory response and survival in patients undergoing curative resection for colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2005;92:651-654.
238. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS et al. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:614-622.
239. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R et al. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer.* 2008;8:120.
240. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Cruley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases. *JAMA.* 2009;302:2338-2344.
241. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol.* 2008;26:5344-5351.
242. Capussotti L et al. Preoperative chemotherapy. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011.p.75-100.
243. Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343:905-914.
244. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for

- metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000; 355:1041-1047.
245. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, Findlay BP, Pitot HC, Alberts SR. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:23-30.
246. Tournigand C, Andr. T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22:229-237.
247. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol*. 2005; 23:4856-4865.
248. Kim JH, Park SJ, Park MI, Moon W, Kim SE, Ku KH, Song SE, Kim JH. FOLFIRI as second-line chemotherapy after failure of FOLFOX4 in advanced colorectal cancer: a Korean single-center experience. *Korean J Gastroenterol*. 2014;63(1):18-24.
249. Sogabe S, Tateno T, Yagisawa M, Ishikawa M, Sawada K, Muranaka T, Umemura M, Kato R, Takasaka T, Takahashi K, Dazai M, Iwanaga I, Oda H, Miyagishima T. Clinical impact of addition of bevacizumab to the first-line chemotherapy regimen in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2014;41(9):1113-7.
250. Keating GM. Bevacizumab: A Review of Its Use in Advanced Cancer. *Drugs*. 2014 Oct 15. [Epub ahead of print].
251. Kirstein MM, Lange A, Prenzler A, Manns MP, Kubicka S, Vogel A. Targeted Therapies in Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Assessment of Currently Available Data. *Oncologist*. 2014 Oct 17. pii: theoncologist.2014-0032. [Epub ahead of print].
252. Tol J, Punt CJ. Monoclonal antibodies in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. *Clin Ther*. 2010;32(3):437-53.
253. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004;22:1209-1214.
254. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, Crinò L, Benedetti G, Evangelista W, Fanchini L, Cortesi E, Picone V, Vitello S, Chiara S, Granetto C, Porcile G, Fioretto L, Orlandini C, Andreuccetti M, Masi G. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. 2007; 25: 1670-6.
255. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H, Martoni A, Grothey A, Hinke A, Schmiegel W, Schmoll HJ, Porschen R. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008; 26: 5910-7.
256. Boers-Sonderen MJ, Desar IM, Koopman M, Punt CJ, van Herpen CM. Capecitabine, irinotecan (CAPIRI) and sunitinib in metastatic colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2013;52(8):1778.
257. Capussotti L, Muratore A, Mulas M et al. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006; 93:1001-1006.

258. Van Cutsem E, K.hne CH, Hitre E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:1408-1417.
259. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:663-667.
260. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010; 11: 38-47.
261. Wong R, Saffery C, Barbachano Y et al (2009) BOXER: A multicenter phase II trial of capecitabine and oxaliplatin plus bevacizumab as neoadjuvant treatment for patients with liver- only metastases from colorectal cancer unsuitable for upfront resection. *Eur J Cancer.* 2009;7:6076.
262. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, Cortesi E, Tomasello G, Ronzoni M, Spadi R, Zaniboni A, Tonini G, Buonadonna A, Amoroso D, Chiara S, Carlomagno C, Boni C, Allegrini G, Boni L, Falcone A. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609-18.
263. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T et al. A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27:672-80.
264. Carrato A, Swieboda-Sadlej A, Staszewska-Skurczynska M, Lim R, Roman L, Shparyk Y, Bondarenko I, Jonker DJ, Sun Y, De la Cruz JA, Williams JA, Korytowsky B, Christensen JG, Lin X, Tursi JM, Lechuga MJ, Van Cutsem E. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus either sunitinib or placebo in metastatic colorectal cancer: a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):1341-7.
265. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B 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;371:1007-1016.
266. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003; 238: 871-84.
267. Ribero D, Wang H, Donadon M et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin- based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer.* 2007;110:2761-2767.
268. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ et al. Complete Pathologic Response After Preoperative Chemotherapy for Colorectal Liver Metastases: Myth or Reality? *J Clin Oncol.* 2008;26:1635-1641.
269. Elias D, Youssef O, Sideris L et al. Evolution of Missing Colorectal Liver Metastases Following Inductive Chemotherapy and Hepatectomy. *J Surg Oncol.* 2004;86:4-9.
270. Elias D, Goere D, Boige V et al. Outcome of Posthepatectomy-Missing Colorectal Liver Metastases after Complete Response to Chemotherapy: Impact of Adjuvant Intra-arterial Hepatic Oxaliplatin. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3188-3194.
271. Benoist S, Brouquet A, Penna C et al. Complete Response of Colorectal Liver Metastases After Chemotherapy: Does It Mean Cure? *J Clin Oncol.* 2006;24:3939-3945.

272. Tanaka K, Takakura H, Takeda K et al. Importance of Complete Pathologic Response to Prehepatectomy Chemotherapy in Treating Colorectal Cancer Metastases *Ann Surg*. 2009;250:935-942.
273. Auer RC, White R, Kemeny NE et al. Predictors of a True Complete Response Among Disappearing Liver Metastases From Colorectal Cancer After Chemotherapy. *Cancer*. 2010;116:1502-1509.
274. Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Vigano' L, Lo Tesoriere R, Capussotti L. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease. *J Gastrointest Surg*. 2012;16(4):806-14.
275. Arita J, Ono Y, Takahashi M, Inoue Y, Takahashi Y, Saiura A. Usefulness of contrast-enhanced intraoperative ultrasound in identifying disappearing liver metastases from colorectal carcinoma after chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:390-7.
276. Goere D, Deshaies I, de Baere T et al. Prolonged survival of initially unresectable hepatic colorectal cancer patients treated with hepatic arterial infusion of oxaliplatin followed by radical surgery of metastases. *Ann Surg*. 2010;251:686-691.
277. Mahnken AH, Pereira PL, de Baere T: Interventional oncologic approaches to liver metastases. *Radiology* 2013;266:407-430.
278. Cohen AD, Kemeny NE. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist*. 2003;8:553-566.
279. Kerr DJ, McArdle CS, Ledermann J, et al. Intrahepatic arterial versus intravenous fluorouracil and folinic acid for colorectal cancer liver metastases: A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2003;361:368-373.
280. Xing M, Kooby DA, El-Rayes BF, Kokabi N, Camacho JC, Kim HS. Locoregional therapies for metastatic colorectal carcinoma to the liver--an evidence-based review. *J Surg Oncol*. 2014;110(2):182-96.
281. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, et al.: Hepatic arterial oxaliplatin infusion plus intravenous chemotherapy in colorectal cancer with inoperable hepatic metastases: A trial of the gastrointestinal group of the Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4881-4887.
282. Boige V, Malka D, Elias D, et al.: Hepatic arterial infusion of oxaliplatin and intravenous LV5FU2 in unresectable liver metastases from colorectal cancer after systemic chemotherapy failure. *Ann Surg Oncol* 2008;15:219-226.
283. Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, et al. Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:10099-1106.
284. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, et al.: Hepatic arterial infusion versus systemic therapy for hepatic metastases from colorectal cancer: A randomized trial of efficacy, quality of life, and molecular markers (CALGB 9481). *J Clin Oncol*. 2006;24:1395-1403.
285. Kemeny NE, Melendez FDH, Capanu M, et al.: Conversion to resectability using hepatic artery infusion plus systemic chemotherapy for the treatment of unresectable liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27:3465-3471.
286. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, Andrasina T, Tatum C, Martin RC. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. *HPB*. 2010;12:31-6.

287. Memon K, Lewandowski RJ, Riaz A, et al.: Chemoembolization and radioembolization for metastatic disease to the liver: Available data and future studies. *Curr Treat Options in Oncol* 2012;13:403-415.
288. Emami B, Lyman J, Brown A, et al.: Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:109-122.
289. Russell AH, Clyde C, Wasserman TH, et al.: Accelerated hyperfractionated hepatic irradiation in the management of patients with liver metastases: Results of the RTOG dose escalating protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;27:117-123.
290. Sarfaraz M, Kennedy AS, Lodge Ma, et al. Radiation absorbed dose distribution in a patient treated with yttrium-90 microspheres for hepatocellular carcinoma. *Med Phys*. 2004;31:2449-2453.
291. Van den Eynde M, Flamen P, El Nakadi I, et al. Inducing resectability of chemotherapy refractory colorectal liver metastasis by radioembolization with yttrium-90 microspheres. *Clin Nucl Med*. 2008;33:697-699.
292. De Baere T, Deschamps F: Arterial therapies of colorectal cancer metastases to the liver. *Abdom Imaging* 2011;36:661-670.
293. Manfredi S, Lepage C, Hatem C et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006;244:254-259.
294. 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;94:982-999.
295. Adam R, Delvart V, Pascal G et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2014;240:644-657.
296. Capussotti L et al. Synchronous colorectal liver metastases. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011.p.101-20.
297. Pathak S, Sarno G, Nunes QM, Poston GJ. Synchronous resection for colorectal liver metastases: The future. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:1044-6.
298. Hu JJ, Zhou ZX, Liang JW, Wang Z, Zhou HT, Zhong YX. Outcome analysis of simultaneous liver resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Chin J Oncol*. 2013;35:63-66.
299. 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;57:2346-2357.
300. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990; 77:1241-1246.
301. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000;231:487-499.
302. Capussotti L, Viganó L, Ferrero A et al. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1143-1150.
303. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, Miyagawa S, Makuuchi M. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg*. 2006; 14: 1006-12.
304. Hillings JG, Jorgensen PW. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review. *Colorectal Dis*. 2008;2:3-10.

305. 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;16:1809-1819.
306. 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;216:707-716.
307. 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.
308. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal primary tumor and synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2003; 90: 956-62.
309. Capussotti L, Ferrero A, Vigan. L et al. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:195-201.
310. Martin R, Paty P, Fong Y et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2003;197:233-241.
311. Martin RC, Augenstein V, Reuter NP et al. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2009;208: 842-50.
312. Vogt P, Raab R, Ringe B et al. Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 1991;15:62-67.
313. Belghiti J. Synchronous and resectable hepatic metastases of colorectal cancer: should there be a minimum delay before hepatic resection? *Ann Chir.* 1990;44:427-429.
314. Adam R. Colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Br J Surg.* 2007;94:129-31.
315. De Santibañes E, Fernandez D, Vaccaro C 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.
316. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2000;231:743-751.
317. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1269-1276.
318. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3481-3491.
319. De Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg.* 2010;97:1279-89.
320. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery.* 2004;136:650-9.
321. Wang L, Yan X, Wang K, Bao Q, Sun Y, Wang H, Jin K, Xing B. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastasis from colorectal cancer. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* 2014;17(10):1009-13.
322. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. *World J Surg.* 2007;31:1496-1501.
323. De Rosa A, Gomez D, Brooks A, Cameron IC. "Liver-first" approach for synchronous colorectal liver metastases: is this a justifiable approach? *J*

- Hepatobiliary Pancreat Sci. 2013 Mar;20(3):263-70.
324. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth AD. Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary. *Br J Surg* 2006;93:872-8.
  325. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN 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.
  326. De Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MH, Olde Damink SW, Beets GL, Dejong CH. The liver-first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience. *HPB (Oxford)*. 2011;13(10):745-52.
  327. Marin-Hargreaves G, Artigas V, Gonzalez JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2007;82:235-237.
  328. Allen PJ, Kemeny N, Jarnagin W, DeMatteo R, Blumgart L, Fong Y. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in patients undergoing resection of synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg*. 2003;7:109-27.
  329. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases?. *Ann Surg*. 2004; 240:1052-64.
  330. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rodel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351:1731-40.
  331. Marín Hargreaves G, Artigas V, Marcuello E, Monill JM, Trías-Folch M. Cáncer colorrectal con metástasis hepáticas sincrónicas: ¿cuán agresivos podemos ser? *Cir Esp*. 2004;76:117-9.
  332. Joffe J, Gordon PH. Palliative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon rectum*. 1981;24:355-360.
  333. Longo WE, Ballantyne GH, Bilchik AJ et al. Advanced rectal cancer. What is the best palliation? *Dis Colon Rectum*. 1988;31:842-847.
  334. Nash GM, Saltz LB, Kemeny NE et al. Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:954-960.
  335. Carne PW, Frye JN, Robertson GM et al. Stents or open operation for palliation of colorectal cancer: a retrospective, cohort study of perioperative outcome and long-term survival. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:1455-1461.
  336. Karoui M, Charachon A, Delbaldo C et al. Stents for palliation of obstructive metastatic colon cancer: impact on management and chemotherapy administration. *Arch Surg*. 142:619-623.
  337. Kaplan J, Strongin A, Adler DG, Siddiqui AA. Enteral stents for the management of malignant colorectal obstruction. *World J Gastroenterol*. 2014;20(37):13239-13245.
  338. Van Hooft JE, van Halsema EE, Vanbiervliet G, Beets-Tan RG, DeWitt JM et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2014;46(11):990-1053.
  339. Fiori E, Lamazza A, De Cesare A et al. Palliative management of malignant rectosigmoidal obstruction. Colostomy vs. endoscopic stenting. A randomized prospective trial. *Anticancer Res*. 2004;24:265-268.
  340. Temple LK, Hsieh L, Wong WD et al. Use of surgery among elderly patients with stage IV colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:3475-3484.
  341. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H et al. Asymptomatic colorectal cancer with un-

- resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemic chemotherapy? *Ann Surg Oncol*. 2007;14:766-770.
342. Scoggins CR, Meszoely IM, Blanke CD et al. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:651-657.
  343. Tebbutt NC, Norman AR, Cunningham D et al. Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases. *Gut*. 2003; 52:568-573.
  344. Michel P, Roque I, Di Fiore F et al. Colorectal cancer with non-resectable synchronous metastases: should the primary tumor be resected? *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:434-437.
  345. Sarela AI, Guthrie JA, Seymour MT et al. Non-operative management of the primary tumor in patients with incurable stage IV colorectal cancer. *Br J Surg*. 2001;88:1352-1356.
  346. Poultides GA, Servais EL, Saltz LB et al. Outcome of primary tumor in patients with synchronous stage IV colorectal cancer receiving combination chemotherapy without surgery as initial treatment. *J Clin Oncol*. 2009;27:3379-3384.
  347. Ruo L, Gougoutas C, Paty PB et al. Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients. *J Am Coll Surg*. 2003;196:722-728.
  348. Karoui M, Soprani A, Charachon A et al. Primary chemotherapy with or without colonic stent for management of irresectable stage IV colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36:58-64.
  349. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, et al. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB (Oxford)* 2013;15:119-30.
  350. Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol*. 2004;15:933-9.
  351. Reissfelder C, Brand K, Sobiegalla J, et al. Chemotherapy associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases. *Surgery*. 2014;155:245-54.
  352. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol*. 2006;24(13):2065-72.
  353. 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;247:118-24.
  354. Scoggins CR, Campbell ML, Landry CS, et al. Preoperative chemotherapy does not increase morbidity or mortality of hepatic resection for colorectal cancer metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:35-41.
  355. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol*. 2008;26:5254-60.
  356. Wicherts DA, de Haas RJ, Sebagh M, et al. Impact of bevacizumab on functional recovery and histology of the liver after resection of colorectal metastases. *Br J Surg*. 2011;98:399-407.
  357. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, et al. Perioperative FOLFOX4



- chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:1208-15.
358. Malik HZ, Farid S, Al-Mukthar A, et al. A critical appraisal of the role of neoadjuvant chemotherapy for colorectal liver metastases: A case-controlled study. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:3519-26.
359. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One.* 2014;9:e86543.
360. Kim RD, Kim JS, Watanabe G, et al. Liver regeneration and the atrophy-hypertrophy complex. *Semin Intervent Radiol.* 2008;25:92-103.
361. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: Rationale, technique and future prospects. *Br J Surg.* 2001;88:165-75.
362. Ratti F, Soldati C, Catena M, et al. Role of portal vein embolization in liver surgery: single centre experience in sixty-two patients. *Updates Surg.* 2010;62:153-9.
363. Abdalla EK, Barnett CC, Doherty D, et al. Extended hepatectomy in patients with hepatobiliary malignancies with and without preoperative portal vein embolization. *Arch Surg* 2002;137:675-81.
364. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 2007;94:1386-94.
365. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: A metaanalysis. *Ann Surg.* 2008;247:49-57.
366. Madoff DC, Hicks ME, Abdalla EK, et al. Portal vein embolization with polyvinyl alcohol particles and coils in preparation for major liver resection for hepatobiliary malignancy: Safety and effectiveness study in 26 patients. *Radiology.* 2003;227:251-60.
367. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D et al. Impact of portal vein embolization on longterm survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2010; 97: 240-50.
368. Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA, et al. Portal vein embolization improves rate of resection of extensive colorectal liver metastases without worsening survival. *Br J Surg.* 2013;100:1777-83.
369. Elias D, De Baere T, Roche A, et al. During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than that of the liver parenchyma. *Br J Surg.* 1999;86:784-8.
370. Simoneau E, Aljiffry M, Salman A, et al. Portal vein embolization stimulates tumour growth in patients with colorectal cancer liver metastases. *HPB (Oxford).* 2012;14:461-8.
371. Fischer C, Melstrom LG, Arnaoutakis D, et al. Chemotherapy after portal vein embolization to protect against tumor growth during liver hypertrophy before hepatectomy. *JAMA Surg.* 2013;148:1103-8.
372. Covey AM, Brown KT, Jarnagin WR, et al. Combined portal vein embolization and neoadjuvant chemotherapy as a treatment strategy for resectable hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2008;247:451-5.
373. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: Response-based selection and complete resection define outcome. *J Clin Oncol.* 2011;29:1083-90.
374. Adam R, Miller R, Pitombo M, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16:525-36.
375. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, et al. A two-stage hepatectomy

- procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2004;240:1037-51.
376. Tsim N, Healey AJ, Frampton AE, et al. Two-stage resection for bilobar colorectal liver metastases: R0 resection is the key. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1939-46.
377. Broering DC, Hillert C, Krupski G, Fischer L, Mueller L, Achilles EG, et al. Portal vein embolization vs. portal vein ligation for induction of hypertrophy of the future liver remnant. *J Gastrointest Surg*. 2002;6:905-13.
378. Aussilhou B, Lesurtel M, Sauvanet A, Farges O, Dokmak S, Goasguen N, et al. Right portal vein ligation is as efficient as portal vein embolization to induce hypertrophy of left liver remnant. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:297-303.
379. Shindoh J, Vauthey JN, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvashet A, et al. Analysis of the efficacy of portal vein embolization for patients with extensive liver malignancy and very low future liver remnant volume, including a comparison with the associating liver partition with portal vein ligation for staged hepatectomy approach. *J Am Coll Surg*. 2013;217:126-33.
380. Rahbari NN, Garden J, Padbury R, Brooke-Smith M, Carwford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: A definition and grading by the ISGLS. *Surgery*. 2011;149:713-24.
381. Balzan S, Belghiti J, Farges O, Ogata S, Sauvanet A, Delefosse D, et al. The «50-50 criteria» on postoperative day 5. An accurate predictor of liver failure and death after hepatectomy. *Ann Surg*. 2005;242:824-9.
382. Pamecha V, Levene A, Grillo F, Woodward N, Dhillon A, Davidson BR. Effect of portal vein embolisation on the growth rate of colorectal liver metastases. *Br J Cancer*. 2009;100:617-22.
383. Baumgart J, Lang S, Lang H. A new method for induction of liver hypertrophy prior to right trisectionectomy: a report of three cases. *HPB (Oxford)*. 2011;13:71-2.
384. De Santibañez E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: A novel method. *World J Surg*. 2012;36:125-8.
385. Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañez E, et al. Un nuevo método de regeneración hepática. *Cir Esp*. 2011;89:645-9.
386. Schnitzbauer A, Lang SA, Goessmann H, Nadalin S, Baumgart J, Farkas SA, et al. Right portal vein ligation combined with in situ splitting induces rapid left lateral liver lobe hypertrophy enabling 2-staged extended right hepatic resection in small-for-size settings. *Ann Surg*. 2012;255:405-14.
387. De Santibañez E, Clavien PA. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the "ALPPS" approach. *Ann Surg*. 2012;255:415-7.
388. Robles R, Parrilla P, López A, Brusadín R, López V, Jimeno P, Fuster M, García JA, de la Peña J. A new surgical technique for extended right hepatectomy: tourniquet in the umbilical fissure and right portal vein occlusion (ALTPS). Clinical case. *Cir Esp*. 2013;91(10):633-7.
389. Robles R, Brusadín R, López A, Parrilla P. Staged liver resection for perihilar liver tumors using a tourniquet in the umbilical fissure and sequential portal vein embolization on the fourth postoperative day (a modified ALTPS). *Cir Esp*. 2014 Aug 21. pii: S0009-739X(14)00247-4. doi: 10.1016/j.ciresp.2014.07.006.
390. Knoefel WT, Gabor I, Rehders A, et al. In situ liver transection with portal vein ligation for rapid growth of the future liver remnant in two-stage liver resection. *Br J Surg*. 2013;100:388-94.
391. Li J, Girotti P, Konigsrainer I, et al. ALPPS in right trisectionectomy: A safe procedure to avoid postoperative liver failure? *J Gastrointest Surg*. 2013;17:956

- 61.
392. Alvarez FA, Ardiles V, Sánchez Clara R, Pekolj J, de Santibañez E. Associating liver partition and portal vein ligation for stages hepatectomy (ALPPS). Tips and Tricks. *J Gastrointest Surg.* 2013;14:814-21.
393. Hasselgren K, Sandström P, Björnsson B. Role of associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy in colorectal liver metastases: A review. *World J Gastroenterol.* 2015 Apr 21;21(15):4491-4498.
394. Torres OJ, Moraes-Junior JM, Lima NC, Moraes AM. Associating liver partition and portal vein ligation for Staged hepatectomy (ALPPS): A new approach in liver resections. *Arq Bras Cir Dig.* 2012;25:290-2.
395. Robles R, Parrilla P, López-Conesa A, Brosadin R, de la Peña J, Fuster M, García-López JA, Hernández G. Tourniquet Modification of the associating liver Partition and portal ligation for staged hepatectomy procedure. *Br J Surg.* 2014;101:1129-34.
396. Barone C, Nuzzo G, Cassano A, Basso M, Schinzari G, Giuliante F, D'Argento E, Trigila N, Astone A. Final analysis of colorectal cancer patients treated with irinotecan and 5 fluorouracil plus folinic acid neoadjuvant chemotherapy for unresectable liver metastases. *Br J Cancer.* 2007;97(8):1035-9.
397. Welsh FK, Tilney HS, Tekkis PP, John TG, Rees M. Safe liver resection following chemotherapy for colorectal metastases is a matter of timing. *Br J Cancer.* 2007; 96(7):1037-42.
398. Nuzzo G, Giuliante F, Ardito F, Vellone M, Pozzo C, Cassano A, Giovannini I, Barone C. Liver resection for primarily unresectable colorectal metastases downsized by chemotherapy. *J Gastrointest Surg.* 2007;11(3):318-24.
399. Frezza EE, Wachtel MS, Barragan B, Chiriva-Internati M, Cobos E. The role of radiofrequency ablation in multiple liver metastases to debulk the tumor: a pilot study before alternative therapies. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2007;17 (3):282-4.
400. Nicholl MB, Bilchik AJ. Thermal ablation of hepatic malignancy: Useful but still not optimal. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:318-23.
401. Tanis E, Nordlinger B, Mauer M, et al. Local recurrence rates after radiofrequency ablation or resection of colorectal liver metastases. analysis of the european organisation for research and treatment of cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50:912-9.
402. Casanova D, Figueras J, Pardo F. Guía instrumental en cirugía hepática. En: *Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía Hepática.* Casanova D, Figueras J y Pardo F, editores. Madrid: Ediciones Arán; 2004.p.326-336.
403. Stang A, Fischbach R, Teichmann W, Bokemeyer C, Braumann D. A systematic review on the clinical benefit and role of radiofrequency ablation as treatment of colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2009 Jul;45(10):1748-56.
404. Pawlik TM, Izzo F, Cohen DS, et al. Combined resection and radiofrequency ablation for advanced hepatic malignancies: Results in 172 patients. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:1059-69.
405. Siperstein AE, Berber E, Ballem N, et al. Survival after radiofrequency ablation of colorectal liver metastases: 10-year experience. *Ann Surg* 2007;246:559-67.
406. Wood TF, Rose DM, Chung M, et al. Radiofrequency ablation of 231 unresectable hepatic tumors: Indications, limitations, and complications. *Ann Surg Oncol.* 2000;7:593-600.
407. Leblanc F, Fonck M, Brunet R, et al. Comparison of hepatic recurrences after resection or intraoperative radiofrequency ablation indicated by size and topographical characteristics of the metastases. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34:185-

- 90.
408. 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* 239:818-825.
409. Stättner S, Primavesi F, Yip VS, et al. Evolution of surgical microwave ablation for the treatment of colorectal cancer liver metastasis: review of the literature and a single centre experience. *Surg Today* 2014. [Epub ahead of print].
410. Evrard S, Rivoire M, Arnaud J-, et al. Unresectable colorectal cancer liver metastases treated by intraoperative radiofrequency ablation with or without resection. *Br J Surg*. 2012;99:558-65.
411. Niu R, Yan TD, Zhu JC et al. Recurrence and survival outcomes after hepatic resection with or without cryotherapy for liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(7):2078-87.
412. Xu KC, Niu LZ, He WB, Hu YZ, Zuo JS. Percutaneous cryosurgery for the treatment of hepatic colorectal metastases. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1430-6.
413. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*. 1999;178:592-9.
414. Gravante G, Ong SL, Metcalfe MS, et al. Hepatic microwave ablation: A review of the histological changes following thermal damage. *Liver Int* 2008;28:911-21.
415. Andreano A, Huang Y, Meloni MF, et al. Microwaves create larger ablations than radiofrequency when controlled for power in ex vivo tissue. *Med Phys*. 2010;37:2967-73.
416. Garrean S, Hering J, Saied A, et al. Ultrasound monitoring of a novel microwave ablation (MWA) device in porcine liver: Lessons learned and phenomena observed on ablative effects near major intrahepatic vessels. *J Gastrointest Surg*. 2009;13:334-40.
417. Bhardwaj N, Dormer J, Ahmad F, et al. Microwave ablation of the liver: A description of lesion evolution over time and an investigation of the heat sink effect. *Pathology*. 2011;43:725-31.
418. Groeschl RT, Pilgrim CH, Hanna EM, et al. Microwave ablation for hepatic malignancies: a multiinstitutional analysis. *Ann Surg*. 2014;259:1195-200.
419. Capussotti L et al. Extrahepatic disease. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011.p.139-151.
420. 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;48:1757-65.
421. Jayne DG, Fook S, Loi C et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2002;89:1545-1550.
422. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010;28:63-8.
423. Graziosi L, Marino E, Cavazzoni E, Donini A. Simultaneous surgical treatment for both colorectal liver metastases and peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):366-7.
424. Chua TC, Yan TD, Zhao J, Morris DL. Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(12):1299-1305.
425. Littlechild J, Simons AM, Subar D, Junejo M, Singh S, Curran F. Factors

- predicting the development of metachronous early recurrence of colorectal liver or lung metastases. *Int J Surg.* 2013;11(8):629.
426. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:324-338.
  427. Miller G, Biernacki P, Kemeny NE et al. Outcomes after resection of synchronous or metachronous hepatic and pulmonary colorectal metastases. *J Am Coll Surg.* 2007;205:231-238.
  428. Regnard JF, Grunenwald D, Spaggiari L et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancers. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:214-218.
  429. Headrick JR, Miller DL, Nagorney DM et al. Surgical treatment of hepatic and pulmonary metastases from colon cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001;71:975-979.
  430. Shah SA, Haddad R, Al-Sukhni W et al. Surgical resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2006;202:468-475.
  431. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y et al. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. *J Am Coll Surg.* 2001;193:153-160.
  432. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases. *J Am Coll Surg.* 2003;197:386-391.
  433. Cho JH, Hamaji M, Allen MS, Cassivi SD, Nichols FC, Wigle DA, Shen KR, Deschamps C. The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(4):1231-7.
  434. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2411-21.
  435. Yang YYL, Fleshman J, Strasberg S. Detection and management of extrahepatic colorectal cancer in patients with resectable liver metastases. *J Gastrointest Surg.* 2007;11:929-44.
  436. Ramia JM, Figueras J, de la Plaza R, García-Parreño J. Resection of liver metastases in patients with extrahepatic disease. *Cir Esp.* 2012;90(8):483-9.
  437. Carpizo DR, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the presence of extrahepatic disease. *Lancet Oncol.* 2009;10:801-9.
  438. Gurusamy KS, Imber C, Davidson BR. Management of the hepatic lymph nodes during resection of liver metastases from colorectal cancer: A systematic review. *HPB Surg.* 2008;2008:684150.
  439. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg.* 2011;253: 349-59.
  440. Laurent C, Sa Cunha A, Rullier E, Smith D, Rullier A, Saric J. Impact of microscopic of hepatic lymph node involvement on survival after resection of colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg.* 2004;198:884-91.
  441. Grobmyer SR, Wang L, Gonen M, Fong Y, Klimstra D, D'Angelica M, et al. Perihepatic lymph node assesment in patients undergoing partial hepatectomy for malignancy. *Ann Surg.* 2006;244:260-4.
  442. Pulitano C, Bodingbauer M, Aldrighetti L, De Jong MC, Castillo F, Schulick RD, et al. Liver resection for colorectal metastases in presence of extrahepatic disease: results from an international multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:1380-8.
  443. Adam R, De Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver

- metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol.* 2008;26:3672-80.
444. Bennett JJ, Schmidt CR, Klimstra DS, Grobmyer SR, Ishill NM, D'Angelica M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, Jarnagin WR. Perihepatic lymph node micrometastases impact outcome after partial hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(4):1130-6.
  445. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:430-8.
  446. Carpizo D, Chandrakanth A, Jarnagin W, DeMatteo R, Fong Y, Gonen M, et al. Liver resection for Metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2138-46.
  447. Elias D, Ouellet JF, Bellon N et al. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2003;90:567-574.
  448. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:2138-2146.
  449. Byam J, Reuter NP, Woodall CE et al. Should hepatic metastatic colorectal cancer patients with extrahepatic disease undergo liver resection/ablation? *Ann Surg Oncol.* 2009;6:3064-3069.
  450. De Haas RJ, Rahy Martin AC, Wicherts DA et al. Long-term outcome in patients with adrenal metastases following resection of colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009;96:935-940.
  451. Capussotti L et al. Re-resection: Indications and results. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011.p.159-64.
  452. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, Schmidt CR. Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective. *Ann Surg Oncol.* 2012;19: 2224-9.
  453. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate. *HPB (Oxford).* 2011;13(11):774-82.
  454. Huguet C, Boba S, Nordlinger B et al. Repeat hepatic resection for primary and metastatic carcinoma of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1990;171:398-402.
  455. Fortner JG. Recurrence of colorectal cancer after hepatic resection. *Am J Surg.* 1998;155:378-382.
  456. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E et al. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg.* 2004;240:858-65.
  457. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H. Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg.* 2004;28:482-7.
  458. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A et al. A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases. *Arch Surg.* 2007;142:1144-49.
  459. Brachet D, Lermite E, Rouquette A et al. Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution. *Dis Colon Rectum.* 2009;52:475-83.
  460. De Jong MC, Mayo SC, Paulitano C et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009;12:2141-51.
  461. Kulik U, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Repeat liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg.* 2013;100(7):926-32.

462. Adair RA, Young AL, Cockbain AJ, Malde D, Prasad KR, Lodge JP, Toogood GJ. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99(9):1278-83.
463. Lee H, Choi SH, Cho YB, Yun SH, Kim HC, Heo JS, et al. Repeat hepatic resection in patients with colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2015;21(7):2124-2130.
464. Nordlinger B, Vaillant JC, Guiguet M et al. Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases: 143 cases. *J Clin Oncol*. 1994;12:1491-1496.
465. Fernandez-Trigo V, Shamsa F et al. Repeat liver resection for colorectal metastasis. *Surgery*. 1995;117:296-304.
466. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer. *Int Surg*. 2005;90:189-97.
467. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Surg Today*. 2005;35:282-9.
468. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ et al. Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:729-34.
469. Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y et al. Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognosis factors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:1579-87.
470. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival. *Br J Surg*. 2006;93:457-64.
471. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. Repeated procedures for colorectal liver metastases. *Hepatogastroenterology*. 2007;54:1775-78.
472. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases. *J Surg Oncol*. 2006;93:1-7.
473. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation? *J Surg Oncol*. 2001;76:127-32.
474. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg*. 2003;238:871-83.
475. Saito Y, Omiya H, Kohno K et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;124:1007-1013.
476. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas. *Cir Esp*. 2004;76:292-9.
477. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaus P. Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature. *J Visc Surg*. 2012;149:97-103.
478. Imamura H, Kawasaki S, Moyagawa S et al. Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver. *Surgery*. 2000;127:528-35.
479. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation? *J Surg Oncol*. 2001;76:127-132.
480. Takahashi S, Inoue K, Konishi M et al. Prognostic factors for poor survival after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery*. 2003;133:627-34.
481. Quan D, Gallinger S, Nhan C, Auer RA, Biagi JJ, Fletcher GG, Law CH, Moulton CA, Ruo L, Wei AC, McLeod RS; Surgical Oncology Program at Cancer Care Ontario. The role of liver resection for colorectal cancer metastases in an era

- of multimodality treatment: a systematic review. *Surgery*. 2012;151:860-70.
482. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D et al. Efficacy and cost of risk adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: a prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28:418-423.
483. Rodriguez-Moranta F, Salo J, Arcusa A et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: A prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol*. 2005;24:1-8.
484. Tjandra JJ, Chan MK. Follow-up after curative resection of colorectal cancer: a metaanalysis. *Dis Col Rect*. 2007;50:1783-1799.
485. Jones RP, Jackson R, Dunne DF, Malik HZ, Fenwick SW, Poston GJ, Ghaneh P. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012;99:477-86.
486. Desch CE, Benson III AB, Somerfield MR et al. Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2005;23:8512-8519.
487. Muratore A, Zimmiti G, Ribero D, Mellano A et al. Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it? *Ann Surg Oncol*. 2012;19:1310-5.
488. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45: 228-47.
489. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment. *Eur J Cancer*. 2006; 42: 1031-9.
490. Keats AS. The ASA classification of physical status, a recapitulation. *Anesthesiology*. 1978;49:233-236.
491. Bitmuth H, Adam R, Levi F, Farabos CH, Waechter F et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-522.
492. TNM classification of malignant tumors. En: International Union Against Cancer (UICC) 6th ed. Sobin LH and Wittekind Ch editors. New York: John Wiley & Sons; 2002. Citado por: Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer*. 2002; 94: 2511-6.
493. 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;250:187-196.
494. Council of Biology Editors. Ed. Manual de Estilo. Barcelona: Salvat, 1987. Págs. 43-55.
495. Colton T. Estadística en Medicina. Ed. Salvat. Barcelona, 1999. Págs. 332-335.
496. Lamotte M et al. Estadística Biológica. Principios fundamentales. Ed. Toray-Masson, Barcelona, 1996. Págs. 42-50.
497. 334. Milton JS, Tsokos JO et al. Estadística para Biología y Ciencias de la Salud. Ed. Interamericana. McGraw-Hill, Madrid, 1999. Págs. 264-270.
498. Adam R, Frillin A, Elias D, Lauren C, Ramos E, Capussotti L et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010; 97: 366-76.
499. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
500. Gallivan S, Young A, Utley M. Potential bias in Kaplan-Meier survival analysis applied to rheumatology drug studies. *Rheumatology* 2000; 39:1-2.
501. Ormsby C et al. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Apuntes de



- Bioestadística. Medicina Universitaria 2005; 7(28):179-81.
502. Andujar RL, Orón EM, Herraiz AM, Cano CR, Rodríguez FS, Ibars EP, Burgueño Mde J, Castellanos FO, Pallardo JM. Reflections on 250 interventions for colorectal carcinoma metastases to the liver. *Cir Esp*. 2007 May;81(5):269-75.
503. Cady B, Stone MD et al. The role of surgical resection of liver metastases in colorectal carcinoma. *Semin Oncol*. 1991; 8: 399-06.
504. Palomeque A, Navarro F, Pérez B, Navarro P, González R, Jiménez JA. Metástasis hepáticas de origen no colorrectal ni neuroendocrino. Tratamiento en un hospital de segundo nivel. *Rev Chil Cir*. 2015;67:29-37.
505. Steele G, Bleday R, Mayer R, Lindblad A, Petrelli N, Weaver D. A prospective evaluation of hepatic resection for colorectal carcinoma metastases to the liver: gastrointestinal tumor study group protocol 6584. *Jour Clin Oncol* 1991;9:1105-12.
506. Bengmark S, Hafstrom L et al. The natural history of primary and secondary malignant tumors of the liver. I. The prognosis for patients with hepatic metastases from colonic and rectal carcinoma by laparotomy. *Cancer* 1969;23(1):198-202.
507. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience. *World J Surg* 1998;22(3):268-76.
508. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR et al. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg*. 1997; 173: 467-71.
509. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg*. 1997; 132: 505-11.
510. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 1998; 22: 399-404.
511. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer. A comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984; 199 (5): 502-8.
512. Seifert JK, Böttger TC, Weigel TF, Gönner U, Junginger T. Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000 Jan-Feb;47(31):239-46.
513. Koga H, Moriya Y, Akasu T, Fujita S. The relationship between prognosis and CEA after hepatic resection in patients with colorectal carcinomas. *Eur J Surg Oncol*. 1999 Jun; 25 (3): 292-6.
514. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg*. 1994; 219: 135-43.
515. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis. *Dis Colon Rectum*. 1999 Aug; 42 (8): 1053-6.
516. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, et al. Early Recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factor, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-Based study of 6.025 patients. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1276-1286.
517. Borrego-Estella VM. Resultados. En: Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 177-193.
518. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J,

- Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. 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.
519. Berber E, Tsinberg M, Tellioglu G, Simpfendorfer CH, Siperstein AE. Resection versus laparoscopic radiofrequency thermal ablation of solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg*. 2008 Nov;12(11):1967-72.
520. Ko S, Jo H, Yun S, Park E, Kim S, Seo HI. Comparative analysis of radiofrequency ablation and resection for resectable colorectal liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 14;20(2):525-31.
521. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognosis models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *EJSO*. 2011; 38: 16-24.
522. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W et al. Experience in hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994; 116: 703-11.
523. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*. 1998; 227: 566-71.
524. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 1999; 42: 632-9.
525. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94: 739-43.
526. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011; 253: 1069-79.
527. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2011; 98: 1463-75.
528. Bowers KA, O'Reilly DM, Bond-Smith GE, Huntchins RR. Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases. *Am J Surg*. 2012; 203: 691-7.
529. Fernández FG, Drebin JA, Lienhan DC et al. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDGPET). *Ann Surg*. 2004; 240: 438-447.
530. Kulik U, Framke T, Großhening A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, Lehner F. Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *World J Surg*. 2011; 35: 2063-72.
531. Halazun KJ, Aldoori A, Malick HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Togood GJ et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 34: 55-60.
532. Figueras J, Valls C, Fabregat J, Serrano T, Jaurieta E. Equipamiento, experiencia mínima y estándares en la cirugía hepatobiliopancreática. *Cir Esp*. 2002; 71: 201-6).
533. Ashkanani F, Heys SD, Eremin O. The management of cancer in the elderly. *J R Coll Surg Edinb*. 1999; 44: 2-10.
534. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. Effect of surgical margin

- status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2005 May; 241 (5): 715-22.
535. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg.* 2007 Aug; 246(2): 295-300.
536. Daabiss M. American Society of Anaesthesiologists physical status classification. *Indian J Anaesth.* 2011; 55: 111-5.
537. Reddy K, Barbas AS, Turley RS, Gamblin TC, MS, Geller DA, Marsh JW, Tsung A, Clary BM, Lagoo-Deenadayalan S. Major Liver Resection in Elderly Patients: A Multi-Institutional Analysis. *J Am Coll Surg.* 2011; 212: 787-95.
538. 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; 19: 38-46.
539. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. Role of hepatectomy in treating multiple bilobar colorectal cancer metastases. *Surgery.* 2008 Feb; 143 (2): 259-70.
540. Vidal Jové J, Allende Monclús H, Cervantes Ruipérez A et al. *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Guías de Práctica Clínica en Càncer de Catalunya. OncoGuía de colon y recto.* CatSalut. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona. Noviembre 2003 (OG03/2003); Págs. 1-27.
541. Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T. Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 739-43.
542. Chafai N, Chan CLH, Bokey EL, Dent OF, Sinclair G, Chapuis PH. What factors influence survival in patients with unresected synchronous liver metastases after resection of colorectal cancer?. *Colorectal Dis.* 2005; 7: 176-81.
543. Wanebo H, Chu L, Vezeridis M, Soderberg C. Patient selection for hepatic resection of colorectal metastases. *Arch Surg* 1996; 131: 322-9.
544. Fielding LP, Arsenault PA, Chapuis PH, Dent O, Gathright B et al. Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6 (4): 325-44.
545. Bisset IP, Chau KY, Hill GL. Extrafascial excision of the rectum: surgical anatomy of the fascia propria. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (7): 903-10.
546. Courtier R, Casamitjana M, Macià F et al. Resultados de un estudio de cribado poblacional de neoplasia colorectal. *Cir Esp.* 2009; 85: 152-7.
547. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1977-81.
548. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogellar I, van Ballegoijen M, Hankey BF, Bond JH et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Eng Med.* 2012;366(8):687-696.
549. Ulrich A, Schmidt J, Weitz J et al. Total mesorectal excision: the Heidelberg results after TME. *Recent Results. Cancer Res.* 2005; 165: 112-9.
550. Capussotti L et al. Adjuvant chemotherapy and follow-up. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases.* Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 153-58.
551. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Yamaguchi T, Makuuchi M. Genetic and histological assessment of surgical

- margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg.* 2002 Jul; 137 (7): 833-40.
552. Ruiz P, Alcalde J, Rodriguez-Cuellar E, Landa I, Jaurrieta E. Proyecto nacional para la gestión clínica de procesos asistenciales. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. I. Aspectos generales. *Cir Esp.* 2002; 71:173-189.
553. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsin R et al. Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002; 235: 759-66.
554. Leen E, Angerson WJ, Yarmenitis S, Bongaratz G, Blomley M, Del Maschio A, et al. Multicentre clinical study evaluating the efficacy of SonoVue (BR1), a new ultrasound contrast agent in Doppler investigation of focal hepatic lesions. *Eur J Radiol.* 2002; 41/200-206.
555. Ding H, Wang WP, Huang BJ, Wei RX, He NA, Qi Q, et al. Imaging of focal liver lesions: low-mechanical-index real-time ultrasonography with SonoVue. *J Ultrasound Med.* 2005;24:285-297.
556. Oldenburg A, Albrecht T. Baseline and contrast-enhanced ultrasound of the liver in tumor patients. *Ultraschall Med.* 2008;29:488-498.
557. Yarmenitis SD, Karantanas A, Bakantaki A, Papantoniou Y, Gourtsoyiannis N. Detection of colorectal cancer hepatic metastases with contrast-enhanced ultrasound: comparison with conventional B-mode ultrasound. *Dig Dis.* 2007;25:86-93.
558. Claudon M, Cosgrove D, Albrecht T, Bolondi L, Bosio M, Calliadi F, et al. Guidelines and good clinical practice recommendations for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008. *Ultraschall Med.* 2008;29:28-44.
559. Ripolles T, Puig J. Update on the use of contrast agents in ultrasonography: a review of the clinical guidelines of the European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB). *Radiologia.* 2009;51:362-375.
560. Mekenkamp P, Koopman M, Teerenstra S, van Krieken J, Mol L, Nagtegaal I et al. Clinicopathological features and outcomes in advanced colorectal cancer patient with synchronous vs metachronous metastases. *Br J Cancer.* 2010; 103(2):159-164.
561. Penna C. Prise en charge des patients ayant un cancer du foie. Les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux. *Bull Cancer.* 2003; 90:79-83.
562. Martin RC, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous Versus Staged Resection for Synchronous Colorectal Cancer Liver Metastases. *J Am Coll Surg.* 2009; 208:842-850.
563. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A et al. Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 1431-4.
564. Chua HK, Sondana L, Tsiotos GG et al. Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases. *Dis Colon Rectum.* 2004; 47: 1310-16.
565. Pérez B, Palomeque A, Navarro P, González AR, Navarro F. Metástasis hepáticas de origen colorrectal sincrónicas: ¿intervención simultánea o secuencial?. *Rev Chil Cir.* 2015;67:158-166.
566. Slupski M, Wlodarczyk Z, Jasinski M, Masztalerz M, Tujakowski J. Outcomes of simultaneous and delayed resections of synchronous colorectal liver metastases. *Can J Surg.* 2009; 52:241-244.
567. 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.
568. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, DeMatteo RP,

- Blumgart LH, D'Angelica M. Increased use of parenchymal-sparing surgery for bilateral liver metastases from colorectal cancer is associated with improved mortality without change in oncologic outcome: trends in treatment over time in 440 patients. *Ann Surg*. 2008; 247: 109-17.
569. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz Ş, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014 May 28;20(20):6113-22.
570. Raut CP, Izzo F, Marra P, Ellis LM, Vauthey JN, Cremona F, Vallone P, Mastro A, Fornage BD, Curley SA. Significant long-term survival after radiofrequency ablation of unresectable hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 616-628.
571. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, Bilchik AJ. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. *Arch Surg* 2006; 141: 581-587
572. DeOliveira ML, Pawlik TM, Gleisner AL, Assumpcao L, Lopes Filho GJ, Choti MA. Echogenic appearance of colorectal liver metastases on intraoperative ultrasonography is associated with survival after hepatic resection. *J Gastrointest Surg*. 2007 Aug; 11 (8): 970-6.
573. Amersi FF, McElrath-Garza A, Ahmad A, Zogakis T, Allegra DP, Krasne R, Bilchik AJ. Long-term survival after radiofrequency ablation of complex unresectable liver tumors. *Arch Surg* 2006; 141: 581-587.
574. Gleisner AL, Choti MA, Assumpcao L, Nathan H, Schulick RD, Pawlik TM. Colorectal liver metastases: recurrence and survival following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resectionradiofrequency ablation. *Arch Surg*. 2008; 143: 1204-12.
575. 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: 240-8.
576. Brouquet A, Andreou A, Vauthey JN. The management of solitary colorectal liver metastases. *Surgeon*. 2011; 9: 265-72.
577. Stoltz A, Gagnière J, Dupré A, Rivoire M. Radiofrequency ablation for colorectal liver metastases. *J Visc Surg*. 2014 Apr;151 Suppl 1:S33-44.
578. Agcaoglu O, Aliyev S, Karabulut K, El-Gazzaz G, Aucejo F, Pelley R, Siperstein AE, Berber E. Complementary use of resection and radiofrequency ablation for the treatment of colorectal liver metastases: an analysis of 395 patients. *World J Surg*. 2013 Jun;37(6):1333-9.
579. Okano K, Maeba T, Ishimura K, Karasawa Y, Goda F, Wakabayashi H, Usuki H, Maeta H. Hepatic resection for metastatic tumors from gastric cancer. *Ann Surg*. 2002 Jan; 235(1): 86-91.
580. Shirabe K, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Shimada M, Yanaga K et al. Analysis of prognostic risk factors in hepatic resection for metastatic colorectal carcinoma with special reference to the surgical margin. *Br J Surg*. 1997; 84: 1077-80.
581. Launois B, Jamieson GG et al. The importance of Glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 7-10.
582. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, Sugawara Y, Makuuchi M, Nakajima J, Kokudo N. Cohort study of the survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2010; 251: 902-9.
583. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JWC, Maddem GJ, Wilson TG, Padbury RTA. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB*. 2009; 11: 499-504.

584. Welsh FKS, Tekkis PP, O'Rourke T, John TG, Rees M. Quantification of risk of a positive (R1) resection margin following hepatic resection for metastatic colorectal cancer: An aid to clinical decision-making. *Ann Surg Oncol*. 2008; 17: 3-13.
585. Tullo A, D'Erchia AM, Honda K, Mity RR, Kelly MD, Habib NA, Saccone C, Sbisà E. Characterization of p53 mutations in colorectal liver metastases and correlation with clinical parameters. *Clin Cancer Res*. 1999 Nov; 5 (11): 3523-8.
586. Gervaz P, Blanchard A, Pampallona S, Mach JP, Fontollet C, Gillet M. Prognostic value of postoperative carcinoembryonic antigen concentration and extent of invasion of resection margins after hepatic resection for colorectal metastases. *Eur J Surg*. 2000 Jul; 166 (7): 557-61.
587. Denecke T, Steffen I, Hildebrandt B, Ruhl R, Streitparth F, Lehmkühl L, Langrehr J, Ricke J, Amthauer H, Hänninen EL. Assessment of local control after laser induced thermotherapy of liver metastases from colorectal cancer: contribution of FDG-PET in patients with clinical suspicion of progressive disease. *Acta Radiol*. 2007 Oct; 48 (8): 821-30.
588. Riedl CC, Akhurst T, Larson S, Stanziale SF, Tuorto S, Bhargava A, Hricak H, Klimstra D, Fong Y. 18F-FDG PET scanning correlates with tissue markers of poor prognosis and predicts mortality for patients after liver resection for colorectal metastases. *J Nucl Med*. 2007 May; 48 (5): 771-5.
589. Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables. *J Am Coll Surg*. 2008; 206: 857-68.
590. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ouellet JF, Boige V, Ducreux M. Results of R0 resection for colorectal liver metastases associated with extrahepatic disease. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11: 274-80.
591. Elias D, Liberale G, Vernerey D, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Malka D, Pignon JP, Lasser P. 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: 900-9.
592. Mutsaerts EL, Van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, Van Coevorden F. Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10 year single-institute experience. *J Gastrointest Surg*. 2005 Feb; 9 (2): 178-86.

## **ABREVIATURAS**





<b>5-FU</b>	5 fluoruracilo
<b>AIT</b>	Accidente isquémico transitorio
<b>ALPPS</b>	Liver Partition with portal vein ligation staged hepatectomy
<b>ALT</b>	alanina aminotransferasa
<b>AP</b>	Anatomía patológica
<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologist
<b>AST</b>	aspartato transaminasa
<b>CA 19.9</b>	Antígeno carbohidrato 19.9
<b>CCR</b>	Cáncer colorrectal
<b>CEA</b>	Antígeno Carcinoembrionario
<b>CEUS</b>	Ecografía de abdomen con contraste intravenoso.
<b>CP</b>	Carcinomatosis peritoneal
<b>CR</b>	Cáncer recto
<b>DCC</b>	Deleted in colorectal carcinoma
<b>DS</b>	Desviación estándar
<b>EME</b>	Enfermedad metastásica extrahepática
<b>EVP</b>	Embolización vena porta
<b>FDG-PET</b>	Tomografía por emisión de positrones-Fluorodesoxiglucosa
<b>FISH</b>	Fluorescent In Situ Hybridization
<b>FOD</b>	Fiebre origen desconocido
<b>GGT</b>	gamma glutamil transpeptidasa
<b>GI</b>	Grado I
<b>GII</b>	Grado II
<b>GIII</b>	Grado III
<b>GIV</b>	Grado IV
<b>GOT</b>	transaminasa glutámico-oxalacética
<b>GPT</b>	transaminasa glutámico-pirúvica

<b>HBP</b>	Hepatobiliopancreático
<b>HT</b>	Hazard ratio
<b>hTERT</b>	Telomerasa transcriptasa inversa humana
<b>IMS</b>	Inestabilidad de microsatélites
<b>IOUS</b>	Ecografía intraoperatoria
<b>iv</b>	Intravenoso
<b>LIR</b>	Lesión isquemia-reperfusión
<b>Ln</b>	Logaritmo neperiano
<b>LV</b>	Leucovorina
<b>Máx</b>	Máximo
<b>Me</b>	Mediana
<b>MELD</b>	Model for end-stage liver disease
<b>MH</b>	Metástasis hepáticas
<b>MHCCR</b>	Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal
<b>MHCCRS</b>	Metástasis cáncer colorrectal sincrónica
<b>Mín</b>	Mínimo
<b>MPCCR</b>	Metástasis pulmonar cáncer colorrectal
<b>MRC</b>	Margen radial circunferencial
<b>MS</b>	Metástasis suprarrenales
<b>n</b>	Número de casos
<b>NLR</b>	nódulo linfático regional
<b>PAI</b>	Proceso asistencial integrado
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PI</b>	Preacondicionamiento isquémico
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QTIH</b>	Quimioterapia intraarterial hepática
<b>R0</b>	Resección 0
<b>R1</b>	Resección 1

<b>R2</b>	Resección 2
<b>RDQ</b>	Registro demanda quirúrgica
<b>RECIST</b>	Response evaluation criteria in solid tumors
<b>RER</b>	Tumores con errores en replicación
<b>RER+</b>	Tumores con errores de replicación
<b>RF</b>	Radiofrecuencia
<b>RNM</b>	Resonancia nuclear magnética
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>RVI</b>	Retención del verde de indocianina
<b>SG</b>	Supervivencia global o actuarial
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de enfermedad
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>TACE</b>	Transarterial chemoembolization
<b>TC</b>	Tomografía computarizada
<b>TCMC</b>	Tomografía computarizada multicorte
<b>TDVI</b>	Desaparición plasmática del verde de indocianina
<b>TIPS</b>	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
<b>Tto</b>	Tratamiento
<b>UNOS</b>	United network of organ sharing
<b>VGFR</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VHR</b>	Volumen hepático residual
<b>X</b>	Media

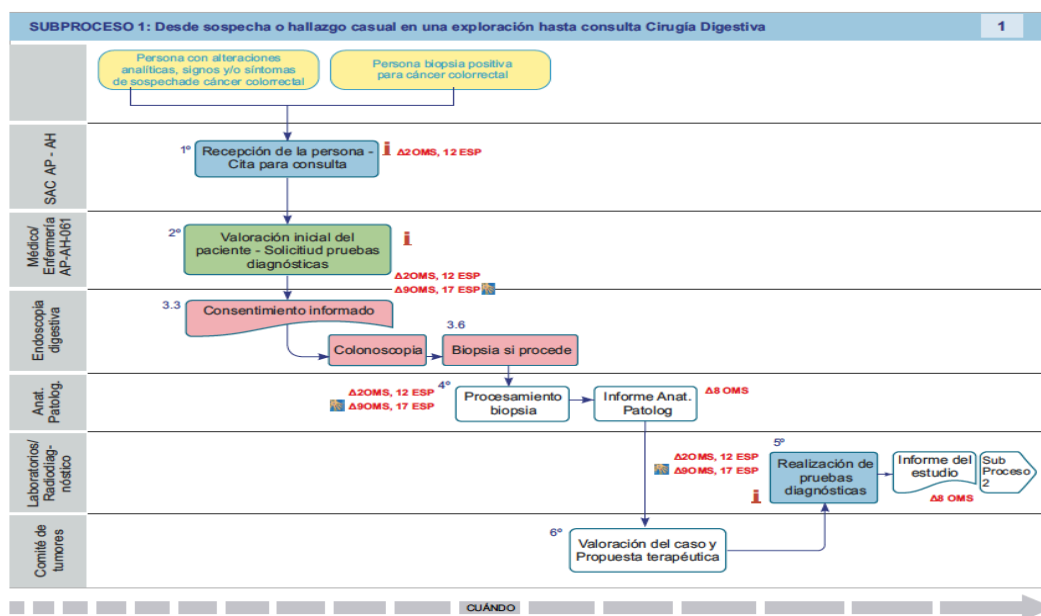


## **ANEXOS**



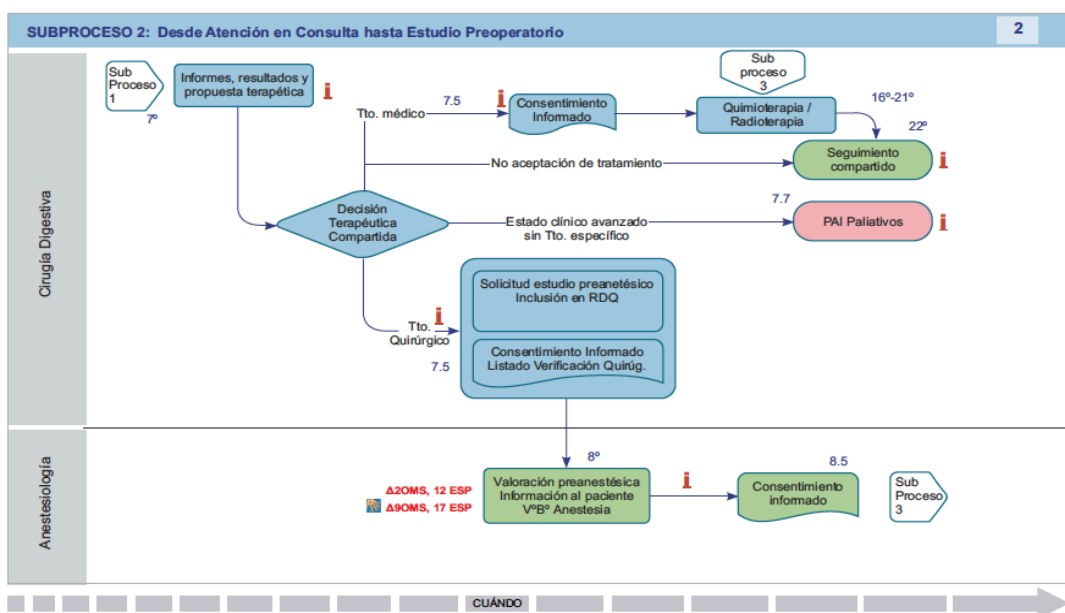
## ANEXO I. ALGORITMOS.

### ALGORITMO 1. MANEJO DEL PACIENTE CON SOSPECHA DE CCR.



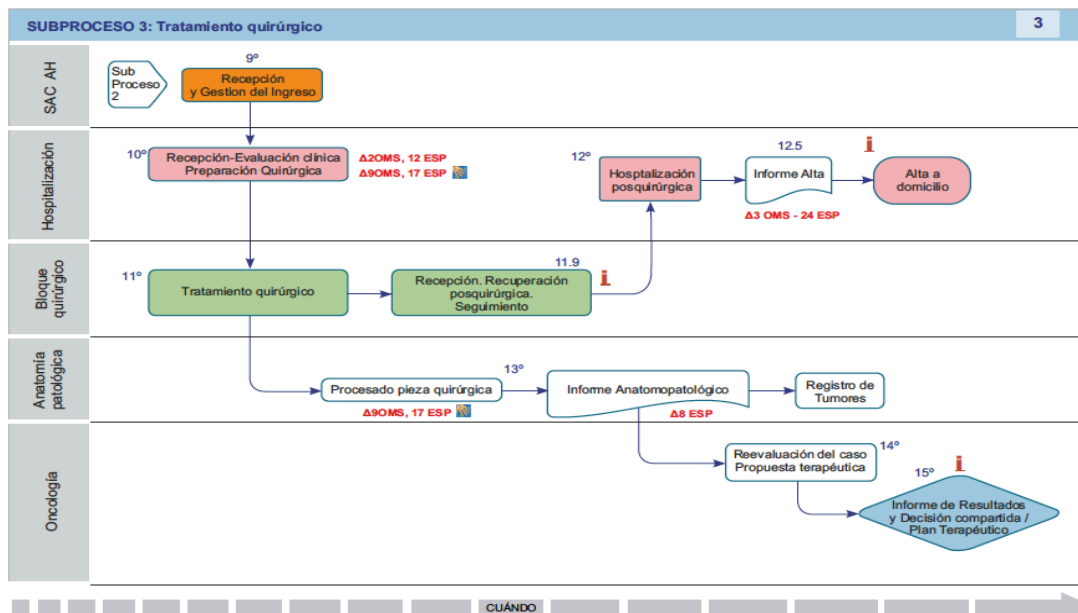
Fuente: Proceso asistencial integrado Cáncer colorrectal. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Edición 2011.

### ALGORITMO 2. MANEJO DEL PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE CCR.



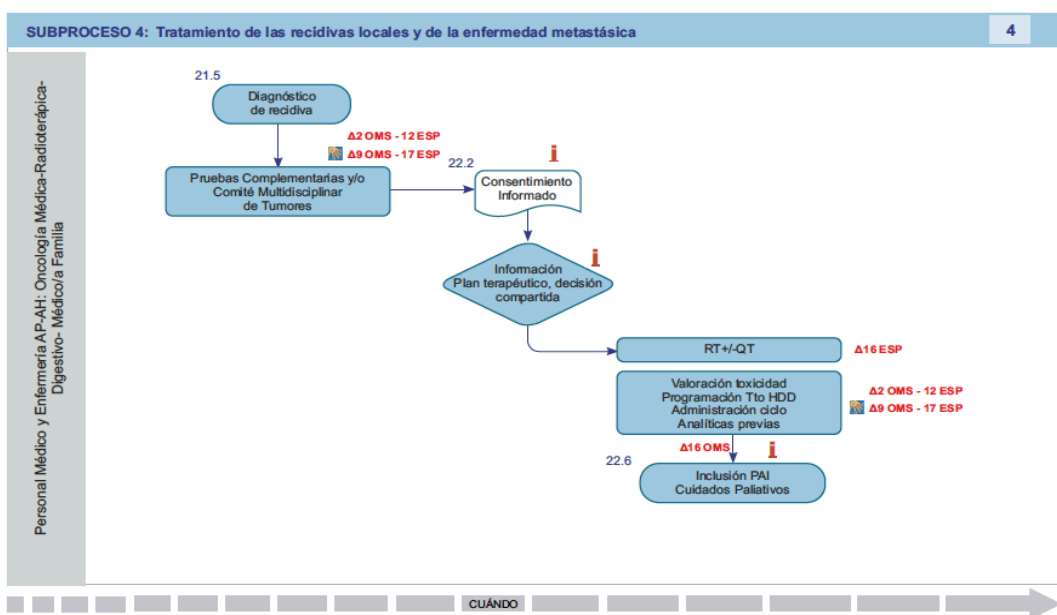
Fuente: Proceso asistencial integrado Cáncer colorrectal. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Edición 2011.

### ALGORITMO 3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL PACIENTE CON CCR.



Fuente: Proceso asistencial integrado Cáncer colorrectal. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Edición 2011.

### ALGORITMO 4. TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA LOCAL DE CCR Y DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA.



Fuente: Proceso asistencial integrado Cáncer colorrectal. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Edición 2011.



## ANEXO II. TABLAS.

**TABLA II-1. CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS.**

GRADOS	DEFINICIÓN
<b>Grado I</b>	Cambios en el seguimiento postoperatorio normal sin la necesidad de tratamientos farmacológicos, quirúrgicos, endoscópicos e intervencionismo radiológico. Este grado incluye también las infecciones de heridas abiertas durante el postoperatorio.
<b>Grado II</b>	Necesidad de tratamiento farmacológico con medicamentos semejantes a los empleados para las complicaciones grado I.
<b>Grado III</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado IIIa</li> <li>• Grado IIIb</li> </ul>	Requieren actuaciones quirúrgicas, endoscópicas y/o radiológicas. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervención sin anestesia general.</li> <li>• Intervención con anestesia general.</li> </ul>
<b>Grado IV</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grado IVa</li> <li>• Grado IVb</li> </ul>	Complicaciones con riesgo vital (incluyen complicaciones del SNC, como hemorragia/isquemia cerebral y hemorragia subaracnoidea, excluyendo AIT <sub>s</sub> ). <ul style="list-style-type: none"> <li>• Disfunción de órganos únicos (incluye diálisis).</li> <li>• Disfunción multiorgánica.</li> </ul>
<b>Grado V</b>	Fallecimiento del paciente.

**Subfijo “d”**

Si el paciente sufre una complicación durante la recuperación (ver tabla II-2), el sufijo “d” (disability/incapacidad), se añade al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de un seguimiento exhaustivo para la evaluación de la complicación.

Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-196.

**TABLA II-2. EJEMPLOS CLÍNICOS DE LOS GRADOS DE COMPLICACIÓN.**

GRADOS	SISTEMA	EJEMPLOS
<b>Grado I</b>	Cardíaco Respiratorio Neurológico Gastrointestinal Renal Otro	Fibrilación auricular revertida Atelectasias que requieren fisioterapia AIT que no requiere tratamiento Diarrea no infecciosa, íleo postoperatorio Aumento transitorio de creatinina sérica Fiebre postoperatoria (incluida FOD), infección herida quirúrgica
<b>Grado II</b>	Cardíaco Respiratorio Neurológico Gastrointestinal Renal Otro	Taquicardia que precisa $\beta$ -bloqueantes Neumonía tratada con antibióticos AIT que requiere anticoagulantes Diarrea infecciosa tratada con antibióticos Infección urinaria tratada con antibióticos Tratamiento antibiótico por cambios en el esputo
<b>Grado IIIa</b>	Cardíaco Neurológico Gastrointestinal Renal Otro	Bradicardia que requiere la implantación de marcapasos con anestesia local Ver Grado IV Biloma y/o absceso intraabdominal que precisa drenaje percutáneo Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con stent Cierre dehiscencias heridas no infectadas en quirófano con anestesia local
<b>Grado IIIb</b>	Cardíaco Respiratorio Neurológico Gastrointestinal Renal Otro	Taponamiento cardíaco tras cirugía torácica que precisa drenaje Fístulas broncopleurales tras cirugía torácica que precisan cierre Ver Grado IV Fuga de anastomosis que precisa reintervención Estenosis de uréter tras trasplante renal tratado con cirugía Herida infectada que produce eventración de intestino
<b>Grado IVa</b>	Cardíaco Respiratorio Neurológico Gastrointestinal Renal	Fallo cardíaco que lleva a un síndrome de hipotensión ortostática Fallo pulmonar que requiere intubación Accidente isquémico/hemorragia cerebral Pancreatitis grave Insuficiencia renal en diálisis
<b>Grado IVb</b>	Cardíaco Respiratorio Gastrointestinal Neurológico Renal	Algo de IV <sub>a</sub> pero en combinación con fallo renal Algo de IV <sub>a</sub> pero en combinación con fallo renal Algo de IV <sub>a</sub> pero en combinación con inestabilidad hemodinámica Accidente isquémico/hemorragia cerebral con fallo respiratorio Algo de IV <sub>a</sub> pero en combinación con inestabilidad hemodinámica
<b>Subfijo "d"</b>	Cardíaco Respiratorio Neurológico Gastrointestinal Renal Otro	Insuficiencia cardíaca tras infarto de miocardio (IV <sub>a-d</sub> ) Disnea tras neumectomía por sangrado tras colocación de tubo de tórax Accidente con hemisíndrome sensitivomotor (IV <sub>a-d</sub> ) Incontinencia fecal residual tras absceso drenado quirúrgicamente (III <sub>b-d</sub> ) Insuficiencia renal residual tras sepsis con fallo multiorgánico (IV <sub>b-d</sub> ) Disfonía tras cirugía de tiroides

Fuente: Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibañes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187-196.

**TABLA II-3. ESTÁNDARES DE CALIDAD EN CIRUGÍA HEPÁTICA.**

	Mortalidad postoperatoria (%)	Morbilidad postoperatoria (%)	Supervivencia a 5 años (%)
<b>Cirugía MH</b>	<b>&lt;5</b>	<b>&lt;30</b>	<b>&gt;30</b>
Cirugía Hepatocarcinoma	<5	<50	>50
Cirugía Colangiocarcinoma	<10	<75	>20
Cirugía tumores benignos	0	<15	No procede

Fuente: Figueras et al. <sup>532</sup>

## ANEXO III. DOCUMENTO 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.


Nº72

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

