

UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado: Investigación en Cirugía

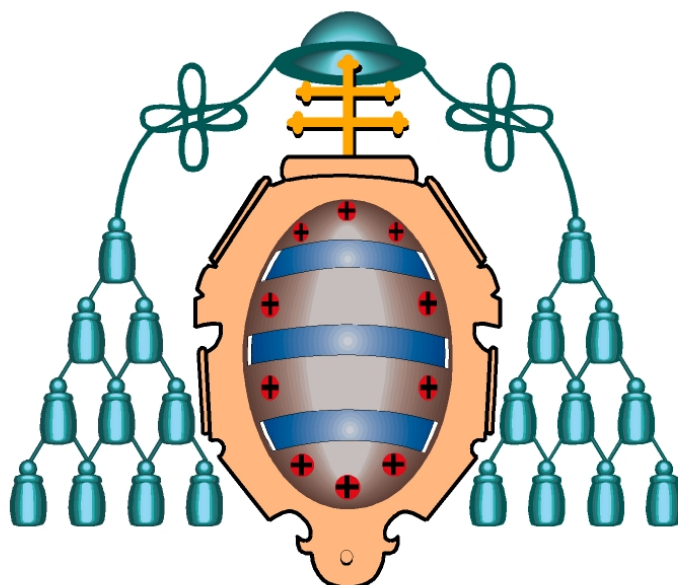
Departamento de Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas

**RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA TRAS RESECCIÓN DE METÁSTASIS
HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL**

Patricia Ylenia Díaz Solís

TESIS DOCTORAL

2015



UNIVERSIDAD DE OVIEDO

Programa de doctorado: Investigación en Cirugía

Departamento de Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas

**RECIDIVA Y SUPERVIVENCIA TRAS RESECCIÓN DE METÁSTASIS
HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL**

Patricia Ylenia Díaz Solís

TESIS DOCTORAL

2015



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis

2.- Autor

RESUMEN (en español)

INTRODUCCIÓN: la cirugía es el mejor tratamiento para los pacientes con cáncer colorrectal. Este estudio analiza los factores implicados en la recurrencia y en la supervivencia tras resección hepática de metástasis de cáncer de colon en el HUCA.

MATERIAL Y MÉTODO: Se analizaron retrospectivamente 103 pacientes intervenidos de forma consecutiva entre los años 2003 a 2008.

RESULTADOS: La tasa de supervivencia a 1, 3 y 5 años fue del 90,5%, 49%, 32,9% y 19,3% respectivamente. El periodo libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años fue del 60,9%, 24,1% y 21,6%. El estudio multivariante mostró como factores independientes para la supervivencia un nivel de CEA > 200ng/dL y un estadio N2 del primario. Un estadio N2 del primario ($p=0,02$) y la quimioterapia neoadyuvante se comportaron como factores independientes para la aparición de recidiva. Y una resección R1 ($p=0,006$) y la quimioterapia neoadyuvante ($p=0,04$) para la aparición de recidiva hepática.

CONCLUSIONES: Factores histológicos del tumor primario y un nivel de CEA elevado son los factores más importantes para la supervivencia y recidiva. Una resección R1 de las metástasis es el factor más determinante para la aparición de recidiva local.

BACKGROUND: Surgery is the best treatment option for patients with colorectal liver metastases. This study analyzes factors associated with recurrence and survival after hepatic resection of colorectal liver metastases in HUCA.

PATIENTS AND METHODS: 103 consecutive patients undergoing hepatic resection for metastatic colorectal cancer between 2003 and 2008 were analyzed retrospectively.

RESULTS: Survival rates at 1,3,5 and 10 years were 90,5%, 49%, 32,9% and 19,3%. Recurrence-free survival at 1, 3 and 5 years were 60,9%, 24,1% and 21,6%. The multivariate analysis showed a > 200ng/dL CEA level ($p=0,01$), and a N2 status of the primary ($p=0,04$) as independent risk factors for survival. N2 status of the primary ($p=0,02$), neoadjuvant therapy ($p=0,04$) were independent risk factors for recurrence and R1 resection ($p=0,006$) and neoadjuvant therapy ($p=0,04$) for hepatic recurrence.

CONCLUSION: Histological factors of the colorectal cancer and a high CEA level are the more important survival and recurrencial factors as well the R1 resection of the metastases is the most determinant factor for local recurrence.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE _____ Cirugía y especialidades Médico-Quirúrgicas
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN Investigación en cirugía

Hija ¿porqué lloras?

- En el cole me dijeron que no puedo ser científica porque soy una chica.

-Si dejas que alguien te diga lo que no puedes ser, tienes razones para llorar porque eres tonta.

(hay cosas que nunca se dedicarán bastante a los padres)

....de modo que nunca ocupará el lugar reservado a esas almas frías y tímidas que no conocen ni victoria ni fracaso...

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS	5
I.- INTRODUCCIÓN	8
II.- ESTADO ACTUAL	11
II.1.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CRRECTAL COLORRECTAL	12
II.1.1.- EPIDEMIOLOGÍA	12
II.1.2.- ETIOPATOGENIA DE LAS METÁSTASIS HEPATICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	12
II.1.3.- ESTADIAJE DE METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLO	15
II.1.4.- SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL	17
II.2.- CRITERIOS DE RESECABILIDAD HEPÁTICA	20
II.2.1.- TAMAÑO	21
II.2.2.- NÚMERO	21
II.2.3.- MARGEN DE RESECCIÓN	21
II.2.4.- AFECTACIÓN BILOBAR Y SINCRONICIDAD	22
II.2.5.- ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA	22
II.3.- QUIMIOTERAPIA Y METÁSTASIS HEPÁTICAS	25
II.3.1.- TRATAMIENTO SISTÉMICO	26
<i>II.3.1.1.- Hepatotoxicidad asociada a quimioterapia</i>	<i>27</i>
II.3.1.1.1.-Esteatosis	27
II.3.1.1.2.-Esteatohepatitis e Irinotecán	27
II.3.1.1.3.-Oxaliplatino y obstrucción sinusoidal	28
II.3.1.1.4.- Terapias diana y daño hepático	29
<i>II.3.1.2.- Quimioterapia neoadyuvante</i>	<i>30</i>
<i>II.3.1.3.- Quimioterapia de conversión</i>	<i>33</i>
<i>II.3.1.4.- Seguimiento radiológico durante quimioterapia</i>	<i>34</i>
<i>II.3.1.5.- Metástasis evanescentes</i>	<i>38</i>
<i>II.3.1.6.- Quimioterapia adyuvante</i>	<i>40</i>
II.3.2.- TERAPIAS ONCOLÓGICAS LOCORREGIONALES	41
<i>II.3.2.1.- Quimioterapia Intraarterial Hepática</i>	<i>41</i>
<i>II.3.2.2.- TACE (TansArterial Chemo Embolizacion)</i>	<i>43</i>
II.4.- CIRUGÍA Y METÁSTASIS HEPÁTICAS	45
II.4.1. ANATOMÍA DEL HÍGADO	46
II.4.2.- TÉCNICA QUIRÚRGICA	47
<i>II.4.2.1.- Resecciones anatómicas</i>	<i>48</i>
<i>II.4.2.2.- Técnicas de oclusión y control vascular</i>	<i>53</i>

II.4.2.2.1.- Preacondicionamiento isquémico inicial	53
II.4.2.2.2.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)	54
II.4.2.2.3.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar	54
II.4.2.2.4.- Abordaje suprahiliar o extraglissonian	55
II.4.2.2.5.- Control y sección vascular aferente-eferente	55
II.4.2.2.6.- Otros métodos de control vascular selectivo	56
II.4.2.2.7.- Exclusión vascular total (EVT)	56
II.4.2.2.8.- Exclusión vascular total con refrigeración/ Cirugía hepática extrema	57
II.4.2.2.9.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava	58
<i>II.4.2.3.- Transección hepática y evolución tecnológica</i>	58
<i>II.4.2.4.- Evolución en las estrategias quirúrgicas</i>	59
II.4.2.4.1- Embolización portal	59
II.4.2.4.2.- Cirugía en dos tiempos	61
II.4.2.4.3.- Associating Liver Partition and Portal ligation for Staged hepatectomy (ALPPS)	64
<i>II.4.2.5.- Técnicas de imagen en la planificación quirúrgica</i>	66
II.4.2.5.1.-Volumetría	66
II.4.2.5.2.- Ecografía introperatoria / ECOI	67
II.4.2.5.2.- Contrast Enhanced Intraoperative Ultrasound (CE-IOUS)	68
<i>II.4.2.6.- Laparoscopia y metástasis hepáticas</i>	69
II.4.2.6.1.- Resección sincrónica de lesiones hepáticas y primario colon por laparoscopia	70
II.5.- TÉCNICAS DE ABLACIÓN LOCAL	71
II.5.1.- RADIOFRECUENCIA	71
II.5.2.- CRIOTERAPIA	73
II.5.3.- OTRAS TERAPIAS DE ABLACIÓN LOCAL	73
II.5.3.1.- Ablación por microondas	73
II.5.3.2.- Radioterapia	74
II.6.- ESCENARIOS CLÍNICOS	75
II.6.1.- LESIONES METACRÓNICA	75
II.6.2.- LESIONES SINCRÓNICAS	76
II.6.2.1- Cirugía secuencial clásica	78
II.6.2.2.- Cirugía simultánea	79
II.6.2.3.- Cirugía secuencial inversa	81
II.7.- FACTORES DE RECIDIVA Y ESCALAS PREDICTIVAS	82
II.7.1.- FACTORES RELACIONADOS CON LOS PACIENTES	82
II.7.1.1.- Edad	82

II.7.2.- FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR PRIMARIO	82
II.7.2.1.- <i>Localización</i>	82
II.7.2.2.- <i>Estadíaje ganglionar</i>	82
II.7.3.- FACTORES PRESENTES AL DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES HEPÁTICAS	83
II.7.3.1.- <i>Intervalo de aparición de las metástasis</i>	83
II.7.3.2.- <i>CEA al diagnóstico</i>	83
II.7.3.3.- <i>Tamaño</i>	83
II.7.3.4.- <i>Distribución</i>	83
II.7.4.- PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA	84
II.7.5.- FACTORES RELACIONADOS CON LA INTERVENCIÓN	84
II.7.5.1.- <i>Volumen transfusional</i>	84
II.7.5.2.- <i>Margen de resección</i>	84
II.7.6.- ESCALAS PRONÓSTICAS	85
III.- OBJETIVOS	87
IV.- HIPÓTESIS	89
V.- MATERIAL Y MÉTODO	91
V.1.- MATERIAL	92
V.1.1.- POBLACIÓN A ESTUDIO	92
V.1.2.- ÁMBITO GEOGRÁFICO	92
V.1.3.- DURACIÓN DEL ESTUDIO	92
V.2.- MÉTODO	93
V.2.1.- RECOGIDA Y CODIFICACIÓN DE DATOS	93
V.2.2.- ESTUDIO ESTADÍSTICO	98
VI.- RESULTADOS	99
VI.1.- RESULTADOS CLÍNICOS	100
VI.1.1.- PACIENTES	100
VI.1.2.- TUMOR PRIMARIO	100
VI.1.3.- DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS	103
VI.1.4.- CIRUGÍA	105
VI.1.5.- PIEZA QUIRÚRGICA	107
VI.1.6.- POSTOPERATORIO	108
VI.1.7.- SEGUIMIENTO	111
VI.2.- RESULTADOS ESTADÍSTICOS	114
VI.2.1.- MORBILIDAD POSTOPERATORIA	114
VI.2.1.1.- <i>Análisis bivariante</i>	114
VI.2.1.2.- <i>Análisis multivariante</i>	117
VI.2.1.3.- <i>Análisis de las complicaciones graves y mortalidad</i>	118
VI.2.2.- RECIDIVA GLOBAL	119
VI.2.2.1.- <i>Análisis bivariante</i>	120
VI.2.2.2.- <i>Análisis multivariante</i>	125
VI.2.3.- RECIDIVA HEPÁTICA	126
VI.2.3.1.- <i>Análisis bivariante</i>	126
VI.2.3.2.- <i>Análisis multivariante</i>	133

VI.2.4.- SUPERVIVENCIA	134
<i>VI.2.4.1.- Análisis bivariante</i>	135
<i>VI.2.4.2.- Análisis multivariante</i>	144
VII.- DISCUSIÓN	145
VII.1.-SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO	148
VII.2.-SOBRE LOS DATOS GLOBALES DE LA SERIE	151
VII.2.1.- SOBRE LA MORBIMORTALIDAD	152
VII.2.2.- SOBRE LA ESTANCIA POSTOPERATORIA	157
VII.3.-SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS	159
VII.3.1.- FACTORES RELACIONADOS CON LOS PACIENTES	160
<i>VII.3.1.1.- Edad</i>	160
<i>VII.3.1.2.- Comorbilidad</i>	161
<i>VII.3.1.3.- Sexo</i>	162
VII.3.2.-DATOS DEL TUMOR PRIMARIO	162
<i>VII.3.2.1.- Localización del primario</i>	162
<i>VII.3.2.2.- Estadíaje ganglionar</i>	163
<i>VII.3.2.3.- Estadio TNM</i>	166
VII.3.3.-DATOS AL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS	169
<i>VII.3.3.1.- Momento de diagnóstico</i>	169
<i>VII.3.3.2.- Nivel de CEA al diagnóstico</i>	169
<i>VII.3.3.3.- Tratamiento neoadyuvante</i>	172
<i>VII.3.3.4.- Número de lesiones</i>	175
<i>VII.3.3.5.- Tamaño</i>	176
<i>VII.3.3.6.- Bilobaridad y sincronidad</i>	177
VII.3.4.- RESECCIÓN HEPÁTICA	179
<i>VII.3.4.1.-Margen de resección</i>	181
<i>VII.3.4.2.- Recidiva tras hepatectomía</i>	183
VIII.- CONCLUSIONES	186
IX.-BIBLIOGRAFÍA	188

ABREVIATURAS

5-FU	5-Fluorouracilo, Capecitabina
>/≥/</≤	Mayor/Mayor o igual/Menor/Menor o igual
AJCC	American Joint Comitee on Cancer
ASA	American Society of Anesthesiologist
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CC	Cáncer de colon
CCHH	Concentrados de hematíes
CCR	Cáncer colorrectal
CEA	Antígeno carcinoembrionario
CE-IOUS	Intraoperative Contrast Enhanced Ultrasound
CEUS	Contrast Enhanced Ultrasound
CPT-11	Irinotecán
CR	Cáncer de recto
ECOI	Ecografía intraoperatoria
EEH	Enfermedad extrahepática
EGFR	Anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial
EpCAM	Ephitelial cell adhesión molecule
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDG-PET	Tomografía por emisión de positrones con 2-18-fluoro-2-desoxiglucosa
FMO	Fallo multiorgánico
IGT	Indicyanine Green Test
IH	Insuficiencia Hepática
HGF	Factor de crecimiento hepático
HPB	Hepatobiliopancreática
HR	Hazard ratio
HTA	Hipertensión arterial
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
IC	Intevalo de confianza
IHPBA	International Hepatopancreaticbiliary Asociation
IHQ	Infección de herida quirúrgica
IR	Insuficiencia respiratoria
ILE	Intervalo Libre de enfermedad
ISGLS	International Study Group of Liver Surgery
KHz	KiloHerzios
Ki-67/MIB-1	Índice de proliferación Ki-67/ MIB-1
LHD	Lóbulo hepático derecho
LHI	Lóbulo hepático izquierdo
LOE	Lesión ocupante de espacio
MH	Metástasis hepáticas
MHCCR	Metástasis hepáticas de cáncer colorrectal
MHz	MegaHercios
MLH/MSH/MSI	Inestabilidad de microsátélites
NHC	Número de historia clínica
NS	No Significativo
NK	Células NK/ Natural Killers
OR	Odds ratio
OS/SG	Overall Survival / Supervivencia global
p	<i>P</i> valor (Log Rank Test)

PCNA	Antígeno nuclear de la célula de proliferación
PET	Tomografía por emisión de positrones
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computerizada
PVC	Presión venosa central
PVE/PVL	Portal Vein Embilization/ Portal vein ligation
QIH-HAI	Quimioterapia intraarterial hepática
QT	Quimioterapia
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RF	Radiofrecuencia
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
RT	Radioterapia
SBRT	Sterotactic Body Radiotherapy
SIRT	Selective Internal RadioTherapy
SOS	Síndrome de obstrucción sinusoidal
TAC	Tomografía axial computerizada
TACE	TransArterial ChemoEmbolization
TARE	TransArterial Radio Therapy
TC	Tomografía computerizada (helicoidal bi-trifásica)
TMA	Tecnología MicroArray de Tejidos (<i>Tissue-MicroArrays</i>)
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
TNM	Tamaño tumoral(<i>Tumor</i>), ganglios(<i>Nodes</i>), metástasis (<i>Metastases</i>)
TSH	Two Staged Surgery / Cirugía en dos tiempos
US	Ultrasound
VCI	Vena cava inferior
VGFR	Anticuerpos contra receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VHS	Venas SupraHepáticas

I.-INTRODUCCIÓN

El hígado es, en general, la primera estación de la enfermedad metastásica desde tumores colorrectales y puede ser el único lugar de diseminación en un 30 a 40% de los pacientes en estadio avanzado de una neoplasia colorrectal.

En las pasadas dos décadas hemos asistido al replanteamiento radical del tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica de cáncer colorrectal, como reflejo de la integración de terapias sistémicas cada vez más efectivas con el desarrollo y optimización de las técnicas quirúrgicas, que permiten abordar la resección hepática con un amplio margen de seguridad para el paciente. De este modo, el viejo paradigma que consideraba al paciente con carcinoma colorrectal y metástasis fuera de posibilidad curativa, ha dejado paso al actual en el que se ha puesto en evidencia la existencia de tres subgrupos de pacientes con enfermedad hepática; En primer lugar, aquellos con enfermedad resecables que mantienen opciones de curación y en todo caso una mejora objetiva de la supervivencia a medio y largo plazo, por otro lado, aquellos pacientes sin opción a resección quirúrgica, en los que la quimioterapia puede ofrecer sólo paliación y supervivencias mucho más escasas. En los últimos tiempos con la mejora en los tratamientos quimioterápicos y con el objetivo de robar pacientes al segundo grupo para trasladarlos al primero, aparece el grupo de los potencialmente resecables, aquellos que se espera que tras una respuesta positiva a un plan multidroga sea factible alcanzar una resección completa de la enfermedad hepática.

A este cambio de escenario y a la mejoría de los resultados también ha contribuido de modo notable el desarrollo y general disponibilidad de sofisticadas tecnologías de imagen, que permiten la detección y evaluación correcta y precoz de la enfermedad tanto en su localización primaria como secundaria.

La supervivencia a cinco años después de la resección de la enfermedad metastásica se ha incrementado de un 20% en las antiguas series a un 50% en alguna de las más recientes. Cuál es el impacto de una mejor selección y estadificación de los pacientes, del uso estándar de regímenes multidroga de tratamiento oncológico y del avance en las técnicas quirúrgicas, está aún por determinar.

Existe un aluvión de literatura especializada que sostiene que la cirugía es el

único componente del tratamiento que puede procurar la curación de estos pacientes. Sin embargo, resulta sorprendente que cuestiones fundamentales sobre la selección de los pacientes para resección, el momento de la cirugía, la secuencia en que se deben aplicar los tratamientos multimodales e incluso la respuesta que cabe esperar para un paciente concreto, estén aún por determinar. Más aún, es muy posible que hoy no sepamos con certeza científica cual es en verdad la efectividad y el coste/efectividad de la resección de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal.

Pero lo cierto es que estos pacientes ocupan un lugar central en la práctica clínica de Cirujanos, Oncólogos, Anestesiistas, Intensivistas, Radiólogos, investigadores básicos y clínicos, y un largo etcétera en nuestros hospitales y universidades. Los servicios quirúrgicos han desarrollado unidades específicas de cirugía hepática e incluso, dentro de ellas, un buen número de profesionales se polarizan hacia estos pacientes. El complejo tratamiento multimodal que se requiere para obtener buenos resultados y el buen número de incógnitas por despejar, obliga a una intensa relación entre distintos especialistas y servicios y es hoy un buen ejemplo de trabajo multidisciplinar.

Este trabajo tiene como objetivo primario conocer el papel que juega nuestra cirugía en el tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica de carcinoma colorrectal, en nuestro medio y con nuestros recursos. De la comparación con los resultados publicados por los mejores centros, podremos extraer las modificaciones necesarias o certezas sobre nuestro modo de proceder.

II.-ESTADO ACTUAL

II.1.- METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

II.1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El CCR es el tercer diagnóstico de cáncer más frecuentes del mundo (1) y representa la segunda causa de muerte por neoplasia en el mundo occidental (2)

Los programas de cribado (3,4) y el incremento de las tasas de resección han llevado a un aumento del diagnóstico en estadios precoces y a un ligero descenso en las tasas de mortalidad de la enfermedad (3,4). Sin embargo, de un 14 a un 35% de los pacientes con carcinoma colorrectal, presentarán metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico o de la cirugía (metástasis sincrónicas) y otro tercio de los pacientes intervenidos de un carcinoma colorrectal las desarrollará en su seguimiento (metástasis metacrónicas)(5–10). De entre los pacientes diagnosticado de cáncer colorrectal en estadio IV entorno al 85% presentarán una enfermedad hepática considerada inicialmente irresecable (11–13).

II.1.2.- ETIOPATOGENIA DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE CÁNCER COLORRECTAL

La capacidad de las células neoplásicas para diseminarse desde el tumor primario a los ganglios linfáticos y a tejidos y órganos adyacentes o distantes, es una característica de la malignidad tumoral y la causa principal del fallo en su tratamiento.

La formación de metástasis es un proceso complejo que incluye proteólisis, motilidad y migración de células, proliferación y neoangiogénesis. Las células tumorales pueden penetrar la pared de los vasos sanguíneos o linfáticos (intravasación), alcanzando así la vía de diseminación necesaria a otros lugares distantes donde por el proceso inverso (extravasación) ocupan los nuevos tejidos, se adhieren, proliferan e inducen la angiogénesis naciendo así la metástasis como un nuevo y foco tumoral autónomo (*figura 1*).

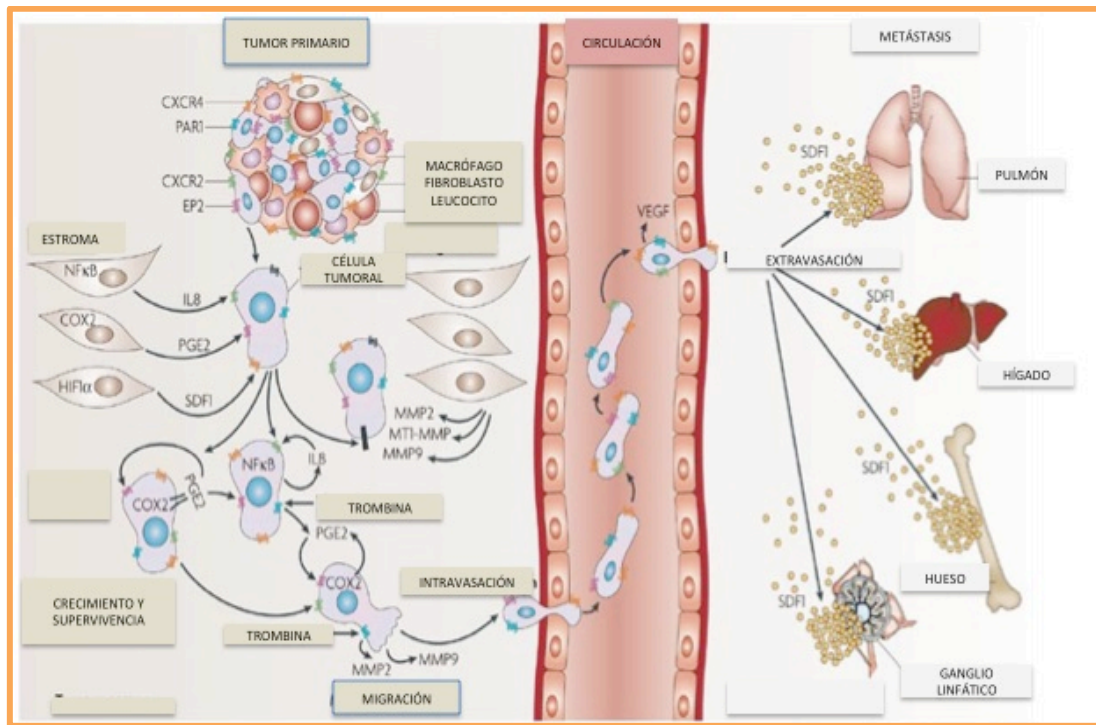


Figura 1.- Etiopatogenia de las metástasis

Este proceso, muy sucintamente relatado, es el argumento para considerar la enfermedad neoplásica maligna como un proceso sistémico desde el mismo momento en que el tumor rebasa en su crecimiento la condición de “in situ” y ello hace inútil en la mayoría de los tumores malignos la “persecución” quirúrgica de las metástasis.

Con la única excepción de los últimos centímetros del recto, el retorno venoso del intestino grueso fluye hacia el sistema venoso portal, que se introduce en el hígado dividiéndose allí sucesivamente hasta los capilares terminales que forman los márgenes de los lobulillos hepáticos donde la sangre se “filtra” hasta drenar a la vena centrolobulillar que al ir reuniéndose con resto de venas centrolobulillares acabarán conformando el sistema venoso suprahepático, puerta de salida de la sangre esplácnica a la circulación sistémica. Esta suerte de filtro que ejerce el lobulillo hepático, tiene una función capital en el metabolismo nutricional, pero también hace del hígado una especie de freno a la propagación de las células malignas que provienen del colon. El hígado es el órgano más comúnmente metastatizado por los tumores intestinales y con frecuencia el único asiento de las metástasis de los carcinomas colorrectales, incluso en los episodios de recurrencia de la enfermedad metastásica tras un primer tratamiento e intervalo libre de enfermedad (14).

Estas peculiaridades anatomofisiológicas hacen que a las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal les sea aplicable el control locorregional que ofrece la resección quirúrgica con mayor fundamento y probabilidades de éxito que a la enfermedad metastásica de otro origen.

Algunos estudios apuntan además a que la extirpación del foco metastásico tendría influencia sobre las complejas relaciones entre los mecanismos de crecimiento tumoral y el sistema inmune, proponiendo la hipótesis de que la cirugía rompería el escudo de inmunotolerancia que protege al tumor (15).

II.1.3.- ESTADIAJE DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS DE PRIMARIO COLORRECTAL

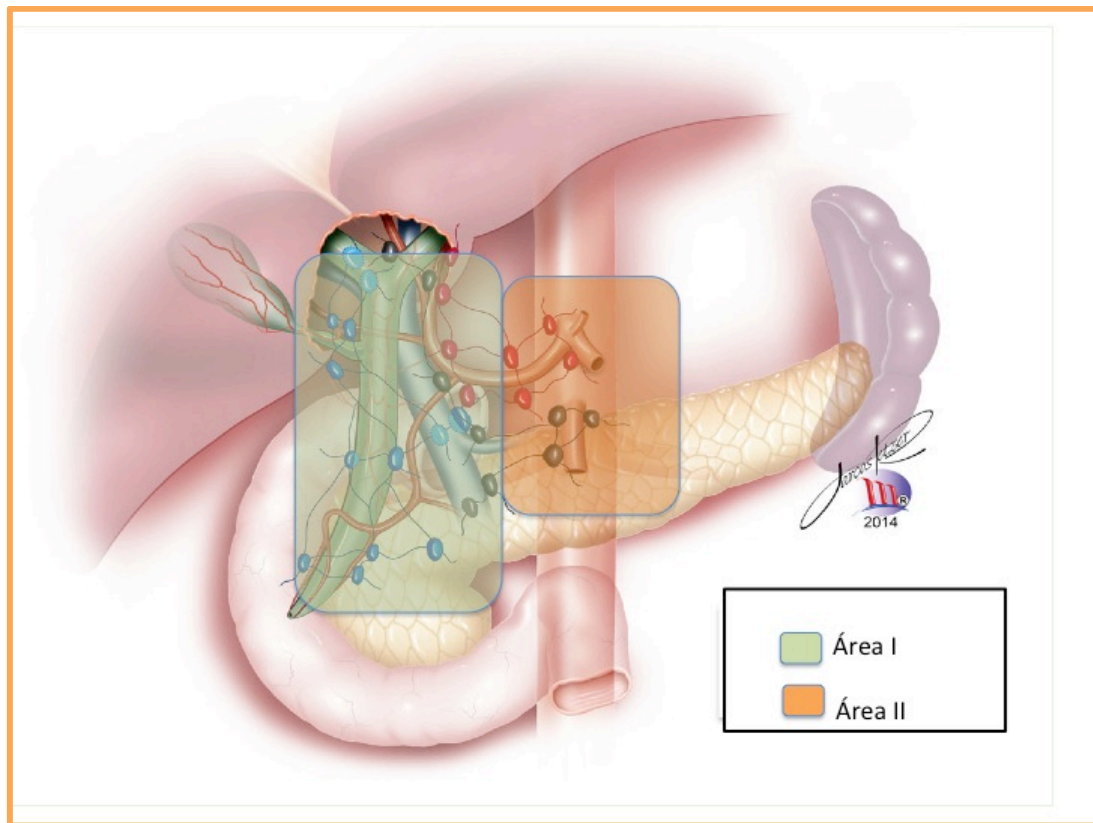
Los actuales sistemas de clasificación para los estadios del cáncer colorrectal (*Tabla 1*) incluyen toda la enfermedad metastásica dentro del mismo grupo. Sin embargo, las peculiaridades de esta fase de la enfermedad en cáncer colorrectal, los matices que condicionan las diversas opciones terapéuticas y la diversidad de respuesta al tratamiento hacen inadecuado este sistema de estadificación (13) .

Tabla 1.- Clasificación TNM actual para el cáncer de colon y recto

TNM Colon y Recto 2010 (7ª Edición)				
ESTADIO	T	N	M	
I	T1	N0	M0	T1: Invade submucosa
	T2	N0	M0	T2: Invade muscularis propia
IIA	T3	N0	M0	T3: Invade a través de la muscularis propia en los tejidos pericólicas
IIB	T4a	N0	M0	T4a: Penetra en la superficie del peritoneo visceral
IIC	T4b	N0	M0	T4b: Invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras. Si no hay invasión microscópica se clasificará entre T1 a T4a.
IIIA	T1-T2	N1 - N1c	M0	N1: 1 a 3 ganglios afectados N1a: 1 ganglio afecto N1b: 2 a 3 ganglios afectados N1c: Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o en tejidos pericólicos o perirectales no peritoneales sin metástasis ganglionares regionales
	T1	N2a	M0	N2a: 4 a 6 ganglios afectados
IIIB	T3 – T4a	N1 – N1c	M0	
	T2 – T3	N2a	M0	
	T1 – T2	N2b	M0	N2b: 7 o más ganglios afectados
IIIC	T4a	N2a	M0	
	T3 – T4a	N2b	M0	
	T4b	N1 – N2	M0	
IVA	T1 – T4	N0 – N2	M1a	M1a: Metástasis confinada a un órgano o localización
IVB	T1 – T4	N0 – N2	M1b	M1b: Metástasis en más de un órgano o localización o en el peritoneo

En el momento actual es evidente que algunos pacientes con enfermedad metastásica van a curarse con el tratamiento adecuado y otros únicamente podrán esperar paliación, estas diferencias intraestadio alcanzan no solamente cifras absolutas más significativas que otras interestadio, sino que el constantemente variable organigrama de opciones terapéuticas y las consiguientes disyuntivas que se pueden plantear a lo largo del tratamiento de cada paciente, han provocado que muchos expertos soliciten una subdivisión que refleje mejor la complejidad que representa actualmente el estadio IV (16), considerando tres grupos de pacientes: resecables, potencialmente resecables y probablemente no resecables. Esta clasificación permitiría, entre otras cosas, centrar la atención en los pacientes potencialmente resecables y ofrecerles la posibilidad de un mejor pronóstico.

Otra cuestión crítica en el momento actual que atañe a la agresividad quirúrgica con la enfermedad metastásica hepática es el significado pronóstico de la presencia de enfermedad linfática concomitante y el efecto que ésta debe tener sobre la decisión terapéutica (17). Las metástasis hepáticas periportales son consideradas metástasis desde las propias metástasis hepáticas por lo que hasta el momento actual eran consideradas irresecables como cualquier otra presencia de enfermedad ganglionar más allá del área anatómica del tumor primario. Sin embargo, en 2003 de Jaeck fue el primero en demostrar que las adenopatías tumorales del Área I, aquellas situadas en el ligamento hepatoduodenal o en localización retropancreática (*figura 2*) pueden obtener supervivencias aceptables tras resección hepática mientras que aquellas localizadas en el Área II, tronco celiaco y periaórticas, obtenían una supervivencia nula a los 5 años(18)..Estudios posteriores en los que se realizaba selección de pacientes en función de su respuesta a neoadyuvancia y en los que se realizó una linfadenectomía de la porta hepatis refrendó la capital importancia de la localización de las adenopatías para la supervivencia del paciente alcanzando una tasa del 25% a 5 años en los pacientes con adenopatías en el Área I y buena respuesta a neoadyuvancia y 0% en aquellos que presentaban adenopatías afectas en el Área II aún tras obtener la misma respuesta a neoadyuvancia (19).Otros autores (20), consideran que la esperanza en que la extirpación ganglionar de la *porta hepatis* junto con la resección de las metástasis hepáticas, cambie el curso de la enfermedad, no tiene soporte científico en este momento



*Figura 2.- Drenaje linfático del hígado con implicación pronóstica para las MHCCR *¹*

II.1.4.- SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON METÁSTASIS HEPÁTICAS DE PRIMARIO COLORRECTAL

La historia natural del cáncer colorrectal metastásico es variable y, muy probablemente difícil de conocer con precisión en el momento actual en que prácticamente todos los pacientes son incluidos en alguna modalidad de tratamiento. Se ha informado una mediana de supervivencia de solo ocho meses en los pacientes que no reciben ningún tipo de tratamiento (21) .Asimismo numerosos resultados publicados confirman que la supervivencia a los cinco años de pacientes con metástasis hepática de carcinoma colorrectal es prácticamente nula (22,23)

¹ *Fuente: Modificado de Lupinacci RM et al. Lymphatic drainage of the liver and its implications in the management of colorectal cancer liver metastases.. Updates Surg. 2014 66:239-45.

Existen pocos estudios actuales que comparen la supervivencia de pacientes con lesiones potencialmente resecables no intervenidos con pacientes en los que se realizó resección. En una serie de pacientes con una metástasis solitaria no tratada se encontró una supervivencia mediana de 19 meses y frente a la supervivencia mediana de 36 meses y un 25% de supervivientes a los 5 años de aquellos pacientes en los que se realizó exéresis de la lesión única (24). Estudios más recientes sostienen que cuando se consigue la resección completa de la enfermedad tumoral se alcanzan supervivencias a 5 años de entre el 40 y 60% y en una sexta parte de los casos se puede alcanzar la curación (25).

Los pacientes con metástasis aisladas, incluso de gran tamaño, tienen mejor pronóstico que aquellos con multiplicidad metastásica, por lo que algunos estudios atribuyen diferencias biológicas entre ambas formas de manifestarse (26,27).

La calidad metodológica de muchos estudios publicados es objetivamente deficiente (28) llegando a omitirse aspectos clave como los criterios de selección para la cirugía o a expresar confusamente los resultados de mortalidad y supervivencia.

Otro factor de confusión a la hora de obtener unas claras referencias en los resultados a esperar es la multiplicidad de esquemas terapéuticos empleados y la variabilidad en la secuencia e intervalos entre ellos cuando se utilizan varios. Cirugía sola, quimioterapia, técnicas ablativas o las distintas combinaciones entre ellas por, lo que conlleva la publicación de resultados en rangos excesivamente amplios. Por ejemplo, en 16 estudios con resección R0 la media de supervivencia a 5 años es del 30% con un rango entre el 15 y el 67% (28).

Algunas series recientes que han extremado la selección de pacientes con la aplicación de las nuevas tecnologías han comunicado resultados excelentes con una supervivencia actuarial a 5 años del 60% (29). Sin embargo, con carácter general y soportado por series con número suficiente de pacientes, tanto retrospectivas como prospectivas, podemos, únicamente, afirmar que aproximadamente entre el 30% y el 40% de los pacientes sometidos a resección hepática por metástasis de carcinoma colorrectal, sobrevivirán a 5 años

En vista de la diferencia radical en términos de supervivencia que representa la cirugía para estos pacientes, es comprensible que se hayan realizado los mayores esfuerzos para poder ofrecer al mayor número de pacientes el beneficio de este tratamiento.

La aplicabilidad de la resección hepática es el gran factor limitante de este recurso. Las condiciones médicas del paciente, el control del tumor primario, la diseminación extrahepática, la función hepática preoperatoria y la estimada tras la resección y finalmente, el número y localización de las metástasis en el hígado reducen la aplicabilidad a no más de un 10 a 30% de los posibles candidatos. Esto sirve de reto y estímulo a los grupos multidisciplinares que se ocupan de estos problemas en la búsqueda de procedimientos que permitan ampliar el uso de la hasta ahora reconocida como única opción curativa para estos pacientes, la cirugía (30).

II.2.- CRITERIOS DE RESECABILIDAD HEPÁTICA

La resección quirúrgica se ha convertido en el “*gold standard*” en el tratamiento de las MHCCR. Es el único que ha demostrado aportar un claro beneficio en cuanto a supervivencia y ofrecer una posibilidad de curación, sin embargo sólo entre el 10 y el 30% de los pacientes con MHCCR reúnen inicialmente los requisitos para someterse a dicho procedimiento (31,32)

La definición de lo que se considera un paciente con metástasis hepáticas resecables ha evolucionado de manera extensiva y es de esperar que esta evolución continúe en el futuro hasta tal punto que en algunos estudios se han planteado que las MHCCR inoperables son una entidad en decadencia (33)

Desde que en la década de los 80 Ekberg y cols (34) estableciera las primeras indicaciones para la resección hepática de metástasis colorrectales: menos de cuatro lesiones, ausencia de enfermedad extrahepática y obtener un margen de resección de al menos 10mm, éstas no han hecho más que expandirse progresivamente.

El mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, el desarrollo de nuevos quimioterápicos capaces de prevenir la implantación de células tumorales unido al los progresos en la técnica y desarrollo de nuevas estrategias quirúrgicas como la cirugía en dos tiempos y la embolización portal facilitan la obtención de márgenes libres en situaciones cada vez más extremas. La aparición de técnicas de destrucción tumoral como la radiofrecuencia, han venido a complementar o sustituir a la escisión cuando por características de la enfermedad o limitaciones del paciente el tratamiento radical quirúrgico resulta inabordable.

II.2.1.- TAMAÑO

Los resultados de los estudios que han valorado la relación entre el tamaño de las metástasis y la supervivencia ha arrojado resultados muy contradictorios (35,36) por lo que hoy en día no se consideran un factor determinante a la hora de plantear la resección quirúrgica aunque pueden dificultar una resección radical o comprometer el remanente hepático postoperatorio.

II.2.2.- NÚMERO

En el momento actual, si bien es cierto que los pacientes con más de cuatro lesiones tienen un mayor riesgo de recidiva intra y extrahepática durante el seguimiento, se han publicado series que alcanzan supervivencias del 20% a los 5 años (37), por lo que a día de hoy el número de lesiones no resulta taxativo a la hora de ofrecer un tratamiento radical, si bien en estos pacientes cobra una vital importancia tanto la respuesta al tratamiento quimioterápico como encontrar el momento oportuno para la cirugía en cada caso (38–41)

II.2.3.-MARGEN DE RESECCIÓN

Durante muchos años se ha considerado un margen de resección de >1 cm como mínimo para asegurar una buena resección hepática (31,32,42,43).

La evolución hacia resecciones cada vez más complejas y el esfuerzo por preservar el máximo tejido hepático remanente tanto por la toxicidad de la quimioterapia neoadyuvante sobre el tejido hepático como por la eventual necesidad de nuevas resecciones, se han ido considerando cada vez distancias más estrechas. Son muchos los estudios que han demostrado que toda vez que el margen es negativo, su amplitud no tiene influencia pronóstica (44–46). Hay autores que defienden incluso la posibilidad de un margen 0 ya que en muchos casos esta opción es mejor a la no resección (47).

II.2.4.- AFECTACIÓN BILOBAR Y SINCRONICIDAD

Las mejoras en el tratamiento quimioterápico neoadyuvante, el desarrollo de técnicas como la embolización portal, la cirugía en dos tiempos o la bipartición hepática y la aparición de técnicas ablativas locales y de RT-QT dirigidas están consiguiendo rescatar cada vez más pacientes para la cirugía hepática sea cual fuere la situación en el momento del diagnóstico, cobrando cada vez más importancia la respuesta a los tratamientos pre y perioperatorios consiguiendo tasas aceptables de supervivencia a largo plazo en grupos con afectación bilobar y/o sincrónica siempre que al final del proceso se pueda garantizar una resección R0 (35,36).

II.2.5.- ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA

La presencia de enfermedad extrahepática se considera el escenario de peor pronóstico. Sin embargo, la aparición de quimioterápicos más potentes y la obtención de mejores resultados han ido animando a incluir a pacientes con enfermedad extrahepática limitada a las series quirúrgicas (48,49) aunque los resultados de supervivencia obtenidos son menores que en los pacientes en los que sólo hay enfermedad hepática. En el estudio de Elías (49) se pone de manifiesto que el hallazgo intraoperatorio de enfermedad extrahepática se asocia a peores resultados de supervivencia lo que puede indicar que la imposibilidad de escoger los pacientes que han respondido bien a QT ensombrece el pronóstico.

Dentro de la enfermedad extrahepática, la ubicación más favorable para la resección es la pulmonar, alcanzándose supervivencias entorno al 30% a los 5 años (48), lo que ha llevado a considerar a estos pacientes en los esquemas quirúrgicos habituales. Para la enfermedad metastática pulmonar los datos que sugieren un mal pronóstico son la afectación bilateral, la existencia de más de 6 lesiones y la presencia de un CEA elevado al diagnóstico (50) o el diagnóstico sincrónico de las metástasis pulmonares (51), siendo recomendables unos ciclos de QT previos para comprobar la regresión o estabilización de la enfermedad.

La presencia de carcinomatosis peritoneal se considera actualmente un tipo de recidiva regional lo que unido a la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica ha impulsado el abordaje de estos pacientes en centros especializados, publicando supervivencias a 5 años del 20%, aunque, según su mayor valedor, el Dr. Elias, para este subgrupo de pacientes toma especial relevancia que el número de lesiones hepáticas sea menos de 3 (52).

La presencia de afectación ganglionar periportal fue considerada una contraindicación hasta que diversos estudios demostraron que la localización de los ganglios afectos marcaban una diferencia abismal en cuanto al pronóstico (18,19). Basándonos en las experiencias de De Jaeck y Adam parece razonable considerar como candidatos a resección de MH a los pacientes con EEH ganglionar tumoral s cuando esté situada en el ligamento hepatoduodenal y sólo tras apreciar una respuesta de reducción de tamaño tumoral tras la administración de QT.

En un escenario en el que lo que es necesario resecar toma cada vez un valor más relativo, lo que actualmente marca la frontera de lo posible es preservar un volumen parénquima suficiente para asegurar la función hepática. Se consideran habitualmente contraindicaciones absolutas para la cirugía además de un riesgo quirúrgico elevado por causas ajenas a la enfermedad metastática:

- Enfermedad extrahepática irresecable.
- Afectación >70% del parénquima hepático.
- Fallo hepático.
- Lesiones irresecables.

Afectan a las tres venas suprahepáticas, la bifurcación portal o la vena cava.

Afectan a una de las dos ramas principales de la porta y a la vena suprahepática contralateral.

Aquellas que requieren una resección mayor que una trisegmentectomía (Brisbane: triseccionectomía)

Sin embargo en paciente seleccionados con enfermedad hepática extensa o afectación de vasos principales se podría considerar tratamiento quirúrgico por técnicas de cirugía extrema.

Otros factores como la edad, las características del tumor primario, el momento del diagnóstico de las lesiones hepáticas, el tipo de resección requerida, el nivel preoperatorio de antígeno carcinoembrionario (CEA) o la presencia de hepatectomía previa no tienen influencia sobre la decisión terapéutica. Aunque en pacientes con afectación bilobar o más de 4 lesiones parece conveniente que la resección debe considerarse sólo después de mostrar respuesta al tratamiento quimioterápico citorreductor.(38,53,54) En la *tabla 2* se puede ver la comparación de los criterios de indicación de resección hepática desde que fueron inicialmente descritos hasta los considerados en nuestros días.

*Tabla 2- Evolución de criterios de resección hepática de MHCCR**

CRITERIOS CLÁSICOS	CRITERIOS AMPLIADOS
< 3 Metástasis, unilobares	No límite por número o distribución
< 5 cm diámetro máximo	No límite por tamaño
Ausencia enfermedad extrahepática	Enfermedad extrahepática resecable
Margen resección de al menos 1 cm	Cualquier margen negativo
Función hepática residual 30-35%	Función hepática optimizable con técnicas de hipertrofia perioperatoria
Metástasis metacrónicas	Metástasis sincrónicas o metacrónicas
Ausencia infiltración cava inferior, suprahepáticas, estructuras hiliares	Posibilidad de reconstrucción vascular
	Intervención cuando se acredite no progresión con Qta adyuvante

* Fuente: Modificada de Capussotti L et al. En *Evaluation of resecability criteria Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. P 31.

II.3.- QUIMIOTERAPIA Y METÁSTASIS HEPÁTICAS

Ya hemos señalado que aunque el único tratamiento que ha demostrado ser útil para obtener la curación en estos pacientes es la resección quirúrgica, existen en la actualidad otras opciones terapéuticas que amplían su aplicabilidad y mejoran sus resultados.

La quimioterapia presente en el tratamiento de los tumores diseminado desde hace décadas ha desarrollado nuevos fármacos cada vez más específicos y nuevos esquemas terapéuticos que actúan de forma más selectiva y eficaz y permiten rescatar para la cirugía a pacientes que antes se consideraban irreseccables.

Otras técnicas como la ablación local y la quimioembolización han irrumpido estos años en el tratamiento de estos pacientes aunque aún no se han establecido claramente sus indicaciones y se están incorporando al arsenal terapéutico de cada hospital en función de la disponibilidad de la tecnología y de la capacitación de profesionales para su manejo como en el caso de la radiofrecuencia.

A continuación establecemos un resumen de la situación actual de las principales terapias que se pueden asociar a la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica hepática secundaria a carcinoma colorrectal.

II.3.1.- TRATAMIENTO SISTÉMICO

En una situación patológica considerada como sistémica desde su inicio, es evidente que el tratamiento sistémico por excelencia va a jugar un papel determinante, si bien, en tanto en cuanto que el objetivo final sea la curación del paciente este papel siempre va a estar supeditado a complementar, facilitar o posibilitar el abordaje quirúrgico.

Históricamente los regímenes basados en 5-FU y Leucovorín ofrecían unas tasas de respuesta en torno al 20% de los pacientes, lo que mejoró drásticamente tras su asociación a Irinotecán, Oxaliplatino o ambos alcanzando supervivencias medias de 22 meses y unas tasa de respuesta del 54-56%, siendo esta combinación la piedra angular del tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal diseminado en nuestros días.

La aparición es escena de los nuevos agentes moleculares específicos como el Bevacizumab, un anticuerpo monoclonal frente la factor de crecimiento del endotelio vascular y mediador inmunológico en la actividad antitumoral celular y el Cetuximab, otro anticuerpo monoclonal frente al receptor de crecimiento epidérmico, han venido a implementar los resultados clínicos rescatando cada vez más pacientes considerados inicialmente como irresecables (55,56).

La respuesta a la QT sistémica no sólo posibilita la resección en pacientes antes considerados como irresecables sino que ha demostrado que el grado de respuesta a la QT es un factor pronóstico de supervivencia a 5 años y de recidiva local (53,57).

La mejoría en los resultados en cuanto a reducción de la carga tumoral en los pacientes tratados con QT ha sido indiscutiblemente uno de los mayores impulsores del desarrollo de nuevas estrategias quirúrgicas con el fin de alcanzar la curación en una mayor proporción de estos enfermos. Sin embargo el modelo de coexistencia de ambos tratamientos ha sido motivo de discusión ya que los efectos del tratamiento quimioterápico sobre el parénquima hepático condicionan el volumen de la resección hepática y el comportamiento tisular durante la intervención y en el postoperatorio.

II.3.1.1.-HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA

II.3.1.1.1.-Esteatosis

La esteatosis hepática se caracteriza por una acumulación de lípidos en el hígado. La acumulación de grasa puede considerarse como patognomónica cuando el contenido de grasa supera el 5% del peso húmedo del hígado (58). La esteatosis hepática es una lesión tisular mediada por estrés oxidativo (59) vinculada clásicamente al tratamiento con 5-FU y Leucovorín, aunque recientemente ha quedado demostrado que cualquier quimioterápico empleado en el tratamiento del CCR y de las MHCCR puede producir potencialmente esteatosis hepática en mayor o menor grado (60). La esteatosis hepática ha demostrado condicionar un mayor tiempo quirúrgico y mayor consumo de hemoderivados (61). Aunque estudios iniciales indicaban que pacientes con una esteatosis moderada o severa experimentaban una morbimortalidad postoperatoria significativamente mayor (61), estudios posteriores concluyen que si bien asocia una mayor morbilidad postoperatoria fundamentalmente por un aumento de las complicaciones infecciosas (52,53) aunque no encontraron ninguna diferencia en la aparición de complicaciones graves (62) No se ha evidenciado que esto revierta en una mayor tasa de reintervención o de mortalidad (63).

II.3.1.1.2.-Esteatohepatitis e Irinotecán

Una forma más grave de esteatosis hepática es la esteatohepatitis, que histológicamente aúna una actividad necroinflamatoria sobre la esteatosis. Aunque es una entidad poco frecuente aumenta considerablemente en pacientes tratados con Irinotecán donde puede alcanzar hasta un 20% (60). El grado de esteatohepatitis parece ser independiente respecto a la dosis total y al tiempo de tratamiento con Irinotecán pero sí se relaciona con el índice de masa corporal del paciente, estableciendo la teoría de los “dos golpes” (64) en la que un hígado graso de base es incapaz de soportar el estrés oxidativo sobreañadido mediado por el agente quimioterápico. La presencia de esteatohepatitis ha demostrado condicionar un mayor riesgo de muerte por IH postoperatoria (14,7 *versus* 1,6%) en un largo estudio multicéntrico (60) aunque pequeños estudios posteriores no refrendaron esta diferencia (65). No obstante debe tenerse precaución al indicar esquemas que incluyan Irinotecán en pacientes con altas

probabilidades de presentar un hígado graso de base, fundamentalmente en pacientes con obesidad o en pacientes diabéticos y obesos cuando se tenga planeado realizar una resección hepática extendida.

II.3.1.1.3.-Oxaliplatino y obstrucción sinusoidal

El tratamiento con Oxaliplatino condiciona una dilatación sinusoidal de forma significativamente más frecuente que en otras terapias (66,67) . El síndrome de obstrucción sinusoidal está presente en mayor o menor medida en hasta un 78% de los pacientes tratados con Oxaliplatino (68). Mientras que la esteatosis y esteatohepatitis interfiere directamente con la función de los hepatocitos, el síndrome de obstrucción sinusoidal histológicamente se caracteriza por una fibrosis sinusoidal con necrosis de los hepatocitos pericentrales y el estrechamiento de las venas centrales, este daño tiene su asiento principal sobre la célula endotelial sinusoidal y tras un proceso de daños biológicos por activación de las metaloproteasas e inducción de estrés oxidativo derivan en un compromiso circulatorio de los hepatocitos centrolobulillares con fibrosis y obstrucción al flujo sanguíneo hepático pudiendo llegar a causar hipertensión portal, ascitis, hiperbilirrubinemia y en casos severos insuficiencia hepática (36,65,69). La lesión histológica es dosis-dependiente y persiste durante al menos 4 meses tras el último ciclo de QT (60,67,68,70). Recientes estudios establecen una correlación ente el grado de obstrucción sinusoidal con la esplenomegalia también observada durante el tratamiento con Oxaliplatino (71) lo que haría fácilmente identificables a estos pacientes sin necesidad de realizar biopsia hepática.

Ésta lesión que puede manifestarse macroscópicamente como un hígado irregular un tanto azulado, el llamado "síndrome del hígado azul" parece asociarse a una mayor tendencia a la hemorragia y por consiguiente una mayor tasa de necesidad de hemoderivados con lo que esto representa, pero no se ha podido establecer que represente un aumento de morbilidad o mortalidad postoperatoria en las grandes series (60).

II.3.1.1.4.- Terapias diana y daño hepático

El uso de Bevacizumab tradicionalmente se ha relacionado con una mayor morbilidad postoperatoria implicándose en un mayor riesgo de perforación intestinal, sangrado y disminución de la cicatrización de heridas en pacientes sometidos a cirugía (72). Estudios más recientes (73) no han refrendado diferencias en términos de morbimortalidad.

Otra punto de controversia es el tiempo que debe pasar desde la última dosis de Bevacizumab y la intervención quirúrgica, basándose principalmente en razones teóricas como la vida media del fármaco, se establecieron clásicamente un periodo ventana de 6-8 semanas desde la última dosis, demostrándose en varios estudios que tras este tiempo no existe aumento de complicaciones postoperatorias (74,75) Nuevos estudios establecieron un margen de seguridad suficiente entorno a las 5 semanas (76).

Se ha demostrado que el tratamiento con Bevacizumab no produce alteración en la regeneración hepática cuando se administró de forma previa a la realización de embolizaciones portales perioperatorias (77). Por otro lado, el tratamiento con Bevacizumab parece ejercer un efecto protector frente a la lesión sinusoidal en terapia combinada con Oxaliplatino (55,68,78).

Con todo lo anteriormente dicho y teniendo en cuenta que estamos abordando pacientes que en un alto porcentaje habrán recibido QT previamente y que potencialmente podrán ser subsidiarios de una nuevos tratamientos quimioterápicos o quirúrgicos en el futuro, existe la tendencia a reducir al máximo el uso de la QT preoperatoria en los casos en los que la enfermedad sea potencialmente resecable (69,79).

Sin embargo, su valor predictivo respecto a la posibilidad de recidiva y la tasa de supervivencia, y su capacidad de estabilizar la enfermedad hace que existan escenarios fuera de la QT de conversión en los que el tratamiento neoadyuvante tiene una gran importancia. Así en presencia de enfermedad bilobar y/o multinodular o en presencia de enfermedad extrahepática se sigue considerando la QT neoadyuvante como el

tratamiento de inicio, dejando la decisión quirúrgica para después de observar la respuesta de cada paciente (11,19,53). En pacientes con tumores biológicamente agresivos que no responden a QT, parece preferible recurrir a nuevos regímenes o terapias que logren respuesta o estabilización de la enfermedad antes de indicar la cirugía ya que en caso de intervenir a un paciente en progresión hepática, éste probablemente no se beneficiará de la resección (53,80)

II.3.1.2.- QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Actualmente es incuestionable que el tratamiento óptimo para lograr una supervivencia prolongada en los pacientes con MHCCR es la resección quirúrgica (35,81–84). Sin embargo en el seno de un grupo de pacientes en los que hasta un 70% presentará algún tipo de recurrencia es importante planificar una terapia multimodal.

En una situación de lesiones inicialmente resecables, los beneficios de dar tratamiento quimioterápico previo a la intervención son:

- La QT preoperatoria es un factor de buen pronóstico que selecciona buenos candidatos para la cirugía (podría evitar la cirugía a pacientes quimiorresistentes) . Por otro lado permite seleccionar pacientes a los que les será útil administrar quimioterapia tras la cirugía.

- Es efectiva frente a la enfermedad micrometastásica no detectable mediante pruebas de imagen radiológicas.

- Mejora las tasas de resección radical permitiendo, en buenos respondedores aumentar sensiblemente el volumen residual hepático.

En contra de tratar previamente a la cirugía :

- La toxicidad asociada puede aumentar la morbimortalidad operatoria por sus efectos hepáticos y sistémicos.

- Durante el tratamiento quimioterápico puede progresar la enfermedad hasta hacerse irresecable o por el contrario puede hacer desaparecer lesiones que debieran ser resecadas.

Una progresión durante el tratamiento neoadyuvante está asociada a malos resultados postoperatorios, así en un estudio de Adam et al, la supervivencia a 5 años de pacientes con metástasis múltiples intervenidos tras haber mostrado progresión durante la neoadyuvancia fue del 8% frente al 37% en aquellos que mostraron respuesta de la enfermedad (53). Para los autores, la progresión tumoral podría ser la evidencia de un tumor biológicamente muy agresivo cuya historia natural podría no verse afectada por la resección hepática, pudiendo ahorrarles una cirugía inefectiva y permitiendo que estos pacientes se beneficien de agentes de segunda línea (Cetuximab, QIH..). Existen estudios donde la respuesta al tratamiento sistémico y la resección R0 fueron los únicos factores pronósticos independientes (85).

El efecto sobre la enfermedad micrometastásica y la facilitación de una cirugía radical de la terapia neoadyuvante se apoya en resultados como los del estudio EORTC-40983 en los que los pacientes que recibieron neoadyuvancia tenían una tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 35,4% frente al 28,2% de los que fueron intervenidos de forma directa (86).

Cobra fuerza la idea de que el grado de regresión tumoral (87) (*figura 3*) es independiente de la duración por lo que se podría acortar el tratamiento neoadyuvante obteniendo los beneficios sobre las cifras de supervivencia y una disminución en los efectos secundarios.

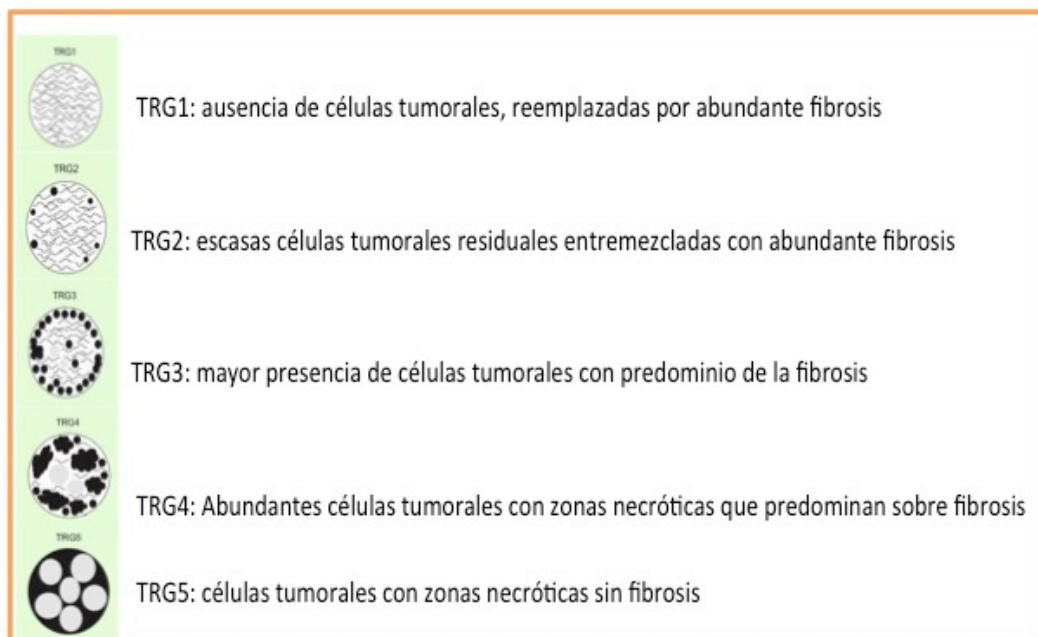


Figura 3.- Clasificación de Rubbia-Brandt de respuesta a neoadyuvancia (87) *

2

No todos los pacientes parecen beneficiarse de recibir tratamientos neoadyuvantes, así el grupo del Paul Brousse comparó pacientes con MH única inicialmente resecable y menor de 5 cm , recibir QT neoadyuvante no sólo no aportaba beneficios en términos de supervivencia frente a aquellos que fueron intervenidos de forma directa sino que además presentaron mayor tasa de morbilidad (79).

A pesar de la cantidad de estudios que aportan datos favorables a la administración de quimioterapia previa a cirugía en pacientes con enfermedad metastásica no única, aún no se tiene un nivel de evidencia I. El grupo de Capussotti planteó como norma general para la aplicación de QT neoadyuvante en pacientes inicialmente resecables(88), la presencia de:

- Mas de tres lesiones hepáticas (sincrónicas o metacrónicas)
- Enfermedad extrahepática asociada
- Riesgo de margen afecto por localización proximidad a estructuras vasculares

* Fuente: Rubbia-Brandt L et al. Importance of histological tumor response assesment in predicting the outcome in patients with colorrectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMo. 2007 Feb;18(2):299-304.

Considera malos escenarios para la neoadyuvancia las metástasis metacrónicas solitarias y cuando existe riesgo de desaparición de lesiones con el tratamiento.

II.3.1.3.- QUIMIOTERAPIA DE CONVERSIÓN

Como se ha citado previamente, en el momento del diagnóstico de metástasis hepáticas, sólo una pequeña parte de los pacientes puede ser candidato a resección quirúrgica, por lo que con los avances alcanzados por la utilización de nuevos agentes quimioterápicos en cuanto a reducción de la enfermedad tumoral, la inmensa mayoría de los pacientes serán derivados a agresivos esquemas de tratamiento quimioterápico en un intento por disminuir la carga tumoral y convertir la enfermedad en resecable (89).

Los esquemas basados en 5-FU y Leucovorín asociados a Oxaliplatino e Irinotecán consiguen rescatar para cirugía hasta un 47,5% de los pacientes considerados inicialmente irresecables. (89,90) La aparición de nuevos fármacos y desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos continuará aumentando esta tasa de respuesta, llegando en algunos casos hasta alcanzar la desaparición radiológica de las lesiones (“lesiones evanescentes”), lo que se considera un buen indicador de eficacia del régimen quimioterápico, pero que no siempre se corresponden con una respuesta patológica completa. Se estima que la correspondencia entre respuesta radiológica completa y respuesta patológica completa se da entre un 18 y un 64% de los casos (91,92).

Esta mejora en la respuesta de los pacientes plantea nuevos problemas, por un lado la forma de medir de forma objetiva y reproducible la respuesta radiológica de los pacientes y cuando indicar la intervención quirúrgica y por otro lado la actitud terapéutica con las lesiones que puedan haber desaparecido en el momento de la intervención.

II.3.1.4.-SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO DURANTE QUIMIOTERAPIA

Desde el momento en el que la disminución del volumen tumoral es considerado un criterio de respuesta al tratamiento quimioterápico, surge la necesidad de establecer criterios objetivos para evaluar estos cambios en la carga tumoral de los pacientes. En el año 2000 se presenta el RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) (93) estableciendo qué se consideran lesiones medibles y no medibles, cómo y cada cuánto medirlas y cómo cuantificar la respuesta tumoral, con el desarrollo de las nuevas técnicas de imagen y nuevas técnicas disponibles así como la necesidad de incluir la respuesta de las adenopatías, fue revisado en 2009 (94) (*tablas 3 y 4*).

En relación a la valoración de las MH se consideran:

MHCCR medibles: Aquellas que son adecuadamente medibles en, al menos, una dimensión con un tamaño mayor o igual a 10 mm.

Lesiones no medibles asociadas a MHCCR: Ascitis o MHCCR menor de 10 mm. Las MHCCR que han sido sometidas a tratamientos locorregionales se consideran no medibles salvo que presenten progresión.

Evaluación de la respuesta tumoral: Para evaluar la respuesta de forma objetiva es necesario estimar la carga tumoral inicial para compararla en las sucesivas medidas; así se considera:

Lesión diana: Hasta un máximo de dos metástasis hepáticas medibles y que estén incluidas dentro de la carga tumoral inicial.

Lesiones no-diana: Resto de lesiones si las hubiera dentro de la carga tumoral inicial.

Tabla 3.- Valoración respuesta lesiones diana según RECIST

	RECIST 1.0 2000	RECIST 1.1 2009
LESIONES DIANA		
Respuesta total (CR)	Desaparición de todas las lesiones diana	Desaparición de todas las lesiones diana y reducción del diámetro menor de todos los ganglios patológicos hasta < 10mm
Respuesta incompleta (PR)	Disminución de al menos un 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana respecto referencia inicial	Disminución de al menos un 30% de la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana respecto referencia inicial
Enfermedad en progresión (PD)	Aumento de al menos un 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana comparado con la menor suma de los diámetros mayores registrada desde el inicio del tratamiento O Aparición de alguna nueva lesión	Aumento de al menos un 20% ó al menos 5 mm en la suma de los diámetros de las lesiones diana comparado con la menor suma de los diámetros mayores registrada desde el inicio del tratamiento O Aparición de nuevas lesiones incluyendo aquellas detectadas por FDG-PET
Enfermedad estable (SD)	Entre respuesta incompleta y enfermedad en progresión	Entre respuesta incompleta y enfermedad en progresión

Tabla 4.- Valoración respuesta lesiones no diana según RECIST

	RECIST 1.0 2000	RECIST 1.1 2009
LESIONES NO DIANA		
Respuesta total (CR)	Desaparición de todas las lesiones No diana y normalización de niveles de marcadores tumorales	Desaparición de todas las lesiones No diana y normalización de niveles de marcadores tumorales
Respuesta incompleta/ Enfermedad estable (PR/SD)	Persistencia de una o más lesiones No diana y/o persistencia de marcadores tumorales por encima de rango de normalidad	Persistencia de una o más lesiones No diana y/o persistencia de marcadores tumorales por encima de rango de normalidad
Enfermedad en progresión (PD)	Aparición de nuevas lesiones y/o progresión inequívoca de lesiones No diana previas	<p style="text-align: center;">Aparición de nuevas lesiones y/o progresión inequívoca de lesiones No diana previas.</p> <p style="text-align: center;">Si el paciente tiene enfermedad medible, un incremento en el nivel general o empeoramiento substancial en las lesiones No diana supone que la carga tumoral ha aumentado incluso si hay estabilidad o respuesta parcial en las lesiones diana.</p> <p style="text-align: center;">Si no hay enfermedad medible, un aumento de la carga tumoral total comparable en magnitud al incremento que sería necesario para declarar progresión en enfermedad medible (aumento del derrame pleural de discreto a moderado...)</p>

Métodos de valoración: Ha de utilizarse siempre la misma técnica que se utilizó la primera vez con vistas a la reproductibilidad de las mediciones. La periodicidad nunca debería ser mayor de 4 semanas desde el inicio del tratamiento. La TC y RNM son las mejores técnicas, ni ecografía ni marcadores puede ser utilizado para este objetivo. Los efectos de la QT en forma de esteatosis y esteatohepatitis (95) dan lugar a una serie de cambios en el parénquima hepático, disminuyendo en contraste entre hígado sano y la metástasis en el TC dificultando su delimitación. La RNM discrimina mejor la lesiones en hígados esteatósicos o cuando existen lesiones subcentimétricas, cuanto menor sea el tamaño de la lesión mayor diferencia de correlación entre respuesta radiológica y respuesta patológica se observa a favor de la RNM sobre la TC. En los estudios en que se valoraba la evolución de lesiones con respuesta radiológica completa, se apreció reactivación en un 43% de los estudios realizados con TC frente a un 26% en los que la respuesta radiológica se certificaba por TC y RNM. La posibilidad de utilizar gadolinio, SPIO o Primovist® incrementarían en un 15% la detección de lesiones consideradas evanescentes en la TC (21), por todo esto se recomienda que para este tipo de lesiones el método diagnóstico sea la RNM con contraste (nivel de evidencia 1ª)

EL FGD-PET y el PET-TC no se consideran buenas técnicas para la evaluación de estas lesiones ya que la sensibilidad del FGD-PET está en relación directa con el tamaño de la lesión lo que lo hace poco sensible para lesiones subcentimétricas y por otro lado la QT induce un descenso en la captación de glucosa marcada por la célula tumoral (14), pudiendo ofrecernos por todo ello falsas imágenes de respuesta completa.

En los pacientes con MHCCR inicialmente irresecables, la mayoría de los equipos deciden realizar la resección quirúrgica tan pronto exista la posibilidad de realizar la resección con intención curativa (80).

II.3.1.5.-METÁSTASIS EVANESCENTES

La toxicidad hepática no es el único desafío que el uso de QT preoperatoria plantea a los cirujanos. Varias instituciones (91,92,96–100) han indicado el problema entorno a las MH que desaparecen de los estudios radiológicos en el curso del tratamiento quimioterápico preoperatorio.

Tanto un tamaño inicial pequeño (menos de 2 cm) de la lesión inicial como los tratamientos quimioterápicos prolongados se asocian a un mayor riesgo de evolución a metástasis evanescentes (91,99).

Los efectos que la QT induce sobre el parénquima hepático en forma de esteatosis o esteatohepatitis puede dificultar la localización de MH por medio de TC PET-TC o FGD-PET, haciendo que en estas circunstancias la RM sea considerada como el método diagnóstico con mayor sensibilidad diagnóstica (85,6% frente a 69,9% del TC) (101).

Aunque una pequeña parte de las MHCCR pueda llegar a ofrecer una respuesta radiológica completa, ésta no es sinónimo de respuesta patológica completa por lo que si técnicamente es factible debería researse el parénquima inicialmente afectado. Surge el problema técnico de identificar durante la intervención la localización y el volumen hepático a resear con un margen de seguridad adecuado. Zalinsky y cols (102) han descrito una técnica de marcaje de mediante *coils* de lesiones subcentimétricas previamente a la neoadyuvancia para facilitar la localización intraoperatoria y resección con márgenes oncológicos de lesiones que eventualmente podrían haber desaparecido o ser imperceptibles a la exploración intraoperatoria en el momento de la cirugía (102).

En caso de no disponer de marcas pre-tratamiento, una exhaustiva exploración mediante ECOI puede ayudar a detectar lesiones evanescentes en los estudios radiológicos (103), especialmente cuando se usa CE-IOUS (104,105).

La correlación entre respuesta radiológica completa y respuesta patológica completa varía entre el 15% al 70% en función del método radiológico empleado, con una mejor correlación cuando se emplea RM, pero también tiene relación con el tipo de tratamiento quimioterápico empleado; En un estudio (91,97), los pacientes tratados con QIH en los que las lesiones hepáticas habían desaparecido tenían una probabilidad mayor de que no volvieran a presentar reactivación tumoral en el tiempo que aquellos pacientes que alcanzaban la desaparición de las lesiones con QT sistémica aislada.

Los pacientes en los que no se resecan todas las lesiones incluyendo las evanescentes presentan un riesgo de recidiva mayor que aquellos en los que se resecan todos los asientos de enfermedad inicial. La mediana de tiempo para la recurrencia es de entre 6 a 8 meses (91,99) estableciendo un cierto paralelismo con lo que ocurre entre las resecciones R0 y R1 (47).

Los pacientes con MH evanescentes que no se pueden localizar durante la cirugía o que la resección del asiento inicial de lesiones no presentes en el momento de la intervención requiera eliminar un volumen hepático excesivo plantean dudas sobre qué manejo sería más adecuado. Se plantea el uso de QIH adyuvante o de intensificar la QT sistémica adyuvante. En pacientes con lesiones evanescentes tras QT neoadyuvante, se plantea alargar el tiempo entre la QT y la cirugía para dar tiempo a reaparecer a las lesiones evanescentes en las que no subyacía una respuesta patológica completa.

II.3.1.6.-QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Aunque no existe evidencia completa sobre el uso de QT adyuvante tras la resección hepática, es conocido que hasta en un 60-70% de los pacientes resecados recidivan en probable relación a la enfermedad micrometastásica en el momento de la cirugía con independencia de que se tratara de pacientes con estadio III o IV(106).

En pacientes intervenido de cáncer colorrectal está comúnmente aceptado cuando existe afectación ganglionar, el beneficio en términos de supervivencia de recibir tratamiento con 5-FU frente al tratamiento quirúrgico aislado (107).

En cuanto a la enfermedad hepática, no hay muchos estudios que analicen el impacto de la QT adyuvante tras resección hepática frente al seguimiento clínico.

En un estudio de 2007 (108), se comparó el efecto de la coadyuvancia con 5-FU en base a la escala de Fong que encontró diferencias significativas a favor del grupo que fue tratado antes y después de la resección hepática por lo que se concluye que la administración de QT adyuvante es un factor de buen pronóstico independiente en cuanto a supervivencia.

En otros estudios multicéntricos , si bien no se encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia si se reportaron periodos libres de enfermedad más prolongados (109,110).

El efecto del periodo ventana entre hepatectomía y adyuvancia está apoyado también por otros estudios, así Power et al (111) demostró que a pesar de los teóricos beneficios de la QT postoperatoria, largos periodos entre la resección y el inicio de la QT adyuvante, puede hacerla inefectiva y peor tolerada por el paciente.

Aún quedan por desarrollarse ensayos clínicos aleatorizados que valore el uso y combinaciones óptimos de quimioterápicos citotóxicos y terapias diana.

II.3.2.- TERAPIAS ONCOLÓGICAS LOCORREGIONALES

II.3.2.1.- QUIMIOTERAPIA INTRAARTERIAL HEPÁTICA

El hígado es el único asiento de enfermedad metastásica en una gran mayoría de pacientes con CCR. El conocimiento anatomofisiológico de que el hígado sano está perfundido por predominantemente por sangre portal y que las lesiones de >1cm lo están fundamentalmente a expensas de la arteria hepática (112,113) lleva a la conclusión de que si se administra la QT por vía arterial se conseguiría un mayor efecto en el tejido tumoral disminuyendo los efectos secundarios del fármaco sobre el organismo (112,113).

Hay que tener en cuenta que el tratamiento intraarterial hepático nunca tendrá efecto sobre lesiones metastásicas localizadas fuera del hígado (114).

Los fármacos usados en terapia intraarterial deben tener una alta tasa de extracción hepática, un índice terapéutico elevado y baja toxicidad. La Fluorodexiuridina es el antimetabolito más frecuentemente empleado, con una extracción en el primer paso hepático del 95%, deposita 15 veces más fármaco en el tejido tumoral que en el parénquima sano y 400 veces más que lo observado en terapia sistémica (114). En Europa el agente más extendido es el 5-FU, aunque el Oxaliplatino está mostrando resultados favorables en estudios recientes (115,116).

Para la administración del fármaco, el paciente debe portar un catéter o bomba de perfusión colocada, preferentemente, en la arteria gastroduodenal o en la arteria hepática. Los catéteres suelen colocarse durante la cirugía bien del tumor primario, bien durante una cirugía hepática. Existe la posibilidad de colocar bombas de infusión percutáneas pero tienen menor durabilidad (117). El catéter se coloca, generalmente en centros altamente especializados y por cirujanos expertos, ya que las complicaciones asociadas al catéter (migración, sangrado...) han sido uno de los mayores frenos a la generalización de esta técnica. En condiciones óptimas, el catéter puede permanecer en uso durante un año en el 91% de los casos y dos en un 84% (118).

La toxicidad sistémica del tratamiento es baja y asociada a una eventual desviación del fármaco al tubo digestivo causando ulceración o diarrea. La toxicidad biliar, frecuente en el tratamiento con Fluorodexiuridina, es debida a que el árbol biliar también está irrigado por la arteria hepática, se puede reducir administrando de forma conjunta Dexametasona (119).

El tratamiento mediante QIH se ha utilizado principalmente en como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad inicialmente irresecable (120) donde ha demostrado mayores tasas de respuesta hepática (43% frente a 18% $p < 0,0001$) que no se correlacionan con una mejor supervivencia global de los pacientes, obteniendo como mejor dato de supervivencia una ventaja de 4,4 meses en QIH con Fluorodexiuridina frente a tratamiento sistémico con 5-FU y Leucovorín (121).

Parece que la QIH podría presentar una ventaja en asociación con QT cuando el tratamiento sistémico inicial no ha sido efectivo (122) y en el tratamiento preoperatorio de pacientes con lesiones inicialmente irresecables donde ha demostrado tasas de rescate para cirugía de hasta un 92% (90).

Respecto al tratamiento adyuvante con QIH, en un estudio randomizado con 156 pacientes, se demostró que cuando se asocia a QT sistémica en pacientes resecados con márgenes negativos, hay una mejor tasa de supervivencia a los dos años frente a aquellos pacientes tratados con QT sistémica sola, a pesar de demostrar también un mayor tiempo libre de enfermedad (31,3 meses frente a 17,2 meses $p = 0,02$), la supervivencia a largo plazo entre ambos grupos perdía significación estadística. Sin embargo, por un lado la mejor calidad de vida de los pacientes al ser tratados con QIH (121) y la gran efectividad sobre el hígado anima a seguir explorando su uso en asociación con nuevos regímenes sistémicos o cambiando los agentes quimioterápicos infundidos.

II.3.2.2.- TACE (*TransArterial Chemo Embolization*)

La circunstancia anatomofisiológica por la cual las lesiones metastásicas se nutren a expensas de la irrigación por ramas arteriales ofrece la posibilidad de explorar tratamientos dirigidos a la enfermedad hepática. Un tratamiento aún más selectivo que la quimioterapia intraarterial hepática sería infundir el tratamiento sobre la propia lesión, surge así la TACE (Trans Arterial Chemo Embolización).

La mayoría de los ensayos utilizan Irinotecán como quimioterápico, (aunque también se han utilizado Mitomicina, Cisplatino o Doxorrubicina, suspendido en partículas de hidropolivinilo alcohólico que se depositan entre el lesión y el parénquima sano, embolizando tras ello el vaso nutricional combinando así la QT superdirigida con la isquemia condicionada por la embolización (*figura 4*))

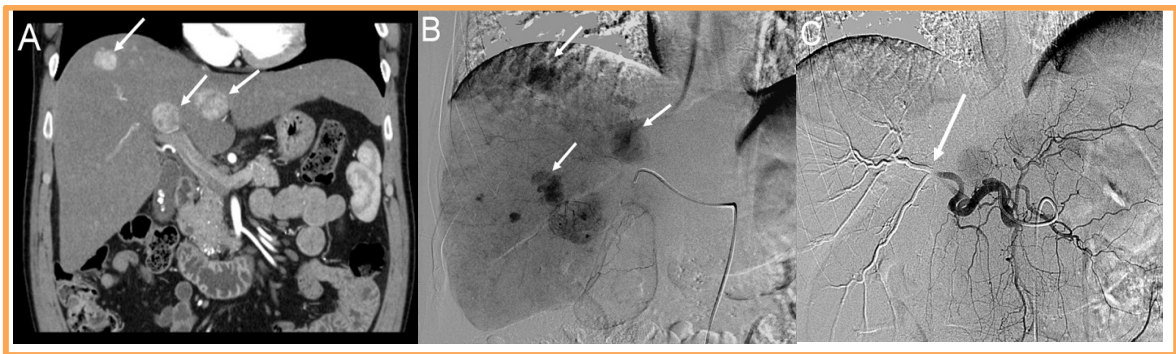


Figura 4- tratamiento de metástasis hepáticas mediante TACE

Este mecanismo permite una alta concentración del fármaco que se prolonga durante días con una baja afectación sistémica, siendo el dolor en el hipocondrio derecho el efecto secundario más frecuente, aunque una migración del catéter puede condicionar infusión extrahepática o incluso precisar una intervención quirúrgica (123).

Un estudio inicial en 20 pacientes demostró una reducción de más del 50% en los niveles de CEA en 12 pacientes y una reducción de lesiones tumorales en TC en el 80% pacientes (124). A la vista de estos resultados esperanzadores, se realizó un estudio multicéntrico con 55 pacientes que habían recibido tratamiento quimioterápico sistémico de forma intensa previamente, obteniendo tasas de supervivencia libre de enfermedad del 75% al año (125). Estos resultados esperanzadores han animado a planificar nuevos ensayos.

Aunque es demasiado pronto para establecer los beneficios e indicaciones de esta terapia, los buenos resultados iniciales y la buena tolerancia por parte de los pacientes parece que abre la puerta a que juegue un papel importante en el tratamiento locorregional de la enfermedad metastásica hepática.

II.4.- CIRUGÍA DE LAS METÁTASIS HEPÁTICAS

A pesar de las mejoras aportadas por todos los tratamientos no quirúrgicos, la tasa de supervivencia a los 2 años desde el diagnóstico de las metástasis es inferior al 40% en casi todas las series y este desciende drásticamente cuando hablamos de supervivencias a 3 ó 5 años (126)

Centrando en la cirugía la esperanza de supervivencia a largo plazo de estos pacientes, ésta ha evolucionado de forma paralela a todos los avances que se han dado en el conjunto de los tratamientos de los pacientes con MHCCR (QT, radiología, anestesia...) (80,127), asociando con estas técnicas una mejora en la planificación y control intraoperatorio se consigue una baja mortalidad hospitalaria (128,129).

Al margen del inexcusable dominio anatómico por parte del cirujano y la optimización de la presión venosa intraoperatoria por parte del anestesista, diversos avances técnicos han venido a revolucionar el abordaje quirúrgico, así la disponibilidad de ECOI permite monitorizar en tiempo real las lesiones tanto en el momento de planificar la resección como durante la misma lo que resulta capital con la nueva tendencia a la realización de resecciones ahorradoras de parénquima. El desarrollo de nuevos bisturís ultrasónicos permite apurar la resección en tumores con ubicaciones difíciles por su contigüidad a estructuras vasculares o biliares todo ello de forma simultánea al esfuerzo de los cirujanos hepáticos de apurar al máximo las posibilidades de realizar abordajes mínimamente invasivos.

II.4.1. ANATOMÍA DEL HÍGADO

La cirugía hepática moderna se fundamenta en la anatomía funcional hepática sistematizada por Couinaud en 1957, basada en la distribución intrahepática de los pedículos portales y las venas suprahepáticas (figura 5)

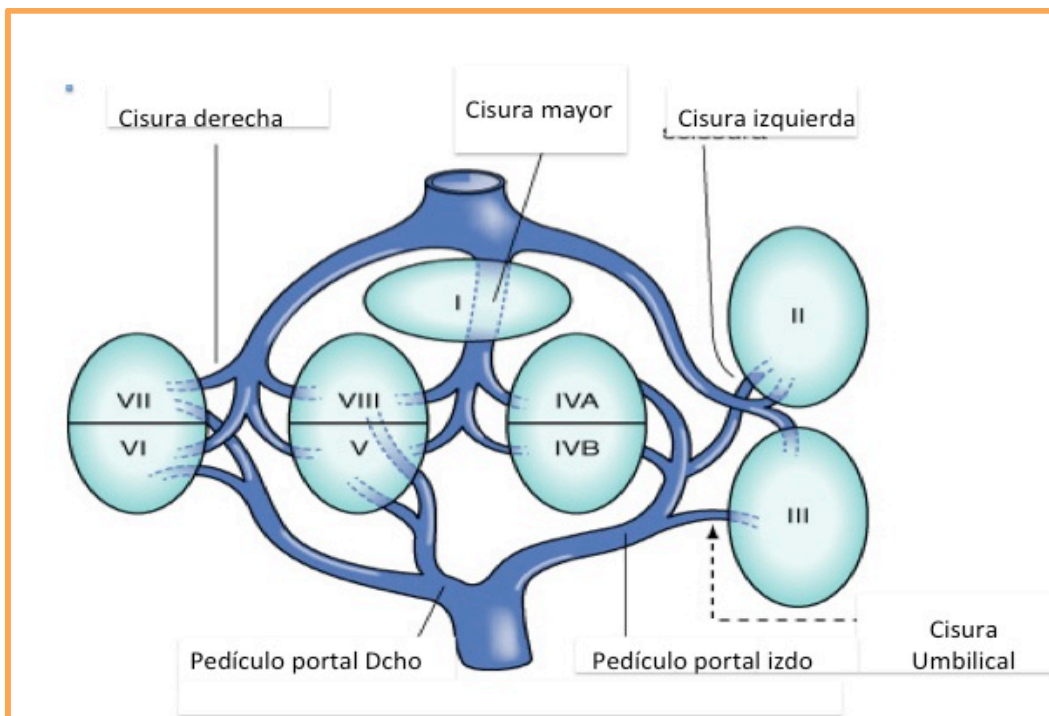


Figura 5.- Esquema de segmentación hepática

La anatomía, de inexcusable dominio para el cirujano tiene especial trascendencia en el caso de hígado dadas las especiales características de este órgano:

- El hígado es un órgano muy vascularizado y es imprescindible tener en todo momento un exquisito control vascular del mismo, ya que las lesiones vasculares de sus grandes vasos ocasionan pérdidas importantísimas en un periodo de tiempo mínimo con el consiguiente riesgo vital para el paciente.

- La estructura tridimensional interna del hígado la forman los llamados segmentos glissonianos, con su propia rama de cada uno de los elementos de la triada portal (porta, arteria hepática y conducto biliar). Su conocimiento tiene una especial trascendencia sobre la resección oncológica clásica de las lesiones.

II.4.2.- TÉCNICA QUIRÚRGICA

La técnica quirúrgica a realizar depende del número, tamaño, posición y proporción de parénquima remanente que se estima necesario para asegurar una normofunción hepática.

Se ha defendido clásicamente que siempre que sea posible deben realizarse resecciones anatómicas, es decir resecando segmentos hepáticos completos, ya que cumplen mejor los criterios oncológicos, aunque cada vez más se acepta que el principal objetivo es obtener márgenes sanos. La evidencia de que un margen no afecto es suficiente para considerar una resección como potencialmente curativa.

Sin embargo dada la obsesión actual por preservar el máximo tejido sano posible, se establecen algunas circunstancias en las que, en manos expertas, se debería considerar especialmente la realización de resecciones “ conservadoras de parénquima” (127,130,131)

- Hepatopatía crónica.
- Lesiones menores de 3 cm.
- Lesiones superficiales y palpables situadas en los segmentos anteriores.
- En situaciones en las que haya que realizar varias resecciones, especialmente en técnicas límite como la cirugía en dos tiempos.

II.4.2.1.- RESECCIONES ANATÓMICAS

Se definen como aquellas que siguen las cisuras anatómicas (132) con ellas se evita dejar tejido desvitalizado en el borde de resección que pueda ser el origen de complicaciones infecciosas.

En la *figura 6* se exponen los límites de las resecciones hepáticas anatómicas más comunes.

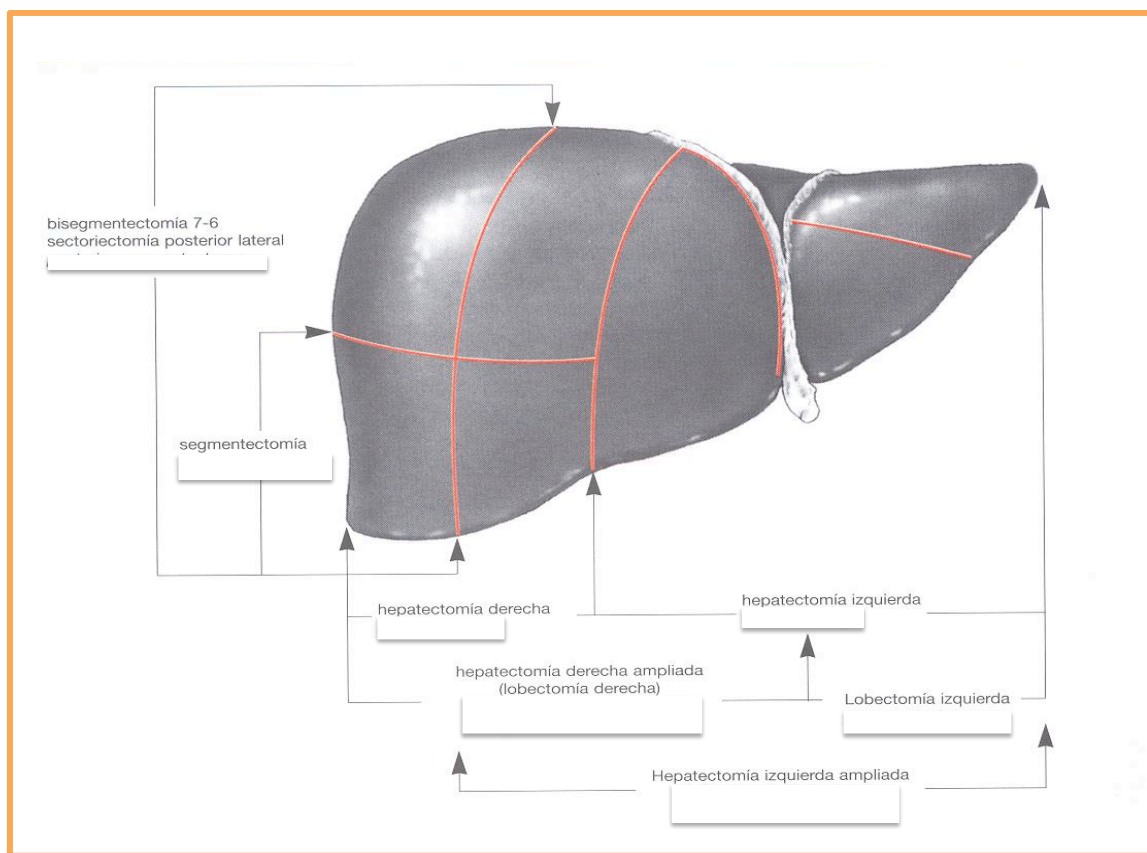
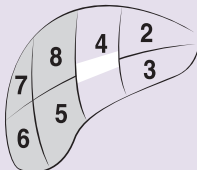
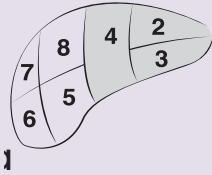


Figura 6.- Límites de resecciones más comunes

La nomenclatura tradicional daba origen a confusión entre los términos franceses y anglosajones por lo que en el año 2000 el comité científico de la Asociación Internacional Hepato-Bilio-Pancreática aprobó una nueva terminología que se conoce como Clasificación de Brisbane (132) (*tablas 6 a 10*)

*Tabla 6.- Terminología de Brisbane 2000. División de primer orden**

DIVISIÓN DE PRIMER ORDEN			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Esquema	Término quirúrgico
Hígado derecho o Hemihígado derecho	V, VI, VII y VIII (+/-segmento I)		<i>Hepatectomía derecha o Hemihepatectomía derecha (Indicar +/- segmento I)</i>
Hígado izquierdo o Hemihígado izquierdo	II,III y IV (+/-segmento I)		<i>Hepatectomía izquierda o Hemihepatectomía izquierda (Indicar +/- segmento I)</i>

Límites: El límite de la división de primer orden que separa los dos hemihígados es el plano medio del hígado que va desde la vena cava inferior a la fosa vesicular.³

*Fuente: Modificada de Casanova D et al. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1:27.

Tabla 7.- Terminología de Brisbane 2000. División de segundo orden*⁵

DIVISIÓN DE SEGUNDO ORDEN			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Esquema	Término quirúrgico
Sección anterior derecha	V, y VIII		<i>Seccionectomía anterior derecha</i>
Sección posterior derecha	VI y VII		<i>Seccionectomía posterior derecha</i>
Sección medial izquierda	IV		<i>Seccionectomía medial izquierda o Resección segmento IV o Segmentectomía IV</i>
Sección lateral izquierda	II y III		<i>Seccionectomía lateral izquierda o Bisegmentectomía II-III</i>

* Fuente: Modificada de Casanova D et al. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1:27.

Tabla 8 .- Terminología de Brisbane 2000. Addendum. División alternativa de segundo orden basada en la vena porta*

ADDENDUM, DIVISIÓN ALTERNATIVA DE SEGUNDO ORDEN (División de segundo orden basada en la vena porta)			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Esquema	Término quirúrgico
Sector anterior derecho o Sector paramediano derecho	V, y VIII		<i>Sectorectomía anterior derecha</i> o <i>Sectorectomía paramediana derecha</i>
Sector posterior derecho o Sector lateral derecho	VI y VII		<i>Sectorectomía posterior derecha</i> o <i>Sectorectomía lateral derecha</i>
Sector medial izquierdo o Sector paramediano izquierdo	III y IV		<i>Sectorectomía medial izquierda</i> o <i>Sectorectomía paramediana izquierda</i> o <i>Bisegmentectomía III-IV</i>
Sector lateral izquierdo o Sector posterior izquierdo	II		<i>Sectorectomía lateral izquierda</i> o <i>Sectorectomía posterior izquierda</i> o <i>Segmentectomía II-III</i>

#Sector anterior derecho y sección anterior derecha son sinónimos.

#Sector posterior derecho y sección posterior derecha son sinónimos.

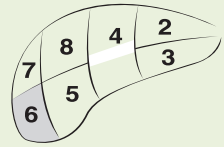
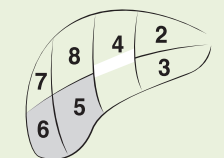
#Sector medial izquierdo y sección medial izquierda no son sinónimos y no son términos intercambiables porque no describen la misma zona anatómica.

#Sector lateral izquierdo y sección lateral izquierda no son sinónimos y no son términos intercambiables.

6

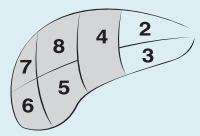
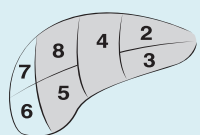
*Fuente: Modificada de Casanova D et al. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1:27.

Tabla 9.- Terminología de Brisbane 2000. División de tercer orden*

DIVISIÓN DE TERCER ORDEN			
Término anatómico	Segmentos de Couinaud	Esquema	Término quirúrgico
Segmentos I a IX	Cualquiera del I a IX		<i>Segmentectomía</i> (ej <i>Segmentectomía VI</i>)
2 Segmentos contiguos	2 Cualquiera en contigüidad del I a IX		<i>Bisegmentectomía</i> (ej <i>Bisegmentectomía V-VI</i>)

Es aceptable referirse a cualquier resección por sus segmentos de tercer orden (la hepatectomía izquierda puede llamarse también resección segmentos II, III y IV).

Tabla10.- Terminología de Brisbane 2000. Otras resecciones hepáticas “seccionales”*

OTRAS RESECCIONES HEPÁTICAS “SECCIONALES”		
Segmentos de Couinaud	Esquema	Término quirúrgico
IV, V, VI, VII y VIII 7(+/-segmento I)		<i>Triseccionectomía derecha o Hepatectomía derecha extendida o Hemihepatectomía derecha extendida</i> (Indicar +/-segmento I)
II, III, IV, V, VIII (+/-segmento I)		<i>Triseccionectomía izquierda o Hepatectomía izquierda extendida o Hemihepatectomía izquierda extendida</i> (Indicar +/-segmento I)

*Fuente: Modificada de Casanova D et al. Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía: Cirugía hepática. Anatomía quirúrgica hepática. Fundamentos anatómicos de las resecciones hepáticas. Terminología Brisbane 2000. Ediciones Arán; 1ª Edición 2004; 1:27.

II.4.2.2.- TÉCNICAS DE OCLUSIÓN Y CONTROL VASCULAR

Reducir al máximo la hemorragia intraoperatoria y la necesidad de transfusión es una máxima en la cirugía hepática de calidad. La hemorragia intraoperatoria es uno de los factores pronósticos más importantes en la cirugía hepática. La aplicación de métodos de oclusión vascular han supuesto un gran avance.

Existen múltiples aspectos a tener en cuenta cuando se plantea una oclusión vascular basados en el daño isquemia-reperfusión que se puede producir, tales como el preconditionamiento isquémico inicial, su carácter selectivo o no, el abordaje intra o extraglissoniano, su aplicación intermitente o continua o su duración.

La combinación de estas técnicas junto con el mantenimiento de unas presiones venosas centrales por debajo de 5 mm mercurio para controlar el sangrado retrógrado a través de las venas suprahepáticas durante la intervención permiten minimizar la pérdida hemática intraoperatoria.

II.4.2.2.1.- Preacondicionamiento isquémico inicial

Ampliamente descrito en la literatura, se describe como un corto periodo de unos 10 minutos, de isquemia por oclusión de la triada portal mediante una maniobra de Pringle, que incrementa la tolerancia del hígado a un periodo prolongado de isquemia posterior. Ésta maniobra que teóricamente protege frente al daño hepático por isquemia-reperfusión, especialmente a hígados con esteatosis o fibrosis primaria o inducida por quimioterapia, no ha contrastado sus teóricas ventajas en una revisión aleatorizada reciente (116) en el que pese a demostrar menor elevación enzimática y menor necesidad de transfusión en el grupo del preconditionamiento, esto no se tradujo en diferencias significativas en términos de morbimortalidad.

II.4.2.2.2.- Oclusión del pedículo hepático (Maniobra de Pringle)

Descrita por primera vez en 1908 por J.Hogarth Pringle (88), marcó un antes y un después en la cirugía hepática.

Se prepara colocando un torniquete ajustable alrededor del pedículo portal. Hay que tener en cuenta la existencia de una arteria hepática rama de gástrica izquierda que haría que la maniobra fuera parcialmente inefectiva.

La oclusión completa del pedículo hepático puede aplicarse de forma continua o intermitente con periodos de isquemia de unos 15 minutos con reperusión de 5 minutos con el fin de evitar el efecto perjudicial de una isquemia prolongada. El tiempo total de isquemia normotérmica o “caliente” sobre el hígado sano si se aplica de forma continua no debe sobrepasar los 60 minutos, 120 en caso de oclusión intermitente. En un hígado dañado estos tiempos se deben reducir a 30 minutos en clampaje continuo y 60 en clampaje intermitente (133–135) aunque no todos los autores respaldan el efecto protector del clampaje intermitente.

Esta maniobra que ha facilitado la resección hepática durante décadas ha caído en desuso con la mejora anestésica y técnica, siendo hoy en día un recurso en casos de complicaciones hemorrágicas intraoperatorias.

II.4.2.2.3.- Oclusión selectiva hiliar y suprahiliar

Propuesta por Makuuchi (136) y Bismuth (137) para disminuir el retorno venoso y evitar la congestión del territorio esplácnico secundario a la maniobra de Pringle, se interrumpe el flujo aferente de un hemihígado o bien de uno de los sectores del hígado derecho.

Especialmente útil en mesohepatectomías o hepatectomías centrales, aporta el beneficio de que su tiempo de isquemia es irrelevante para la fisiología del hígado durante el postoperatorio puesto que el tejido hepático isquemizado será extirpado, sin embargo esta técnica está asociada a una prolongación del tiempo quirúrgico. (133,135) .

II.4.2.2.4.- Abordaje suprahiliar o extraglissonianio

Descrita por Launois (138) aprovecha la envoltura de los elementos de la tríada portal por medio de la cápsula de Glisson, que los protege durante las maniobras de disección para realizar la oclusión. Requiere la penetración en tejido hepático por encima y por debajo de la placa hiliar para la disección del pedículo derecho o izquierdo. Permite, prolongando la disección la individualización de los pedículos portales sectoriales anteriores (segmentos 5 y 8) y posteriores (segmentos 6 y 7) derechos (133,135).

II.4.2.2.5.- Control y sección vascular aferente-eferente

Descrita por Lortat-Jacob para las hepatectomías derechas, consiste en el control y ligadura de los elementos vasculares de la porción hepática que se va a resear antes de iniciar la transección del parénquima, esto reduce la hemorragia intraoperatoria además de marcar el límite de la resección(133,135).

Con ayuda de la ecografía resulta relativamente fácil individualizar y ligar los elementos vasculares de la tríada portal. El reto técnico reside en el control de las venas suprahepáticas donde hay que prestar especial atención a las pequeñas venas que de forma directa drenan desde los segmentos posteriores (I, VI y VII) a la vena cava inferior retrohepática(133,135) así como con un eventual ligamento de Makuuchi. En hepatectomías izquierdas la disección suprahepática es más difícil ya que la frecuente conjunción de venas suprahepáticas izquierda y media tiene muchas veces lugar a nivel intrahepático(133,135).

II.4.2.2.6.- Otros métodos de control vascular selectivo

Control vascular aferente-no eferente: descrita por Bismuth(137) se inicia con disección y pinzamiento de los elementos portales sin ligarlos por completo para proseguir con la transección del parénquima con ligadura intrahepática de los elementos portales y suprahepáticos (133,135).

Oclusión vascular intraparenquimatososa con balón intraportal: Trabajosa técnica que se realiza bajo control ecográfico, consiste en la oclusión mediante catéter balón de la rama portal del segmento a reseñar,: La rama arterial se ocluye en el hilio mediante disección intraglissoniana (133,135) .

II.4.2.2.7.- Exclusión vascular total (EVT)

Descrita por Heaney (139) y popularizada por Huguet (140) tiene aplicación en tumores de gran tamaño o centrales circundantes a las venas suprahepáticas o a la cava; supone la exclusión vascular completa tanto aferente como eferente.

Esta técnica que se usa para abordar tumores centrales o de gran tamaño, supone un descenso del retorno venoso y aumento de las resistencias vasculares periféricas que aún realizándose de forma programada y con anestesiistas expertos no debería sobrepasar los 45 minutos en hígado sano y 30 en hígados cirróticos o que han recibido quimioterapia de forma agresiva (133,135) .

En ocasiones se puede requerir la realización de un *By-pass* veno-venoso entre los territorios supra e infradiafragmático.

Se realiza por orden una maniobra de Pringle (88) , oclusión de vena cava inferior infrahepática por encima de las renales (ocluyendo suprarrenales) y por último la vena cava inferior suprahepática. Tras completar la resección se deben retirar los *clamps* en orden inverso.

II.4.2.2.8.- Exclusión vascular total con refrigeración/ Cirugía hepática extrema

Cuando la intervención requiere cirugías prolongadas mayores de 60 minutos por la complejidad de la resección y de las anastomosis vasculares requeridas por afectación de la porta cava o confluencia de suprahepáticas se plantea la intervención previa perfusión hipodérmica del hígado para poder prolongar el tiempo de isquemia perfundiendo líquido a 4°C a través del sistema venoso portal disminuyendo la actividad metabólica, la degradación tisular y la lesión de la membrana celular.

Realizada sólo en centros superespecializados en cirugía hepática se asocia a mejor tolerancia hepática y renal a la isquemia (133,135,141,142) y una tasa reducida de complicaciones frente a pacientes en los que con lesiones límite similares se optó por la resección sin perfusión(141). La supervivencia a 5 años del 38% en pacientes que precisaron resección combinada hepática y vascular de la vena cava inferior, parece justificar el esfuerzo y riesgo quirúrgico (142).

Un paso más allá apoyado en la experiencia adquirida con el trasplante hepático es la hepatectomía total con resección hepática *ex situ ex vivo* en el banco mediante exclusión vascular total con refrigeración y uso de *By-pass* veno-venoso (133,135).

Hannoun et al (143) describieron una técnica combinada (*ante situm*) realizando exclusión vascular con perfusión de líquido refrigerado y sección de la vena cava inferior suprahepática dejando el hilio hepático intacto durante la resección. Belghiti et al (144) aportó una nueva variante seccionando también la vena cava infrahepática.

Como conclusión, si se utiliza la EVT y técnicas de reconstrucción vascular en casos de compromiso de la VCI o de las VSH, la resección no está necesariamente contraindicada pero es necesario una alta especialización técnica y una selección cuidadosa de los casos (133,135).

II.4.2.2.9.- Exclusión vascular con preservación del flujo de la cava

Aprovechando los principios del trasplante hepático con preservación de la vena cava inferior y con el fin de mitigar los trastornos hemodinámicas de la exclusión vascular total se ha postulado esta técnica para tumores grandes o centrales sin invasión de la vena cava. El control vascular se realiza mediante la maniobra de Pringle (88) y la oclusión de las VSH, sin oclusión de la VCI (133,135) utilizada en casos de tumores grandes y/o centrales sin invasión de la vena cava (133,135).

II.4.2.3.- TRANSECCIÓN HEPÁTICA Y EVOLUCIÓN TECNOLÓGICA

El afán por reducir la pérdida hemática durante la hepatectomía y el reto que suponen realizar con garantía resecciones ahorradoras de parénquima, de lesiones múltiples o localizaciones con mínimo margen respecto a los vasos ha impulsado a una depuración técnica pero también a un gran desarrollo tecnológico tanto de elemento puramente de disección (de la pinza hemostática al electrobisturí ultrasónico) a aquellos con función hemostática y coaguladora.

Actualmente los dispositivos más utilizados son :

- CUSA que combina cavitación por ultrasonidos, aspiración e irrigación aspirando el tejido hepático y manteniendo indemnes las estructuras vasculares y biliares para proceder a su ligadura o coagulación de forma individualizada, permitiendo disminuir tiempo y minimizar las pérdidas hemáticas.

- Tissuelink: Sistema de hemostasia-coagulación monopolar que lleva incorporado un sistema de perfusión salina. Identifica y disecciona los vasos y permite coagularlos si su diámetro es menor de 5 mm. La irradiación de calor que produce hace que deba usarse con precaución cerca de estructuras vitales.

Se están llevando a cabo nuevas experiencias con terminales que asocian radiofrecuencia o hidrodisección. Cada grupo debe discernir que terminal se adapta mejor a sus necesidades estableciendo una valoración coste beneficio dentro del tipo de cirugía que realicen.

II.4.2.4.- EVOLUCIÓN EN LAS ESTRATEGIAS QUIRÚRGICAS

II.4.2.4.1- Embolización portal

En el escenario actual en el que el principal obstáculo para aumentar el número de pacientes con enfermedad oncológica avanzada que se puedan beneficiar de una cirugía hepática potencialmente curativa es el volumen funcional postquirúrgico y el consiguiente riesgo de insuficiencia hepática, los cirujanos hepáticos han buscado la forma de aprovechar el conocimiento clínico y experimental existente sobre el efecto trófico que la vascularización portal ejerce sobre el parénquima hepático (145). Así Makuuchi publicó en 1990 la disminución en la muerte por fallo hepático en pacientes sometidos a resección hepática mayor cuando la vena hepática ipsilateral estaba obstruida (146), iniciando la obstrucción preoperatoria de una rama portal principal para inducir la hipertrofia compensadora del hemihígado contralateral, aumentando el futuro remanente funcional. La técnica llegó Europa en 1993 (147).

Desde entonces muchos autores han recurrido a esta técnica para optimizar la función hepática postoperatoria y evitar la insuficiencia hepática, principal causa de mortalidad posthepatectomía.

Por causas no bien conocidas, tras una agresión hepática se desencadenan mecanismos de regeneración hepática. El hepatocito tiene una gran capacidad para su desdiferenciación y expansión clónica(148). El principal encargado de esta función será el HGF mientras que otros factores de liberación intrahepática como el TNF α o extrahepática como la insulina actuarían como comitógenos con el HGF. Por ello, en pacientes diabéticos la respuesta será mejor que en los que no lo son. En el territorio embolizado no se produce necrosis tumoral sino apoptosis, por lo que el síndrome postembolización con dolor fiebre e hipertransaminasemia suele ser mínimo.

La embolización portal puede ser llevada a cabo de forma programada en pacientes como preparación para una resección hepática mayor. La técnica en si misma se asocia a una baja morbilidad y una mortalidad 0 en muchos grupos.

El volumen hepático residual se calcula mediante TC, bien utilizando directamente la relación entre VHT y PHR medidos por TC (149,150) o utilizando una fórmula para calcular el VHT en función de la superficie corporal y establecer una relación con el PHR medido por TC (151) que ha resultado ser la más exacta de las fórmulas empleadas (152).

En un hígado sano, el volumen mínimo considerado suficiente para minimizar el riesgo de fallo hepático está entorno a un 20-30% (148,153), pero, en estos pacientes, generalmente sometidos a QT sistémica se establece entorno al 30-40%, aunque la decisión debe ser individualizada teniendo en cuenta otros factores como la presencia de diabetes, síndrome metabólico o cirrosis hepática.

No hay forma de predecir la hipertrofia que se va a producir después de una embolización portal, se ha visto que cuanto menor es el volumen inicial, mayor es el grado de hipertrofia por lo que no se deben desestimar pacientes con muy escaso remanente (154,155).

Tras la embolización portal los pacientes son seguidos analíticamente. La hipertrofia del parénquima es muy rápida las 3 primeras semanas (aunque en ciertas patologías como la DM o la cirrosis puede alargarse) pero no deja de aumentar en las sucesivas semanas (154). Entorno a la tercera-cuarta semana, es el momento en el que se repiten las pruebas de imagen y en caso de alcanzar el volumen funcional postoperatorio necesario, se procede a la resección hepática.

Con la embolización portal se consiguen rescatar para una hepatectomía ampliada más del 60% de pacientes (156) antes relegados a recibir un tratamiento meramente paliativo con bajas tasas de morbimortalidad. Algunos autores (157) comparando pacientes sometidos a resección hepática mayor con o sin PVE, concluyen que los pacientes con PVE presentan menor morbilidad y fallo hepático postoperatorio. Otros prometedores estudios recientes (158) refieren alcanzar hasta un 47% de hipertrofia hepática tras 4-5 semanas permitiendo realizar resecciones complejas con remanente inicial menor del 25% en hígado normofuncionante o menor de 40% en hígado con un test de IGT > 10% a los 15 minutos.

En un estudio con pacientes previamente irresecables, en caso de alcanzar una resección R0 tras la PVE presentaron una supervivencia a los 3 y 5 años del 44 y 21% respectivamente (159).

El problema surge con el porcentaje de pacientes que tras realizar la embolización portal no alcanzan el crecimiento hepático necesario para afrontar la resección planeada ya que a la enfermedad metastásica se le asocia un crecimiento tumoral acelerado de las MH irrigadas por vasos arteriales en el seno de un parénquima sano privado de los factores tróficos aportados mayoritariamente por el flujo venoso portal, por lo que la selección de los pacientes que pueden ser beneficiarios de esta técnica es crucial para minimizar este riesgo.

En ocasiones y con la aparición de las estrategias de cirugía en dos tiempos la obstrucción del flujo portal se realiza intraoperatoriamente asociándose a resección parcial de la enfermedad metastásica (160).

II.4.2.4.2.- Cirugía en dos tiempos

Como ya hemos mencionado previamente la resección quirúrgica es el único tratamiento conocido que aporte periodos largos de supervivencia y la posibilidad de cura en pacientes con metástasis hepáticas(43,161–165).

La supervivencia media en pacientes con enfermedad hepática irresecable no superaba los 12-18 meses al inicio del siglo XXI (166–169), lo que unido a la introducción de la embolización portal (146,156,170) y la conocida capacidad de regeneración hepática, animó a los cirujanos a buscar nuevas vías de abordaje para intentar alcanzar la resección completa de la enfermedad hepática.

Bismuth y Adam postulan en los albores del siglo XXI que una hepatectomía que deja un remanente de enfermedad tumoral puede ser aceptada si una segunda hepatectomía puede completar la resección tumoral con intención curativa (171).

Los potenciales beneficiarios son aquellos pacientes con lesiones inicialmente irresecables o en el límite de la resecabilidad que presentan buena respuesta al tratamiento inicial con quimioterapia sistémica presentando respuesta o enfermedad estable en los estudios de imagen.

La estrategia se basa en que la regeneración hepática compensatoria del hígado remanente permita llevar a cabo una segunda resección curativa minimizando el riesgo de insuficiencia hepática postoperatoria.

La primera intervención, clave del procedimiento, tiene como principal misión posibilitar que la segunda resección completa sea curativa. En ella se estudia la extensión de la enfermedad hepática (bilobar en todos los casos) mediante palpación y ecografía intraoperatoria y se llevaba a cabo una resección hepática oncológica sobre un lóbulo hepático, que en la mayor parte de las ocasiones será el futuro hígado remanente, en forma generalmente de resecciones atípicas y evitando la movilización hepática y disección del pedículo. En la descripción original de la técnica se resecaban el mayor número de lesiones posibles en la primera hepatectomía con la intención de completar la R0 en la segunda (171), pero en 2004 el grupo de Estrasburgo planteó que la primera intervención debería ser lo más simple y ahorradora de parénquima que sea posible, resultando óptimo abordar en la primera hepatectomía el hemihígado a preservar, evitando manipular en un segundo tiempo un parénquima a preservar friable por la quimioterapia, hipertrofiado y con las secuelas de una resección previa (172) .

Tras la primera hepatectomía inicialmente se dejaba un periodo libre de tratamiento de unas 4-6 semanas, tratando así de favorecer la regeneración de tejido hepático y evitar la citotoxicidad hepática asociada a la QT sistémica (85,173–175) antes de proceder a la segunda intervención.

En ensayos posteriores, aprovechando el conocimiento de la hipertrofia compensadora que la embolización portal ejerce sobre el parénquima hepático (146) se asoció una ligadura portal sobre el hemihígado que se planea reseca en un segundo tiempo con la intención de acelerar el crecimiento hepático.

La evidencia de que ni los agentes citotóxicos ni el Bevacizumab (77,176) impiden la regeneración hepática tras embolización portal y tras los estudios histológicos que demuestran el aumento de proliferación de células tumorales en la periferia de las lesiones en las piezas quirúrgicas tras la segunda hepatectomía (177) , han hecho que algunos autores se inclinen por mantener tratamiento quimioterápico sistémico tras la primera hepatectomía y reevaluación tras 4 ciclos para valorar la posibilidad de realizar una segunda hepatectomía para alcanzar la resección completa de la enfermedad.

Este abordaje se llegó a vincular en estudios iniciales (178) a una morbilidad tras la segunda cirugía de un 59% y una mortalidad nada despreciable (9-15%) a expensas fundamentalmente de una insuficiencia funcional hepática secundaria a escaso volumen residual(172). Sin embargo, en otra serie del grupo de Adam ofrecía al 69% de pacientes que alcanzaban la resección hepática completa una supervivencia a los 5 años que alcanzaba el 42%, lo que los equipara con los pacientes que conseguían la resección radical hepática en un solo tiempo (178).

La depuración técnica y la asociación de técnica ablativas no resectivas ha permitido alcanzar la resección completa hasta un 75% de los pacientes seleccionados con una morbilidad aceptable y con un 0% de mortalidad perioperatoria en algunas series (172).

Existen publicaciones en las que la primera intervención hepática se realiza de forma simultánea a la cirugía del primario (178).

II.4.2.4.3.- Associating Liver Partition and Portal ligation for Staged hepatectomy (ALPPS)

En resecciones hepáticas extensas (146) o en la cirugía hepática en dos tiempos (171), cuando se calcula un volumen funcional residual insuficiente, se suele recurrir a la embolización portal percutánea (153,172) o a la ligadura portal intraoperatoria (179–181). La regeneración hepática incluso con oclusión portal suele necesitar una espera de 3-8 semanas (153,172,179–181) para alcanzar una hipertrofia parenquimatosa suficiente, debido a la persistencia o formación de circulación vicariante intrahepática lo que enfrenta al paciente a dos circunstancias; bien una posible progresión tumoral durante el tiempo necesario para alcanzar un volumen residual suficiente para afrontar la resección hepática (182,183) o bien que no se llegue a alcanzar el crecimiento parenquimatoso deseado lo que convertiría al paciente en riesgo de irreseabilidad o aumentaría el riesgo de insuficiencia hepática posthepatectomía (184,185).

Con el objetivo de anular la circulación portal intrahepática, Baumgart publicó en 2011 tres casos de pacientes a los que se realizó una transección hepática a nivel de la incisura umbilical y ligadura portal derecha en un primer tiempo quirúrgico para, a los 9 días, tras alcanzar un aumento suficiente del VRF de los segmentos II-III completar la cirugía en dos tiempos con una trisectomía derecha para alcanzar la resección hepática necesaria. Otros autores reprodujeron la técnica pero realizando la transección a nivel de la línea de Cantlie (186,187). Esta nueva técnica que ha recibido el nombre de ALPPS (*Associating Liver Partition and Portal ligation for Staged hepatectomy*) (188) (*figura 7*) supone un gran avance al conseguir una hipertrofia acelerada permitiendo realizar las dos intervenciones en un corto espacio de tiempo que puede apurarse hasta los 7 días (189), atenuando el riesgo de hipertrofia insuficiente y progresión tumoral, problemas clásicos de las técnicas de oclusión portal.

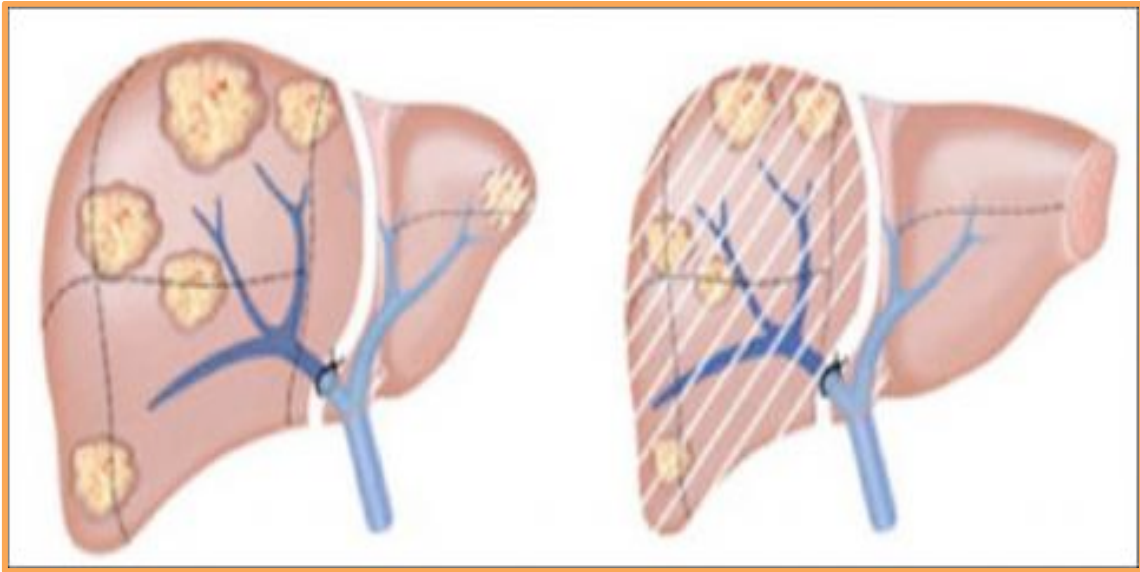


Figura 7.- Técnica ALPPS

Esta técnica que abre una prometedora vía de tratamiento para pacientes considerados como irreseccables (188,190) aún no se ha generalizado ya que está vinculada a morbilidad considerable. En las series iniciales alemanas se publicaba una mortalidad del 12% (190) principalmente por fallo hepático o infección, sin embargo en estudios multicéntricos posteriores la tasa ascendía al 15% (191) Además, el riesgo de insuficiencia hepática posthepatectomía sigue siendo elevado para algunos autores.

En la búsqueda de perfeccionar la técnica reduciendo morbilidad pero sin perder el efecto de regeneración hepática acelerada de la técnica inicial se han propuesto diversas variaciones sobre la técnica inicial; surgen así modificaciones como el *Partial ALPPS* (192) que realiza una transección de un 50% asociado o no a eventuales metastasectomías/ablaciones en la primera intervención . Uno de los grupos pioneros (192) publica una mortalidad 0 en sus primeros 6 pacientes abordados mediante esta técnica frente al 22% que presentan en la técnica originaria.

Autores españoles (193) han propuesto como alternativa a la transección completa en la primera intervención la realización de un torniquete, publicando varios casos puntuales, primero realizando el torniquete a nivel de la línea de Cantlie y posteriormente en la cisura umbilical. El torniquete se realiza mediante una transfijión

extraglissoniana de Vicryl 3mm y comprobando intraoperatoriamente la ausencia de flujo intrahepático mediante ecografía; Esta técnica a la que sus autores atribuyen una muy baja morbimortalidad y unas pérdidas hemática mínimas ha recibido el nombre de ALTPS (*Associating Liver Tourniquet and Portal vein occlusion for Staged hepatectomy*)

Probablemente surjan nuevas modificaciones de la técnica inicial pero lo que parece claro es que esta nueva vía de resección hepática ofrecerá una oportunidad a pacientes previamente desahuciados, aunque los requerimientos tanto de técnica quirúrgica como de material y recursos hospitalarios que asocia la hará viable sólo en centros con gran experiencia y volumen de cirugía hepática.

II.4.2.5.- TÉCNICAS DE IMAGEN EN LA PLANIFICACIÓN QUIRÚRGICA

II.4.2.5.1.-Volumetría

El tratamiento de imágenes del hígado con aplicaciones informáticas avanzadas permite la planificación de cirugía hepática oncológica especialmente interesante en pacientes con volumen de futuro hígado remanente escaso y no solo en el trasplante de donante vivo(194,195).En pacientes con lesiones bilobares y múltiples permite ensayar diversas alternativas para evitar resecciones mayores innecesarias. En estos pacientes el cálculo de la volumetría hepática ayuda a reducir la incidencia de complicaciones asociadas a IH (196–198). Existen estudios donde se asocia al estudio volumétrico un estudio funcional mediante IGT (199)

También resulta útil cuando la relación entre el limite tumoral y las estructuras vasculares o biliares puede comprometer una resección R0 (200) :

- Situaciones de riesgo vascular
- Tumores centrales
- Proximidad a suprahepática media
- Tumores en íntima relación a cava retrohepática o en segmento I

II.4.2.5.2.- ECografía IntraOperatoria / ECOI

Aunque el estudio preoperatorio con TC o RNM junto con la toma de decisiones en sesión multidisciplinar son la clave para una correcta evaluación de los pacientes con MH, la posibilidad de realizar un estudio ecográfico para cotejar con el planteamiento basado en base a la RNM y la TC en el momento de la cirugía puede dar valiosa información al cirujano .

La ecografía intraoperatoria representa el primer paso en la cirugía hepática sin necesidad de movilización hepática y es considerada un estándar de calidad en la cirugía hepática ya que aporta más de un 90% en términos de sensibilidad y especificidad a pesar de ser una técnica explorador-dependiente. Se necesita una sonda especial en T o un terminal ecolaparoscópico de 5 ó 7.5 MHz lo que permite profundizar hasta los 10-12 cm identificar lesiones sólidas de 2-3 mm (201).

La ecografía intraoperatoria detecta entre un 5-20% de las lesiones no detectadas por la TC o no palpables y permite modificar la actitud terapéutica hasta un 20-30% (202,203) en función de los hallazgos en cuanto a número y tamaño de lesiones y su relación anatómicas respecto a los grandes vasos y estructuras biliares permitiendo una mejor identificación del plano de transección lo que resulta de capital importancia con la actual tendencia a buscar resecciones ahorradoras de parénquima y en el abordaje laparoscópico donde la sensación táctil está abolida y el margen posterior representa un reto (204) . La ecografía intraoperatoria ayuda a asegurar márgenes adecuados en estas circunstancias lo que es determinante para el pronóstico del paciente (131)

La ecografía intraoperatoria facilita también la planificación en técnicas donde la anatomía intraparenquimatosa puede estar distorsionada respecto a los referentes externos habituales como en la “*Hanging maneuver*” en tumores voluminosos del lóbulo hepático derecho (205).

Otras situaciones donde la posibilidad de realizar una ecografía ayuda al cirujano antes y durante la transección hepática son (206,207):

- Lesiones entre los segmentos III y IV cerca del ligamento falciforme
- Proximidad o amenaza de venas suprahepáticas
- Variantes anatómicas vasculares
- Evitar congestión del remanente hepático
- Dilataciones biliares secundarias a adhesión tumoral

El uso de QT adyuvante y la expansión de los criterios de selección de pacientes para cirugía ha elevado la exigencia sobre los estudios radiológicos preoperatorios. El efecto que la QT tiene sobre el parénquima hepático distorsiona el límite entre parénquima sano y afecto y plantea en ocasiones el reto de las lesiones evanescentes tras la neoadyuvancia quimioterápica por lo que resulta aún más útil la posibilidad de realizar una última revisión del parénquima en el mismo momento de la cirugía.

II.4.2.5.2.- Contrast Enhanced Intraoperative Ultrasound (CE-IOUS)

La ECOI tiene limitaciones a la hora de valorar las lesiones ubicadas en la superficie hepática y en parénquimas castigados como es el caso del hígado graso, cirrosis o tras haber recibido altas dosis de QT. El uso de contraste intravascular (208,209) y la elastografía (210,211), permiten alcanzar una precisión del 96% en la detección de metástasis ocultas (209) lo que lleva a cambiar la técnica quirúrgica programada en un 20-30% de los casos (202,203).

II.4.2.6.- LAPAROSCOPIA Y METÁSTASIS HEPÁTICAS

La cirugía laparoscópica ha demostrado en una larga serie de procedimientos quirúrgicos proporcionar una convalecencia más corta y liviana a los paciente (212–215). Los beneficios de un dolor postoperatorio menor, unas incisiones reducidas y una menor estancia hospitalaria, han hecho que desde la década de los noventa el abordaje laparoscópico se haya ido consolidando como la técnica de elección en muchos procedimientos quirúrgicos.

A pesar del teórico riesgo de que el neumoperitoneo provocara una embolia gaseosa, la primera resección hepática anatómica se realizó en 1996 (216). Sin embargo, la cirugía hepática laparoscópica no se ha generalizado, en parte porque se trata de una cirugía considerada como técnicamente muy exigente y en parte por la gran inversión en cuanto a material laparoscópico que supone (Ecógrafo, bisturí ultrasónico...). La tendencia en los últimos años hacia resecciones conservadoras de parénquima (131,217) tampoco ha colaborado con la generalización de la cirugía laparoscópica en el caso particular de las MH localizadas en el espesor del parénquima (218) o en los segmentos posterosuperiores del hígado (219,220). El bajo porcentaje de resecciones anatómicas implica un mayor riesgo de hemorragia (221) y fuga biliar fundamentalmente el localizaciones centrales (222). Por otro lado la ausencia de *feedback* táctil (220) y la dificultad en delimitar de forma fiable los límites de la resección hacen que, salvo en el caso de lesiones periféricas, se lleven a cabo en unos pocos centros altamente especializados. Con la ayuda de la ECOI para establecer los límites de las lesiones y sus relaciones con las estructuras de la arquitectura hepática (223) Actualmente existen diferentes estudios retrospectivos no randomizados en los que se demuestra que en pacientes seleccionados la resección laparoscópica puede ser llevada a cabo con una baja morbilidad, una tasa de conversión por debajo del 5% y una mortalidad asimilable a los pacientes intervenidos por cirugía abierta en CCR (224)lo que ha llevado a aceptar la laparoscopia siempre que la estrategia oncológica no varíe y el objetivo sea la resección R0. Sin embargo, en un estudio multi-institucional japonés ya se pone en evidencia que en pacientes seleccionados, se pueden conseguir iguales tasas de recurrencia y supervivencia a 5 años con iguales tasas de complicación y mortalidad con una menor estancia y pérdida hemática (225).

II.4.2.6.1.- Resección sincrónica de lesiones hepáticas y primario colon por laparoscopia

El abordaje clásico del cáncer colorrectal con lesiones hepáticas sincrónicas consistía en la resección de la lesión primaria en un primer tiempo dejando la resección hepática para 2-6 meses después (226,227). Actualmente se desconoce el orden óptimo de tratamiento, aunque en los últimos años se han publicado diversos estudios, incluyendo un meta-análisis que demuestran el beneficio de la resección conjunta del tumor primario y las metástasis hepáticas (10,228–230). La generalización del abordaje laparoscópico del tumor primario ha animado a intentar el abordaje laparoscópico conjunto. La experiencia se reduce a casos seleccionados en centros especializados y en general cuando las lesiones hepáticas son únicas, menores de 5 cm y se localizan en segmentos anteriores (231). Al igual que si se realizara por abordaje laparotómico, debe ponerse especial precaución para evitar el edema por estasis venoso que un eventual clampaje vascular del hilio hepático puedan tener sobre la anastomosis intestinal

II.5.- ESTRATEGIAS DE ABLACIÓN LOCAL

No existe ningún tratamiento excepto la cirugía que haya demostrado ser curativo a largo plazo (31,35,175,232,233). Las técnicas de ablación local surgen como complemento a la cirugía radical cuando no es posible aplicarla en toda la enfermedad metastásica bien porque el tamaño, número o distribución de las lesiones impida su resección radical con volumen funcional postoperatorio suficiente o como alternativa en pacientes de elevado riesgo quirúrgico dada su adaptabilidad a abordajes mínimamente invasivos y baja morbilidad asociada (126):

La evidencia científica actual no permite tratar a los pacientes con estas técnicas de forma alternativa a cirugía salvo en algunas circunstancias concretas en que se podría valorar (31,32,35,37,232–235):

- Varias metástasis pequeñas que por su localización o distribución necesitaría una gran resección no tolerada por el paciente.
- Metástasis bilaterales irresecables (hasta 8 lesiones)
- Recidiva tras cirugía no resecable quirúrgicamente.
- Pacientes que no están en condiciones de tolerar una anestesia general o la cirugía requerida.

II.5.1.-RADIOFRECUENCIA

La ablación por radiofrecuencia es la técnica más extendida para la ablación local de metástasis hepáticas. Es un método que utiliza el calor para destruir las células tumorales.

La aguja que contiene el electrodo y que se encuentra conectada a un generador de radiofrecuencia se inserta, guiada bajo ECO, TC o RM (intraoperatoriamente o en la sala de rayos) en el centro de la lesión y por medio de corriente alterna, que causa la aceleración iónica del tejido, se alcanzan más de 100°C, y se produce la necrosis del tumor y de un pequeño halo del parénquima alrededor de la misma . El calor recibido por el tejido disminuye de manera exponencial según el tejido se aleja del electrodo, esto

ayuda a respetar el máximo de parénquima sano. La proximidad de vasos a la lesión provoca la fuga de energía calorífica lo que disminuye el rendimiento de la técnica en las lesiones situadas cerca de los vasos (236–238). Otras limitaciones de la técnica son su bajo rendimiento en lesiones superficiales y en aquellas de gran tamaño(236,238,239). Así se consideran contraindicaciones relativas lesiones de más de 35mm, más de 5 lesiones, ubicación a menos de 1cm de un ducto biliar o <4mm de un pedículo vascular importante (236–238).

La morbilidad asociada a la técnica se sitúa por debajo del 10% (240), siendo las complicaciones más frecuentes la hemorragia, la fístula biliar y la formación de un absceso hepático. La mortalidad es inferior al 1% (240).

Por otra parte los criterios de selección de los pacientes, del número y tamaño de las lesiones susceptibles de ser tratadas mediante ésta técnica no están aún bien definidos, se considera inefectivo en lesiones de más de 3 cm por su alta tasa de recurrencia local de entre un 25-50% (236–239). La recurrencia local también está más asociada a la realización de la técnica por vía percutánea frente a la realizada en quirófano, 16% frente a 4% (239), probablemente porque en quirófano la posibilidad de movilizar el hígado y el uso de ECO intraoperatorio favorecen un mejor rendimiento de la técnica.

Los estudios que compara radiofrecuencia frente a cirugía están limitados a series retrospectivas, que demuestran una gran diferencia en cuanto a recurrencia local y supervivencia a largo plazo a favor de la resección (16% a 60% recurrencia y 0-24% supervivencia)(236–238) aunque estos resultados se dan es estudios con un enorme sesgo de selección por lo que no es posible deducir conclusiones válidas.

En general se acepta que la RF puede añadir un modesto beneficio en cuanto a supervivencia en pacientes seleccionados cuando no se puede alcanzar la resección completa de las lesiones.

II.5.2.-CRIOTERAPIA

La crioterapia consiste en la destrucción de las metástasis por congelación. La técnica consiste en insertar intraoperatoriamente un dispositivo en el interior de la lesión tumoral en el cual se aplica nitrógeno líquido a -196°C , causando así congelaciones repetidas que causan cristales de hielo intra y extracelulares que destruyen el tumor. Se ha utilizado como tratamiento aislado pero también para ampliar márgenes en situaciones límites para la resección (32).

La crioablación tiene en su contra que requiere una infraestructura muy compleja por la conservación, transporte y manejabilidad del nitrógeno (32), por otra parte lleva asociada una morbimortalidad propia de la técnica como son la mioglobinuria o la muerte por crioshock. Todo esto la limita a grandes centros y hace que caiga en desuso a favor de la radiofrecuencia que ocupa su mismo espacio terapéutico y resulta más accesible y segura.

II.5.3.- OTROS MÉTODOS DE ABLACIÓN LOCAL

II.5.3.1.- ABLACIÓN POR MICROONDAS

Se trata de una técnica de nueva aparición que utiliza radiación electromagnética de alta frecuencia para destruir las metástasis por daño termal causando una necrosis colicuativa . Esta forma de destrucción térmica tiene una potencia mayor que la radiofrecuencia pudiendo destruir más rápido lesiones mayores y evitar el efecto de la proximidad a vasos cercanos (126), por lo que también existe preocupación por las potenciales lesiones a estructuras circundantes. Su uso en las metástasis hepáticas aún no está bien establecido ya que en las series existentes se tratan varios tipos de lesiones hepáticas, asociándose o no a otros procedimientos (241,242) por lo que es difícil de establecer el papel que juega esta técnica en la morbilidad o en la supervivencia de las series.

II.5.3.2.-RADIOTERAPIA

La RT tradicional nunca ha jugado un papel relevante en el tratamiento de las lesiones hepáticas, pero los avances en QT y cirugía están convirtiendo a los pacientes con metástasis inicialmente irresecables en pacientes crónicos en lo que se pueden llegar a alcanzar supervivencias de hasta 5 años combinando varios tratamientos. Se ha despertado así un gran interés por desarrollar terapias locorregionales alternativas que permiten en algunos casos rescatar pacientes por cirugía y en otros mejorar su supervivencia. En los últimos años se ha empezado a tratar enfermos con técnicas de braquiterapia dirigida TARE , SIRT y también con RT externa mediante esterotaxia SBRT y a la vista de los buenos resultados obtenidos en pacientes con hepatocarcinoma se está intentando trasladar al tratamiento de las metástasis (243).

La TARE (*Trans Arterial Radio Embolización*) aprovecha el aporte sanguíneo de las metástasis a expensas de la vascularización arterial lo que permite una mayor dosis del radiofármaco en la lesión con una mínima toxicidad hepática y sistémica (244).

La SIRT (*Selective Internal Radio Therapy*) es una modalidad de braquiterapia que se usa microesferas cristalinas no biodegradables cargadas con Ytrio 90 que al degradarse a Cironio 90 emiten radiación beta (245).

Se han publicado estudios que apoyan la idea de que la TARE no impide un tratamiento quirúrgico posterior obteniendo tasas de respuesta similares a otros pacientes con metástasis inicialmente irresecables tratados con QT sistémica. Aún pendientes de los resultados de estudios randomizados que aclaren el verdadero papel de la TARE la TACE y la SIRT resulta esperanzador poder dar un tratamiento dirigido a la lesión tumoral ahorrando toxicidad al parénquima hepático y al resto del organismo.

LA SBRT (*Sterotactic Body Radiation*) con corrección de los movimientos respiratorios, ha aumentado el exiguo margen terapéutico de la RT externa en el tratamiento de tumores hepáticos, siempre y cuando se pueda dar una dosis de 60 Gy (243), ya que dosis menores se asocian a una alta tasa de recurrencia local.

II.6.-ESCENARIOS CLÍNICOS

II.6.1.- LESIONES METACRÓNICAS

Los pacientes que presentan lesiones únicas o localizadas en un hemihígado en ausencia de factores de mal pronóstico suelen ser indicación de cirugía de inicio siguiendo los criterios básicos de resección anatómica reglada.

No hay beneficio en tratar con QT neoadyuvante a pacientes con lesiones claramente resecables (79). En caso de asociarse a criterios clásicos de mal pronóstico como lesiones múltiples, bilobaridad o CEA elevado, aunque sean consideradas como resecables parece recomendable iniciar el tratamiento con QT neoadyuvante con el fin de controlar la enfermedad micrometastásica y valorar la respuesta a QT, tras lo que se plantearía la resección quirúrgica (*figura 7*).

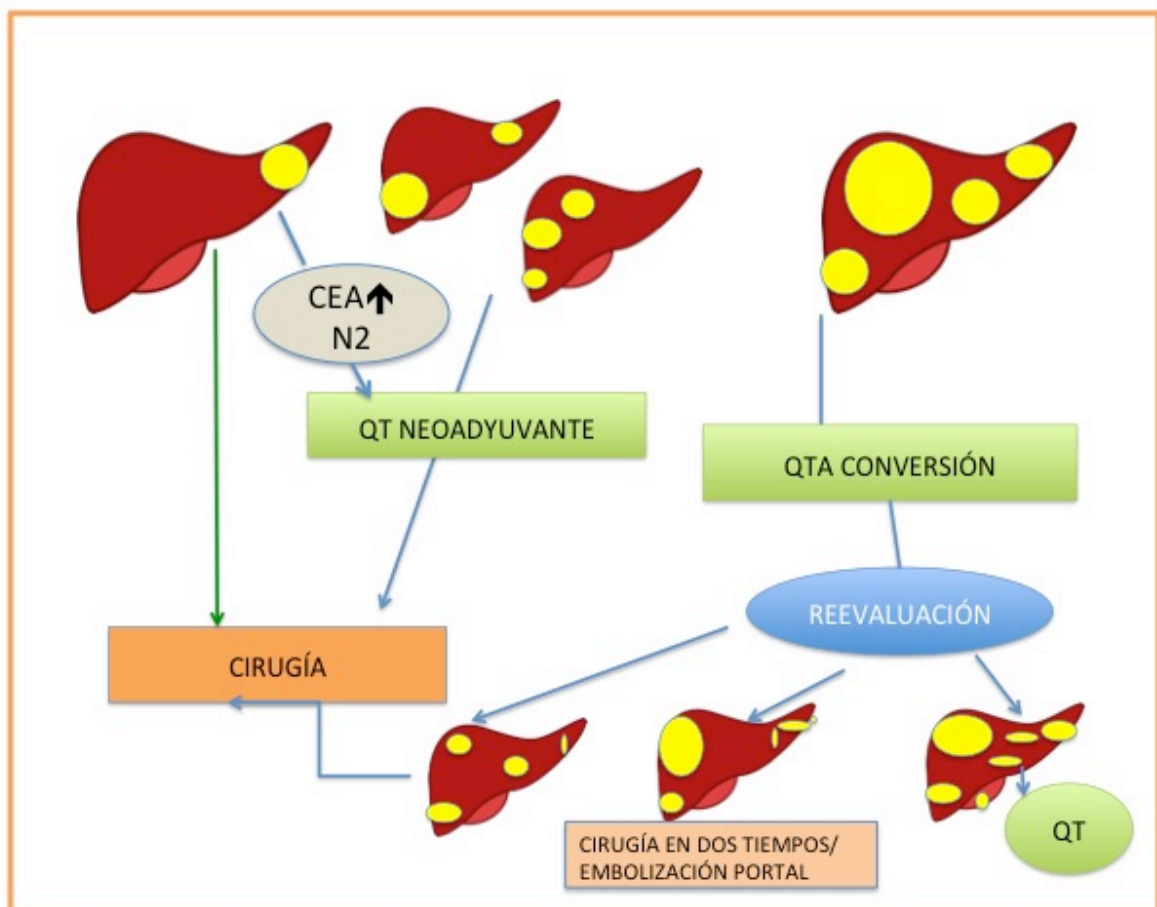


Figura 7.- Algoritmo de tratamiento de MCCR metacrónicas

En casos en los que la enfermedad sea inicialmente irresecable o en el límite de la resecabilidad, los pacientes serán incluidos en un esquema de QT de conversión(80,89,90,174,246) siguiendo un control radiológico seriado valorando el momento óptimo de resección en sesión multidisciplinar así como el tipo de intervención:

- Cirugía directa si volumen funcional hepático suficiente.
- En caso de no estimarse una VFH suficiente se debe valorar entre las técnicas de hipertrofia hepática (180,181,247) o cirugía en dos etapas (175,178) que mejor se adecúa a cada paciente y a la experiencia del centro.

Si la enfermedad progresa durante la QT se estima que es mejor cambiar el tratamiento neoadyuvante hasta que la enfermedad se estabilice/responda ya que intervenir en progresión ofrece malas supervivencia (53).

II.6.2.- LESIONES SINCRÓNICAS

Del 50% de pacientes con cáncer colorrectal que desarrollan metástasis un larga proporción lo hará de forma sincrónica (82,84,161,227,248,249)(4, 25-29 2013). Las metástasis sincrónicas se asocian clásicamente a un peor pronóstico y además sólo un 15-30% se consideran resecables Los pacientes con enfermedad sincrónica comprenden un grupo con características biológicas y pronósticas diferenciadas y requieren ser evaluados mediante estudios específicos (10,228,233,249–251) Al igual que ocurre con las lesiones metacrónicas, la cirugía es la mejor opción de tratamiento siempre que sea posible (22,252).

En los pacientes con diagnóstico de tumores colorrectales y MH sincrónicas es multimodal incluyendo QT, RT y cirugía, constituyendo el orden de resección de la lesión primaria y la enfermedad metastásica el principal tema de controversia (251).

En términos generales la estrategia terapéutica óptima en estos pacientes viene determinada por dos aspectos: La clínica asociada al tumor primario y la potencial resectividad de las lesiones metastásicas (28,32,35,89,232,233,253).

La resección del tumor primario no ofrece beneficios en términos de supervivencia si no se reseca la enfermedad metastásica (31,254,255) por lo tanto la escisión de la lesión primaria en pacientes con enfermedad metastásica irresecable está justificada sólo cuando la clínica local es sintomática y no puede ser controlada con técnicas menos invasivas como la colocación de stents endoscópicos.

En pacientes con enfermedad metastásica inicialmente irresecable, tanto los estudios de Rene Adam (89) con quimioterapia sistémica como las series del Memorial (90,246) mediante quimioterapia intraarterial hepática han demostrado tasas de conversión a enfermedad resecables por lo que la quimioterapia de conversión debería ser el primer tratamiento a considerar.

En aquellos pacientes en los que tanto la enfermedad primaria como la hepática son resecables existen tres opciones de tratamiento:

- Resección en dos tiempos quirúrgicos abordando en un primer tiempo la enfermedad colorrectal.
- Resección en dos tiempos abordando primero la enfermedad hepática.
- Resección simultánea de enfermedad hepática y colónica

La mejor opción de tratamiento debe ser tomada tras evaluación en comité multidisciplinar tras valorar cual de las localizaciones es clínicamente prioritaria y teniendo en cuenta los recursos del centro y el plan de tratamiento sistémico más apropiado para cada paciente en particular.

El tradicional esquema de intervenir primero el colon está particularmente indicado en pacientes con enfermedad hepática limitada y en pacientes con clínica local (hemorragia, suboclusión, perforación o portadores de endoprótesis...) en los que una demora de la resección de la lesión primaria implica un gran riesgo de perforación o diseminación tumoral peritoneal (229,256,257). En caso de intervención de urgencia por hemorragia u obstrucción del primario no debería asociarse tratamiento sobre la enfermedad hepática, más aún en caso de intervención de urgencia por perforación, donde cualquier hipotético beneficio sobre la enfermedad hepática sería neutralizado por el elevado riesgo de diseminación peritoneal (126).

Ampliar este esquema clásico a pacientes con afectación hepática avanzada y clínicamente asintomático iría en contra de la evidencia científica actual ya que:

- El pronóstico viene determinado por la enfermedad hepática más que por el CCR
- En la historia natural del estadio IV en pacientes asintomáticos la probabilidad de desarrollar clínica o complicaciones relacionadas con el tumor primario es de un 10% (126).
- La administración de QT pasa a ser prioritaria y se asocia a un aumento de la supervivencia. Además en el caso de enfermedad hepática irresecable la mediana de supervivencia es igual se opere el primario o no.

Adicionalmente la QT es efectiva tanto sobre las metástasis como sobre el tumor primario.

II.6.2.1- CIRUGÍA SECUENCIAL CLÁSICA

Está especialmente indicada en pacientes con enfermedad hepática limitada.

Intervenir en primer lugar el tumor primario y abordar en un segundo tiempo la enfermedad hepática intercalando o no tratamiento sistémico tiene las siguientes ventajas:

- Prevención del crecimiento del CCR, lo cual es de especial importancia en la localización rectal y de sus potenciales complicaciones.
- La neoadyuvancia sobre las lesiones hepáticas permite realizar un test de sensibilidad biológica del tumor, seleccionando los buenos respondedores para una cirugía hepática potencialmente curativa, beneficiándose los malos respondedores de explorar otros tratamientos quimioterápicos que controlen la enfermedad (53).

Por otro lado, en una eventual complicación de la intervención del primario, en pacientes con una enfermedad agresiva o durante el tiempo que conlleva un tratamiento de CR que incluya neoadyuvancia pueden hacer irresecables lesiones que en un inicio eran abordables quirúrgicamente (258).

En casos de una excelente respuesta al tratamiento sistémico puede darse el problema de desaparición de las lesiones hepáticas si no existe un exhaustivo control radiológico durante la neoadyuvancia (102).

II.6.2.2.- CIRUGÍA SIMULTÁNEA

Al abordar simultáneamente toda la enfermedad tumoral el paciente se beneficiaría teóricamente de (10,251,257):

- Un único ingreso con un único procedimiento ahorrando costes hospitalarios y molestias al paciente.
-
- Evitar cualquier tipo de progresión tumoral en el intervalo entre cirugías así como una instauración rápida del tratamiento adyuvante.
-
- Una mejor respuesta inmune del paciente mediada por una reducción radical de la enfermedad tumoral macroscópica, omisión de un tiempo de inmunosupresión postquirúrgica que podría favorecer un crecimiento de la enfermedad tumoral presente y una mejor respuesta a la QT adyuvante.

Por otro lado este abordaje supone un reto quirúrgico ya que una incisión única puede condicionar una inadecuada exposición del campo quirúrgico, además una eventual maniobra de Pringle condicionaría una congestión esplácnica que podría aumentar el riesgo de dehiscencia anastomótica. Además se debe elegir entre la necesidad de dos equipos quirúrgicos o asumir un peor manejo si es llevado a cabo por un solo equipo, hecho que no ha hecho más que agravarse con la estandarización del abordaje laparoscópico en la cirugía colorrectal frente a la escasa generalización de la resección laparoscópica en la cirugía hepática.

Históricamente se asociaba a altas tasa de morbimortalidad (226,227) por lo que se limitaba a unos pacientes altamente seleccionados (jóvenes, sin comorbilidad, con menos de 3 lesiones, localización del primario en el colon derecho...). Como resultado de la continua mejora tanto en el tratamiento anestésico como quirúrgico, las bajas tasa de morbilidad han animado a considerar la resección conjunta. Aunque hay series que

continúan ofreciendo tasas de mortalidad de un 10% cuando la resección hepática era una hepatectomía mayor (256), otras publican tasas de mortalidad del 0% con cualquier tipo de resección hepática (257).

En una serie en la que la decisión de realizar un abordaje simultáneo o seriado se tomaba en base a la complejidad de las resecciones quirúrgica y la comorbilidad del paciente pero equivalente en cuanto número de lesiones y extensión de la resección hepática se obtuvieron resultado equiparables en cuanto a morbimortalidad pero la estancia hospitalaria era significativamente más corta en los pacientes del abordaje simultáneo (10 días vs 18 días $p= 0,001$), asimismo estaban antes en condiciones de comenzar el tratamiento quimioterápico siendo asimismo más factible que lo completaran (259).

Aunque existen nuevos estudios que favorecen al abordaje simultáneo fundamentalmente en términos de estancia con igualdad de morbimortalidad, (10,229) lo cierto es que todo estos estudios adolecen de un alto grado de selección de los pacientes quedando los pacientes con mayor riesgo de complicación (comorbilidades, alto riesgo deIH, localización de metástasis en lugares técnicamente complejos.) en el grupo de la cirugía secuencial.

Podríamos aceptar como candidatos a cirugía conjunta, teniendo en cuenta que el orden intraoperatorio suele ser abordar primero el hígado con baja PVC para luego realizar la resección intestinal (126):

- Resección segmentaria de colon asociada a resección hepática de hasta 4 segmentos.

- Cualquier cirugía colorrectal asociada a hepatectomía menor .

- En casos es que se asocia un cáncer rectal con una hepatectomía mayor las tasas de morbilidad aumentan considerablemente (260).

II.6.2.3.- CIRUGÍA SECUENCIAL INVERSA

Es una alternativa al tratamiento secuencial clásico y a la cirugía simultánea. Descrito por Mentha et al (258), es una alternativa útil fundamentalmente en pacientes con un primario rectal que pueden beneficiarse de no retrasar el tratamiento de su enfermedad hepática por la necesidad de RT del tumor primario (258). La secuencia sería, QT sistémica, resección hepática, QT-RT sobre la lesión rectal y finalmente cirugía del tumor primario. Este abordaje también se ha considerado en pacientes con enfermedad hepática avanzada y alto riesgo de hacerse irresecables si se seguían los esquemas clásicos, aunque esta posibilidad no debe ser la que determine la decisión clínica. Existen estudios que demuestran que cualquiera de los abordajes se pueden llevar a cabo con similares tasas de morbimortalidad y supervivencia (10).

II.7.- FACTORES DE RECIDIVA Y ESCALAS PREDICTIVAS

Numerosos estudios han explorado las variables susceptibles de tener valor pronóstico, basados generalmente en variables perioperatorias y en la extensión de la enfermedad (261–263).

II.7.1- FACTORES RELACIONADOS CON EL PACIENTE

II.7.1.1.- EDAD

Aunque es una variable clásicamente determinante a la hora de tomar decisiones no se ha encontrado evidencia de que en los pacientes de mayor edad se asocie un peor pronóstico de la enfermedad tumoral(264–266) .

II.7.2.-FACTORES RELACIONADOS CON EL TUMOR PRIMARIO

II.7.2.1.- LOCALIZACIÓN

La localización en colon o en recto del primario no ha demostrado marcar una diferencia pronóstica en algunos estudios (83) , frente a la concepción clásica de un peor pronóstico asociado a la localización en el recto (106)., otros estudios han vinculado un peor pronóstico a la localización en el colon derecho (48) en virtud de su diagnóstico generalmente más tardío.

II.7.2.2.- ESTADIAJE GANGLIONAR

De entre los factores anatomopatológicos del primario, la presencia de adenopatías afectas (82,83,226) y una pobre diferenciación (83) se han asociado clásicamente a un peor pronóstico y se han incluido en las escalas pronósticas clásicas.

II.7.3.- FACTORES PRESENTES AL DIAGNÓSTICO DE LAS LESIONES HEPÁTICAS

II.7.3.1.- INTERVALO DE APARICIÓN DE LAS METÁSTASIS

Cuanto antes aparezcan las metástasis, peor será el pronóstico del paciente es lo que se ha descrito clásicamente (82,268), aunque una revisión de los *scores* publicados hasta 2009 (269) demuestra que no es un factor consistente.

I.7.3.2.- CEA AL DIAGNÓSTICO

CEA: La correlación entre nivel de CEA y supervivencia se ha demostrado en gran parte de estudios y aunque en general se establecen significaciones estadísticas con valores altos, existen estudios que observan influencia en el pronóstico desde cifras de 5ng/dL (267)

II.7.3.3 – TAMAÑO

Factor que compromete tanto la obtención de márgenes libres como la obtención de volumen funcional postoperatorio suficiente, se ha demostrado como valor pronóstico en diverso estudios (82,83,268,270)

II.7.3.4.- DISTRIBUCIÓN

La bilobaridad se considera un factor predictivo negativo clásicamente (262) , sin embargo con la irrupción de los nuevas terapias neoadyuvantes existe controversia sobre si continúa constituyendo un indicador de pobre supervivencia (271) o no (272).

II.7.4.- PRESENCIA DE ENFERMEDAD EXTRAHEPÁTICA

Al inicio de la generalización de la cirugía de las MHCCR, la presencia de enfermedad extrahepática era considerada una contraindicación quirúrgica (34), sin embargo actualmente la presencia de pacientes con EEH en las series quirúrgicas publicadas en los últimos años se encuentra entre el 10 y el 30% , aunque el tipo de EEH incluida varía en función de la tradición de cada institución, lo que indica que no hay una unificación de criterios de selección de estos pacientes para cirugía. Los resultados de supervivencia en pacientes que presentan EEH son siempre peores que los pacientes que presentan MHCCR aisladas (48,49).

Respuesta al tratamiento sistémico: Actualmente es uno de los factores a los que se les da mayor relevancia. La respuesta a la administración preoperatoria de QT se ha vinculado a una mayor supervivencia. Una respuesta patológica completa, lo que parece darse en un 4% de los paciente supone una mejora de la supervivencia a 5 años entorno a un 25% (273).

II.7.5.- FACTORES RELACIONADOS CON LA INTERVENCIÓN

II.7.5.1.- VOLUMEN TRANSFUSIONAL

Algunos autores (268) han relacionado el volumen de transfusión intraoperatoria con un incremento de la morbilidad operatoria así como de una peor supervivencia a largo plazo, pero este factor no se puede controlar de forma preoperatoria y no es válido para tomar decisiones terapéuticas.

II.7.5.2.- MARGEN DE RESECCIÓN

Numerosos estudios han demostrado que un margen libre se asocia a una mejor supervivencia y menor recidiva local sin importar su longitud (44–46).

II.7.6.-ESCALAS PRONÓSTICAS

Utilizando diversas combinaciones de factores pronóstico se han elaborado diversos sistema de puntuación en los últimos años (*Tabla 11*), 15 de ellos fueron recogidos en 2012 (262). Aunque las diferencias en la selección de población los distintos puntos de corte y las evolución en el tratamiento de estos pacientes (por ejemplo ninguno tiene en cuenta la respuesta a QT neoadyuvante) hacen que no sean comparables entre sí.

Aunque ningún factor pronóstico es común a todos los modelos las variables más habituales fueron el número de MH, la presencia de adenopatías afectas en el primario, el diámetro mayor de las lesiones y el nivel de CEA preoperatorio, aunque el punto e corte para la valoración del CEA fue variable entre los distintos estudios.

Podría afirmarse que los aspectos clínico-patológicos no son suficientes para predecir la evolución de los pacientes por lo que se hace necesaria la identificación de indicadores de la biología tumoral.

En una publicación (268) se aplicaron varios sistemas de estratificación sobre la misma población sin que ninguno se ajustara adecuadamente a la supervivencia ni a la recidiva del grupo. Por lo que actualmente no hay evidencia de que ningún sistema de estratificación sea adecuado para la selección de pacientes

Podría afirmarse que los aspectos clínico-patológicos no son suficientes para predecir la evolución de los pacientes por lo que se hace necesaria la identificación de indicadores de la biología tumoral.

Tabla 11.- Escalas pronósticas y factores significativos.

	Nordlinger 1996 (226)	Fong 1999 (82)	Malik 2007 (270)	Zakaria 2007 (268)	Minagawa 2007 (264)	Ress 2008 (83)
Edad(años)	≤ 60/> 60	◆	◆	◆	◆	◆
T	T4	◆	◆	◆	◆	◆
N	N0/ N1-2	N0/ N1-2	◆	N0/ N1- 2		N0/ N1-2
Diferenciación Primario	◆	◆	◆	◆	◆	Bien/ Moderado/ Mal
Intervalo libre Enfermedad	24	12	◆	30	◆	◆
Tamaño MH	≤5/>5	≤5/>5	◆	≤8/>8	◆	≤5/>5 ≤10/>10
Número MH	<4/≥4	1/>1	<8/≥8	1/>1	1/>1	1-3/>3
Margen resección	≥1/<1	◆	◆	◆	◆	R0/R1
CEA(ng/dL)	◆	>200/ ≤200	◆	◆	>50/≤50	<6/ 6-60/ >60
Respuesta Inflamatoria	◆	◆	Negativa/ Positiva	◆	◆	◆
EEH	◆	◆	◆	◆	◆	No/Si
Adenopatías hilio hepático	◆	◆	◆	No/Si	No/Si	◆
Niveles de riesgo	3	6	3	3	4	5

III. OBJETIVOS

- 1.- Conocer la tasa de recidiva y supervivencia de los pacientes intervenidos en el Hospital Universitario Central de Asturias de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.

- 2.- Conocer la tasa de complicaciones y los factores implicados en la aparición de las mismas en los pacientes intervenidos en este centro.

- 3.-Estudiar los factores implicados en la supervivencia global y en la aparición de recidiva tumoral.

- 4.- Valorar si nuestra serie es asimilable a lo descrito en la literatura.

IV. HIPÓTESIS

En los pacientes intervenidos en el HUCA de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal, la tasa de supervivencia y recidiva, así como las complicaciones, están dentro de los estándares y son asimilables a los resultados de centros de excelencia

En un estudio sobre nuestros pacientes, sería posible identificar factores de riesgo de utilidad clínica para la recidiva y la mortalidad de la serie concordantes con los descritos en la literatura médica.

V. MATERIAL Y MÉTODO.

V.1.-MATERIAL

V.1.1.- POBLACIÓN A ESTUDIO

Se revisaron con carácter retrospectivo todas las historias clínicas de los pacientes programados para intervención de resección hepática entre el 1 de Enero del año 2003 al 1 de Enero del año 2008, lo que supuso la revisión de 154 historias.

Se desestimaron los pacientes intervenidos por patología benigna, las resecciones de metástasis hepáticas de origen no colorrectal y aquellos en los que una vez en quirófano se consideraron irresecables.

Se obtuvieron 103 historias de pacientes que fueron intervenidos de resección de metástasis hepáticas de primario colorrectal con intención curativa durante los años 2003 a 2008 en el HUCA para realizar el presente estudio .

V.1.2.- ÁMBITO GEOGRÁFICO

El Hospital Universitario Central de Asturias es un centro hospitalario de referencia de cirugía hepática para todas las áreas de salud del principado de Asturias lo que representa una población de 1.062.000 personas.

V.1.3.- DURACIÓN DEL ESTUDIO

El periodo de estudio se inició en septiembre del 2007 finalizando la recogida de datos nuevos en 1 de Enero de 2008. El seguimiento de los pacientes se prolongó hasta Enero del 2015 para tener el máximo número posible de pacientes con seguimiento a largo plazo.

V.2.-MÉTODO

V.2.1.- RECOGIDA Y CODIFICACIÓN DE DATOS

Se diseñó un protocolo de recogida de datos en soporte informático de los pacientes que incluía:

❖ Datos de los pacientes

- 1 NHC
- 2 Fecha de nacimiento
- 3 Sexo (Hombre/Mujer)
- 4 Antecedentes clínicos de interés (detallados)
- 5 Riesgo ASA (I/II/III/IV)

❖ Datos del tumor primario colorrectal:

- 1 Fecha de intervención.
- 2 Cirugía urgente/programada.
- 3 Localización del tumor (detallada)
- 4 Tipo de resección quirúrgica (detallada)
- 5 Datos anatomopatológicos
 - Estadio TNM y Dukes
 - Número de ganglios resecaos
 - Número de ganglios resecaos afectos
 - Grado de diferenciación tumoral

❖ Tratamiento complementario:

1 QT neoadyuvante

No/Si

Ciclos y fármacos

2 QT adyuvante

No/Si

Ciclos y fármacos

3 RT neoadyuvante

No/Si

4 RT adyuvante

No/Si

❖ Datos al diagnóstico de las metástasis hepáticas:

1 Fecha de diagnóstico (prueba de imagen).

2 Número de lesiones (numérico)

3 Distribución de las lesiones

Unilobar/Bilobar

4 CEA al diagnóstico de metástasis

4 Tratamiento neoadyuvante

No/Si

Fármaco y N° ciclos

❖ Intervención quirúrgica:

1 Fecha.

2 Tipo de cirugía (detallada)

3 Segmentos resecados.

4 Cirugía asociada.

No/Si (detallada)

5 Consumo de hemoderivados (CCHH/Plasma/Plaquetas)

6 Control vascular

Selectivo/ total (duración)

❖ Datos de la pieza de resección

1 Número de lesiones

2 Tamaño de lesiones reseçadas

3 Borde afecto

Si

No (distancia al borde de resección en mm)

4 Satelitos tumoral

No/Si

5 Embolismo tumoral

No/Si

6 Daño tisular asociado a QT (detallado)

❖ Evolución postoperatoria

1 Fecha del alta.

2 Pico Bilirrubina (día postoperatorio/ Cifra)

3 Complicaciones postoperatorias

No/Si

Médica/Quirúrgica

Descripción,

Gravedad (I/II/III/IV Clavien)

Tratamiento (detallado)

4 Reintervención

No/Si

Causa y descripción

5 Mortalidad operatoria (V Clavien)

Complicación inicial (detallado)

Factores intercurrentes (detallado)

Causa final del éxitus (IH/FMO/IR/....)

❖ .Seguimiento a largo plazo

1 Aparición de recidiva o progresión de la enfermedad

No/Si

Fecha de diagnóstico por imagen

Tratamiento

2 Estado al final del estudio

Vivo :Fecha de último seguimiento

Estado sano/enfermo

Fallecido: Fecha del éxitus

Perdido :Fecha y estado de último seguimiento

Para recopilar datos de pacientes que realizaron parte de su tratamiento, como la cirugía del primario o el tratamiento quimioterápico y seguimiento por oncología médica fuera del HUCA se recurrió a los informes remitidos desde los propios centros al proponer la cirugía de resección hepática . En caso de no conservarse los informes, o de resultar insuficientes para los principales datos necesarios, se recurrió a desplazarse a los hospitales de origen para completar los formularios.

Los datos de la cirugía de las metástasis se obtuvieron tanto de las hojas de intervención, de donde se recopilaron los datos referentes a la técnica realizada y a las maniobras vasculares llevadas a cabo, como de las hojas de anestesia, de donde se extrajeron los datos de transfusiones de hemoderivados y los tiempos de isquemia en relación a maniobras de Pringle.

Los datos de la pieza quirúrgica se obtuvieron de los informes de anatomía patológica y en las ocasiones en las que la medida de la lesión no venía reflejada en éstos se recogía de lo reflejado en la hoja de intervención.

Los datos referentes al seguimiento se obtuvieron principalmente de los informes de consulta de oncología médica o de los seguimientos por parte de los servicios en los que se intervino el tumor primario ya que en las fechas en las que se recopilaron los datos no había un protocolo uniforme de seguimiento por parte de la unidad de cirugía Hepatobiliopancreática, realizándose seguimiento de forma más o menos exhaustiva en función del cirujano hepatobiliar que hubiera intervenido al paciente, oscilando entre la duplicidad de pruebas radiológicas en el seguimiento y la ausencia de seguimiento tras el alta hospitalaria.

En lo referente a las fechas de recidiva o progresión se consideró aquella en la que se realizó el estudio de imagen, en la mayoría de los casos TC, en el que se constató la presencia de la misma.

Para establecer el estado actual en los pacientes que no estuvieran acudiendo a sus consultas de seguimiento sin constancia de su deceso en la historia clínica, se recurrió a la información demográfica facilitada por el programa electrónico de atención primaria. En caso de que esto resultara insuficiente, se recurrió a contactar directamente con su médico de atención primaria o llamando a los teléfonos de contacto reflejados en los datos demográficos del paciente, obteniéndose así el estado actual del paciente y recopilando la fecha del éxitus en caso de haberse producido.

Tras la recogida de datos se confeccionaron agrupaciones entre los datos recogidos sin codificación preestablecida (por ejemplo tipo de resección hepática) y se desecharon aquellos cuya cumplimentación había sido inferior al 40% (por ejemplo daño tisular asociado a QT en la pieza)

Con los datos obtenidos se realizó una base de datos en SPSS 17.0 y posteriormente se trasladó a R 3.2.0 para su análisis y posterior procesado estadístico.

V.2.2.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de cada variable recogida, proporcionando la media, mediana y desviación típica para variables numéricas y la distribución de frecuencias y porcentual para las variables cualitativas. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (Development Core Team 2012) versión 3.2.0

Para el análisis bivalente se empleó el test T de Student para el estudio de diferencias entre dos promedios, según se verificara o no la hipótesis de normalidad. En la comparación de tres promedios, se utilizó el test paramétrico de Kruskall-Wallis. El estudio de la relación entre dos variables cualitativas se llevó a cabo utilizando el test Chi Cuadrado de Pearson o Fisher, según se cumpliera o no la hipótesis sobre las frecuencias esperadas y en el caso de las tablas de 2x2 se empleó el test de Barnard. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas en las que se obtuvieron p con valores inferiores a 0,05. Para el estudio multivariante de la aparición de complicaciones se construyó un modelo de regresión logística binaria múltiple.

Para el estudio de la supervivencia se estimaron curvas mediante el método de Kaplan –Meier que fueron comparadas entre los grupos por medio del test Long-Rank. El análisis estadístico se efectuó utilizando las librerías survival y survMisc del programa estadístico R, versión 3.2.0 .

VI. RESULTADOS

VI.1.-RESULTADOS CLÍNICOS

VI.1.1.- PACIENTES

De los 103 pacientes estudiados que fueron intervenidos entre el 1 de Enero de 2003 y el 31 de Diciembre del 2007: 78 (75,7%) eran hombre y 25 (24,3%) mujeres. La edad media fue de 61,7 años y la mediana de 62.

79 pacientes (76,7%) fueron considerados ASA II y 24 (23,3 %) ASAIII; ningún paciente fue valorado como ASA IV o V antes de la cirugía.

VI.1.2.- TUMOR PRIMARIO

Respecto a la cirugía del tumor primario, 91 de los pacientes (88,3%) fueron intervenidos de forma programada y en 11 casos (10,7%) se realizó una intervención de urgencia, no existen datos de la cirugía primaria en un caso en el que se realizó un intento de cirugía secuencial inversa con fallecimiento del paciente en el postoperatorio de la intervención hepática.

La localización más frecuente del tumor primario fue el recto, el resto se distribuye como se indica en la *figura 8*.

La técnica empleada con más frecuencia fue la resección anterior en 33 casos (32%), se realizó una amputación abdominoperineal en 16 pacientes (15,5%), 17 (16,5%) sigmoidectomías, 14 (13,6%) hemicolectomías derechas, 9 (8,7%) hemicolectomías izquierdas, 7 resecciones tipo Hartmann (6,8%) y 1 (1 %) transversectomía.

En 4 pacientes (3,9%) se realizó una colectomía subtotal y en un caso de lesiones sincrónicas se propuso una cirugía secuencial inversa, se resecaron las metástasis y no se llegó a resear el primario por mala evolución del paciente que fue éxitus. Existe un caso de paciente intervenido en otro centro del que se desconoce la técnica realizada sobre la lesión cólica.

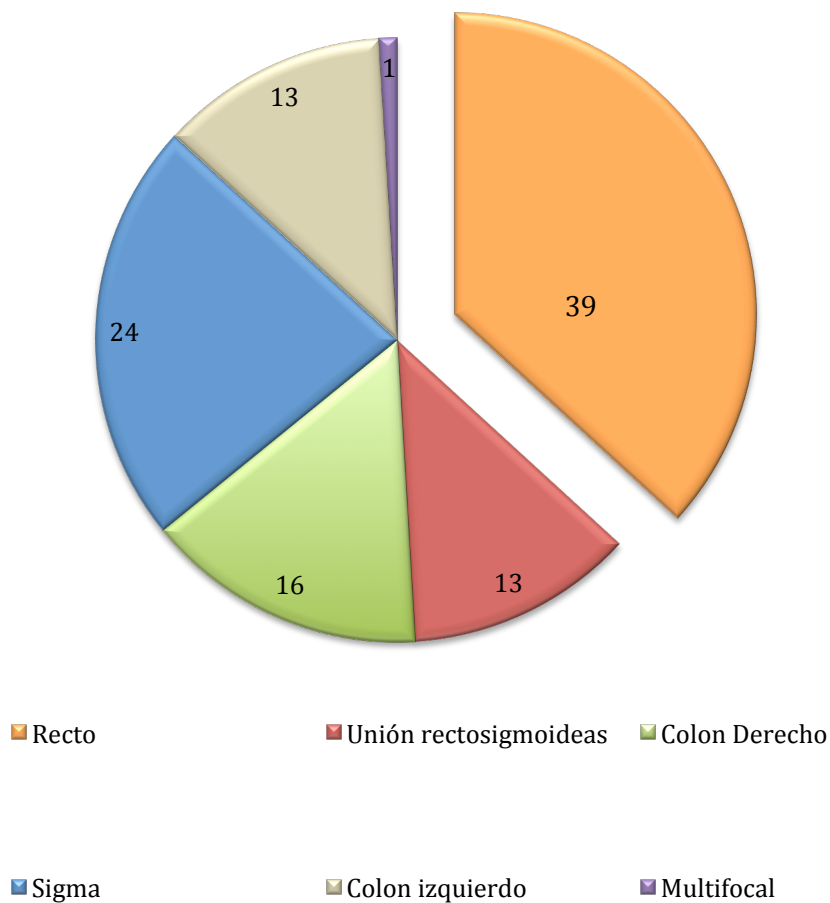


Figura 8 .- Localización tumor primario

52 pacientes (50,5%) presentaban metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico y 51(49,5%) las desarrollaron durante el seguimiento.

Atendiendo a la clasificación TNM mostrada en la *figura 9* más de la mitad de los pacientes que fueron resecados de metástasis hepáticas ya las presentaban al diagnóstico del primario.

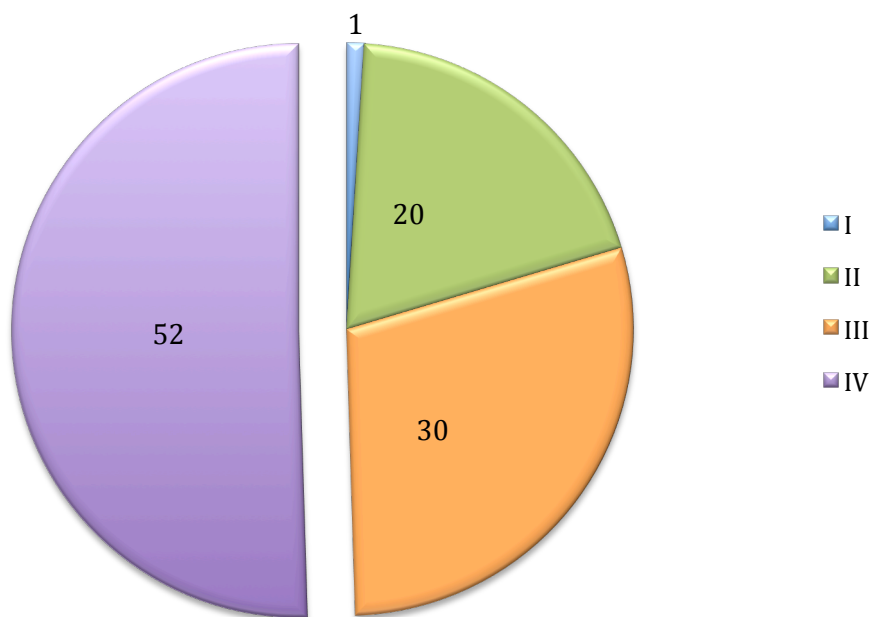


Figura 9 .- Estadio tumoral en momento cirugía de primario colorrectal

Según la clasificación de Astley-Coller, 52 (50,5%) de los pacientes eran estadio D, 28 (27,2%) estadio C2,2 (1,9%), estadio C1, 18 pacientes (17,5%) estadio B2, 2 pacientes (1,9%) estadio B1 y un paciente (1,3%) que en el momento de la cirugía del primario presentaba un estadio A desarrolló metástasis a 35 meses después.

70 pacientes (68%) habían recibido tratamiento complementario para control de su tumor primario, en forma de quimioterapia aislada o asociada a radioterapia en el caso de los tumores rectales, atendiendo cada paciente a las pautas vigentes en el momento del tratamiento de su tumor primario. en total 76 pacientes (69,3%) habían recibido tratamiento quimioterápico previo a la intervención por metástasis hepática. La elección de tratar la enfermedad metastásica con neoadyuvancia previa a la resección hepática o con cirugía directamente corrió a cargo del criterio del servicio de oncología. (NOTA: en este trabajo se recogen enfermos tratados por varios servicios de oncología

lo que unido a la evolución del tratamiento multidisciplinar del tumor metastásico de colon hace que los tratamientos de enfermos en un mismo estadio no sean homogéneos).

VI.1.3.-DIAGNÓSTICO DE METÁSTASIS

Consideramos metástasis sincrónicas aquellas que ya estaban presentes en el momento de la intervención del tumor de colon y metacrónicas aquellas que se diagnosticaron en cualquier momento después de que el paciente hubiera recibido el alta tras la intervención del tumor primario. En 52 pacientes (50.5%) las metástasis se presentaron de forma sincrónica y en 51 (49,5%) de forma metacrónica. El momento del diagnóstico de las metástasis metacrónicas fue de una media de 18,88 meses con una mediana de 13,5 meses . (figura 10).

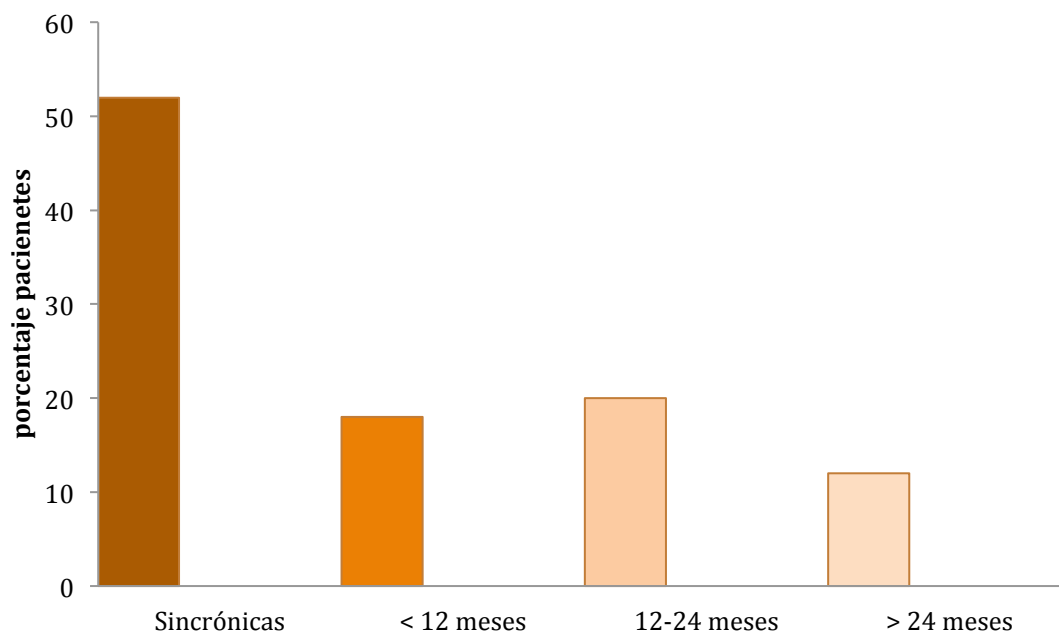


Figura 10 .- Diagnóstico metástasis respecto a cirugía primario

En 72 Pacientes disponemos de valores de CEA en el momento del diagnóstico, de ellos 24 (33,3%) tenían un CEA normal, 48 (66,6%) un CEA elevado y de entre éstos últimos, 7 pacientes tenía un CEA > 200ng/dL.

El número y la localización de las lesiones se distribuyen según se muestra en las *figuras 11. y 12* con una clara predominio de lesiones aisladas y ubicadas en el lóbulo hepático derecho.

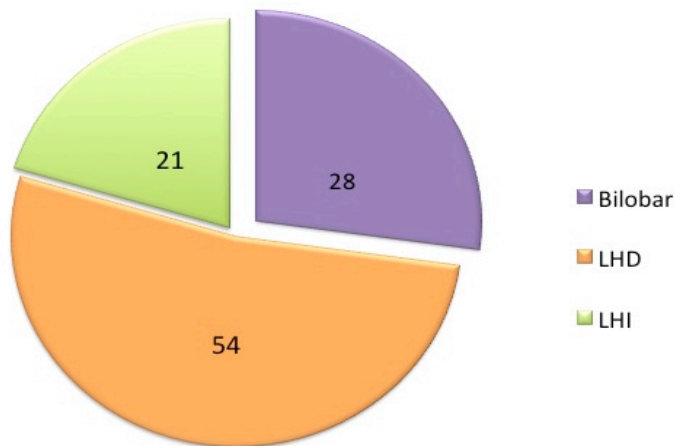


Figura 11.-Distribución de lesiones

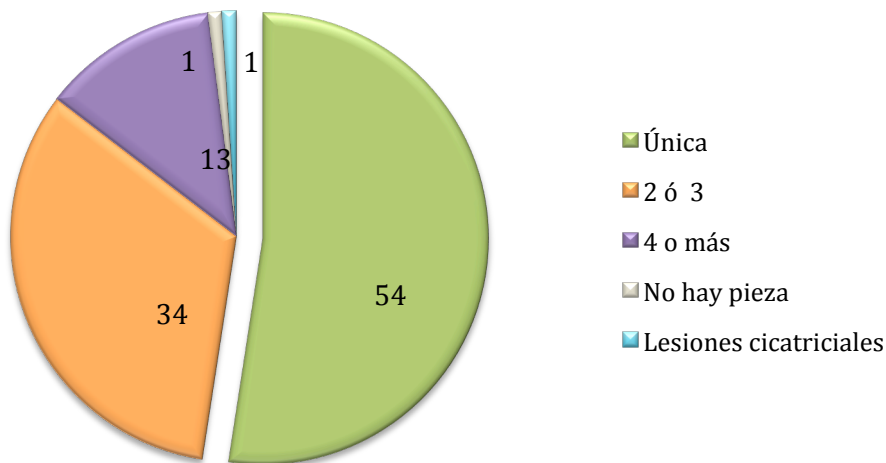


Figura 12.- Número de lesiones

En 27 pacientes (26,21%) el diámetro de la lesión mayor medía 5 cm o más La suma de los diámetros mayores de todas lesiones en 11 pacientes (10,67%) superaba los 10 cm.

VI.1.4.-CIRUGÍA

En 57 pacientes (55,3%) se llevaron a cabo resecciones anatómicas y en 45 (43,68%) se realizaron resecciones que incluían al menos una exéresis atípica. De un paciente no hay datos ya que falleció intraoperatoriamente sin llegar a completar la resección. Como se puede ver en la *figura 13* Se realizaron 18 (17,47%) hepatectomías derechas, 6 (5,82%) hepatectomías derechas asociadas a segmentectomía contralateral y una (0,97%) hepatectomía derecha asociada a resección atípica. En 5 pacientes (4,85%) se realizó una hepatectomía izquierda y en 3 pacientes (2,91%) una hepatectomía izquierda asociada a segmentectomía contralateral. Se realizaron 13 (12,62%) segmentectomías laterales izquierdas y 6 (5,82%) segmentectomías laterales izquierdas asociadas a resecciones atípicas y una (0,97%) segmentectomía lateral derecha. En un paciente (0,97%) se realizó una mesohepatectomía y en otros dos (1,94%) mesohepatectomía asociada a segmentectomía. Se realizaron 8 (7,76%) segmentectomías o bisegmentectomías y en 5 (4,85%) ocasiones se realizaron segmentectomías asociadas a resecciones atípicas. En 33 pacientes (32,04%) se realizaron varias resecciones atípicas.

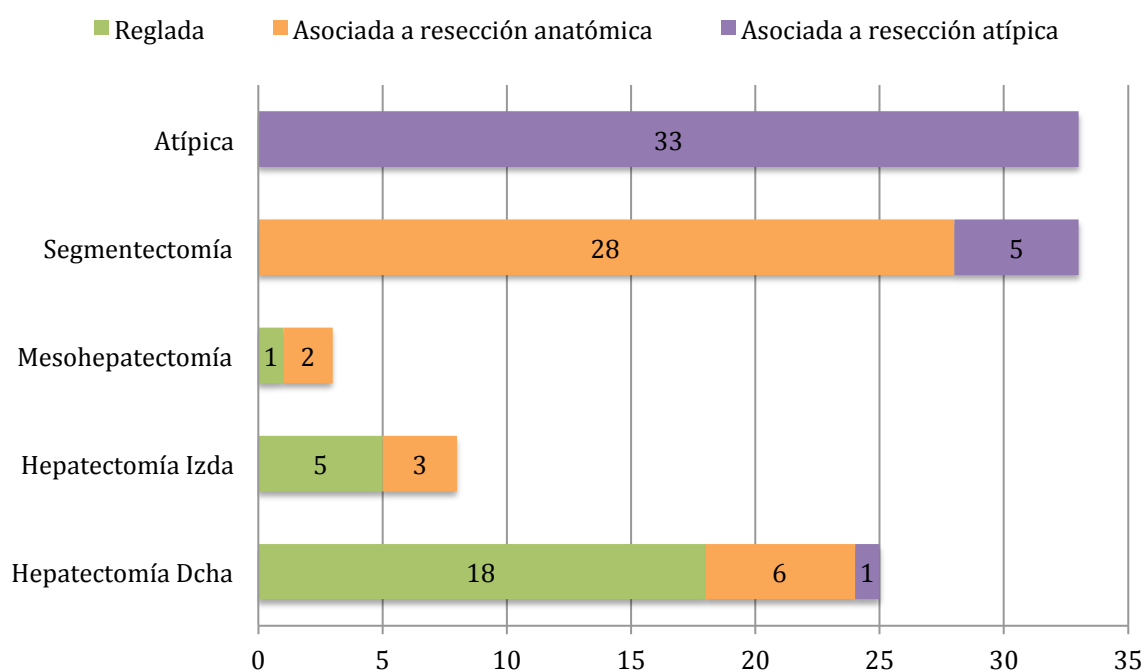


Figura 13.- Tipo de resección hepática

Hubo 49 pacientes (47,6%) que recibieron transfusión de concentrados de hematíes durante la intervención y en 21 (20,4%) de estos pacientes se transfundieron cuatro concentrados o más.

Se asoció a la cirugía uno o más de los siguientes procedimientos: colecistectomía en 56 pacientes (54,36%), en 4 (3,8%) se colocó un catéter para quimioterapia intraarterial hepática y en 6 (5,8%) se realizó un cierre de ileostomía, se realizó una hepático-yeyunostomía y una tutorización de la vía biliar. En un paciente fue preciso resecar parte del diafragma y pericardio por infiltración tumoral y en otro paciente fue necesario realizar una esplenectomía. En dos pacientes se asoció radiofrecuencia de forma intraoperatoria y en otro paciente se llevo a cabo una ligadura portal contralateral al lóbulo sobre el que se realizó la resección hepática en un intento de cirugía secuencial inversa aunque el paciente falleció antes de resecar el tumor colorrectal.

VI.1.5.-PIEZA QUIRÚRGICA

En 82 pacientes (79,6%) se alcanzó la resección completa R0, en 19 pacientes (18,44%) se consideró R1 por afectación del margen de resección y en un paciente se consideró la resección tumoral como incompleta de forma macroscópica (R2) (1%). En el paciente que falleció intraoperatoriamente no hay datos de la pieza ya que no se alcanzó la resección. En la *figura 14* se muestran los datos de radicalidad en función de los estudios anatomopatológicos y lo extraído de los informes quirúrgicos.

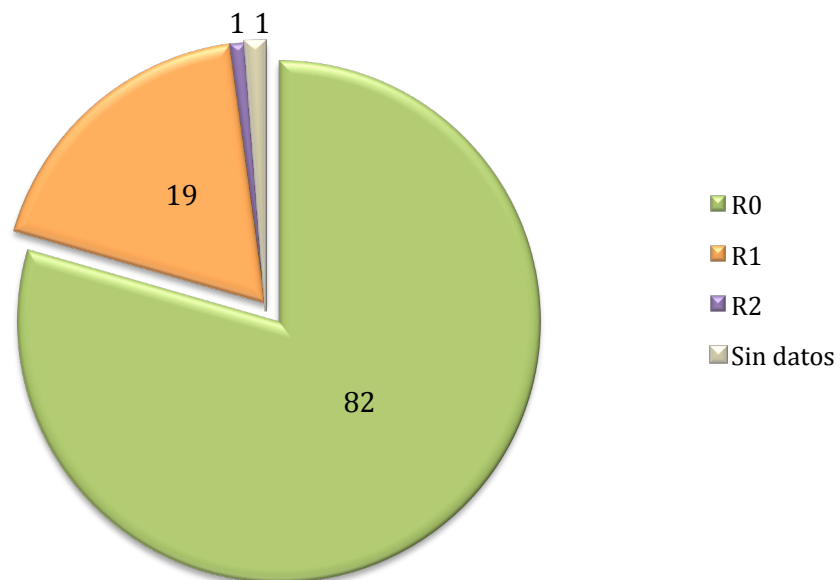


Figura 14 .- Radicalidad de resección quirúrgica

De entre los pacientes considerados como R0, en el 72,37% la distancia de la lesión al margen de resección fue menor de 1 cm, en el 27,63% fue mayor de un cm.

VI.1.6.-POSTOPERATORIO

En los 102 pacientes que sobrevivieron a la cirugía, la estancia media fue de 15,5 días con una mediana de 11 días (7-75) .

En 60 (58,25%) pacientes presentaron alguna complicación postoperatoria. Sin embargo 41 de estos pacientes se presentaron complicaciones de grado I-II de Clavien-Dindo (70% de las complicaciones).

En la *tabla 12 y la figura 15* se exponen el número y la distribución de las complicaciones de la serie según el tipo de complicación y su gravedad conforme a la clasificación de Clavien-Dindo (274).

Tabla 12.- Número de complicaciones según clasificación de Clavien-Dindo (274)

Complicaciones según clasificación Clavien-Dindo		N
I	Cambios en seguimiento de postoperatorio normal que no precisan tratamiento farmacológicos, quirúrgico, endoscópicos ni intervencionismo radiológico (Se permite tratamiento con antieméticos, antipiréticos, diuréticos, analgésicos, electrolitos y fisioterapia)	20
II	Necesidad de tratamiento farmacológico con fármacos distintos a los mencionados para el grado I (Incluye transfusiones de sangre y nutrición parenteral)	21
IIIa	Precisa de intervencionismo endoscópico/radiológico sin anestesia general	4
IIIb	Precisa de intervencionismo con anestesia general	4
IVa	Disfunción de órgano único	2
IVb	Disfunción multiorgánica	2
V	Defunción del paciente	7

Fue preciso reintervenir a 10 pacientes (10%): tres por fístula biliar, otros tres por absceso intraabdominal, dos por obstrucción intestinal y otros dos por evisceración. Se realizó una CPRE en el paciente que presentó estenosis de la vía biliar, tres pacientes precisaron drenaje bajo TC un absceso intraabdominal. El resto de las complicaciones se solucionaron con antibioterapia en 10 pacientes o drenaje de herida quirúrgica en 14, el resto no precisaron tratamiento.

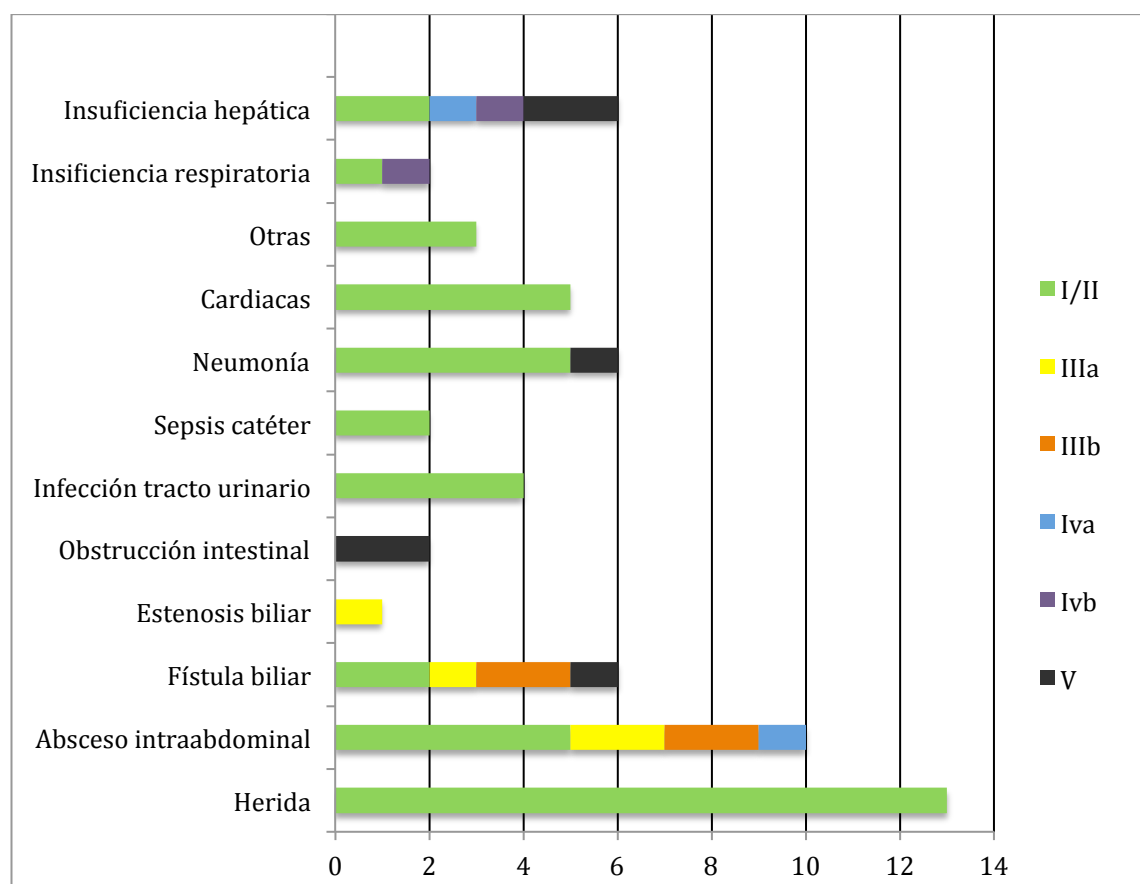


Figura 15.- Tipo de complicación ajustada según clasificación de Clavien-Dindo(274)

Se registraron 6 éxitos durante el postoperatorio: tres de los fallecidos en relación a complicaciones médicas; dos por insuficiencia hepática postoperatoria que desencadenó fallo multiorgánico y un paciente que inicialmente presentó una neumonía falleció a consecuencia de una insuficiencia respiratoria. Tres de los pacientes que fueron reintervenidos, dos por obstrucción y uno por fístula biliar, no lograron superar el postoperatorio siendo éxitos (Tabla 13)

Tabla 13.- Casos de mortalidad.

ASA	TNM	S/M	Nº	U/B	ΣØ	Qta pre	Fecha	Técnica	Incidencias	Complicación	RelQ	Causa	Éxito
III	T3N2	19m	1	U	10	Irinotecán 5-FU Leucovorín	3/IX/2004	HI	T isquemia 90 min	IH	NO	FMO	11/IX/2004
III	T3N2	29m	2	B	6	No	3/II/2003	X	56CH	Hemorragia	NO	Hemorragia	3/II/2003
II	--	S	8	B	10	Oxaliplatino Capecitabina	5/VIII/2003	HD atípicas	9CH	IH	NO	IH	14/IX/2003
III	T1N0	35m	1	U	6	No	24/I/2004	HD	Lesión VB	Obstrucción int	SI	FMO	25/II/2004
II	T3N1	42m	1	U	5	No	4/IX/2007	VyVI	Adhesiolisis	Obstrucción int	SI	IR	23/IX/2007
II	T4N0	26m	3	B	5	Oxaliplatino Capecitabina Bevacizumab	3/IX/2007	Atípica		Fístula biliar	SI	FMO	27/IX/2007
II	T3N0	36m	2	B	9	No	12/XI/2007	II-III atípica		Neumonía Evisceración	SI	IR	2/I/2008

VI.1.7.-SEGUIMIENTO

73 pacientes (70,87%) presentaron recidiva de su enfermedad durante el seguimiento. La recidiva se produjo en una media de 30 meses con una mediana de 15 meses.

83 pacientes fallecieron durante el seguimiento. La supervivencia media de la serie fue de 45 meses con una mediana de 33 meses. Las curvas de recidiva y supervivencia pueden verse en la *figura* .16.

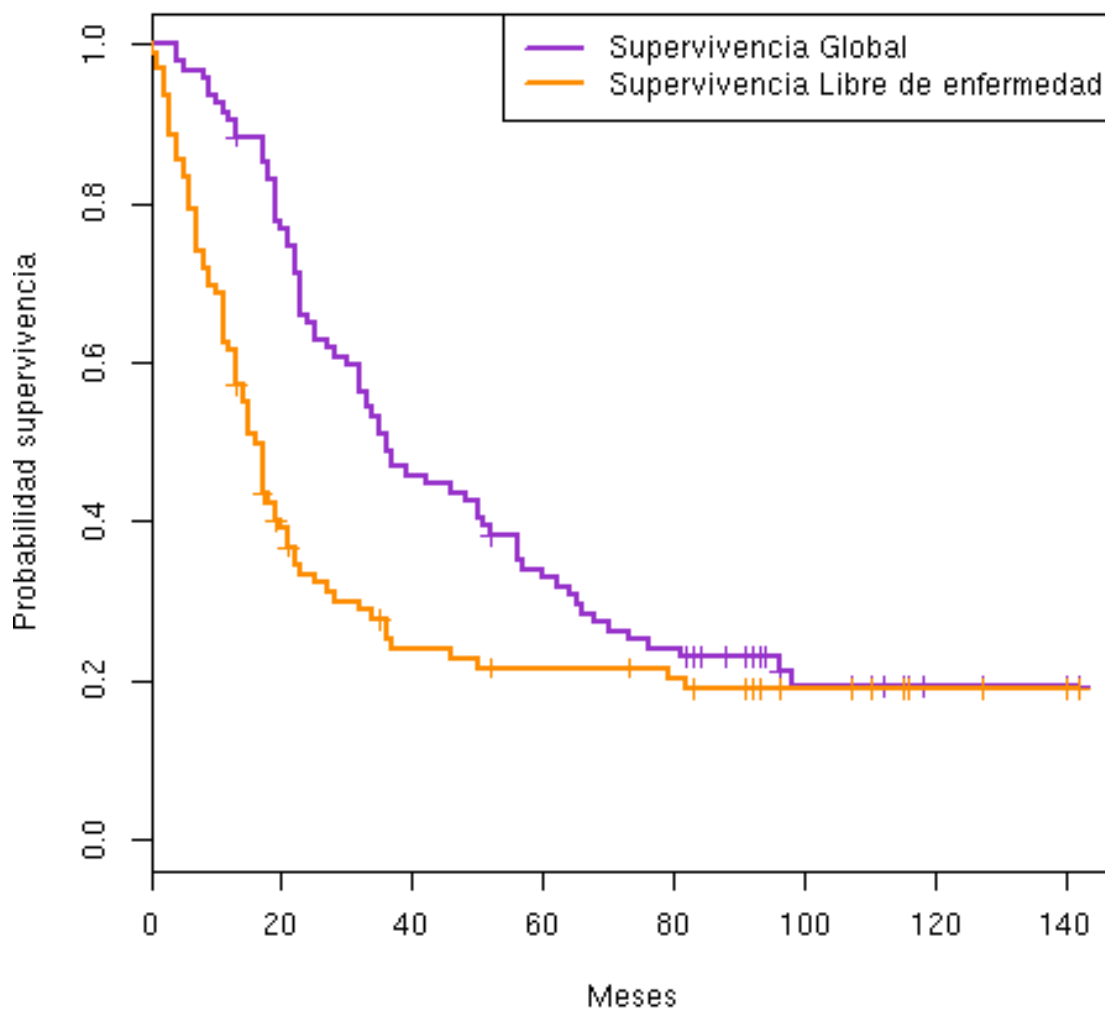


Figura 16.- Curvas de recidiva y supervivencia

La localización de la recidiva se muestra en la *figura 17*. Entre los pacientes con recidiva extrahepática, ésta se produjo a nivel pulmonar en 19 pacientes, recidiva local en 2 pacientes, otros tres presentaron metástasis óseas; se encontró una carcinomatosis, una recidiva ovárica, un paciente con metástasis cerebral y una recidiva ganglionar hepática.

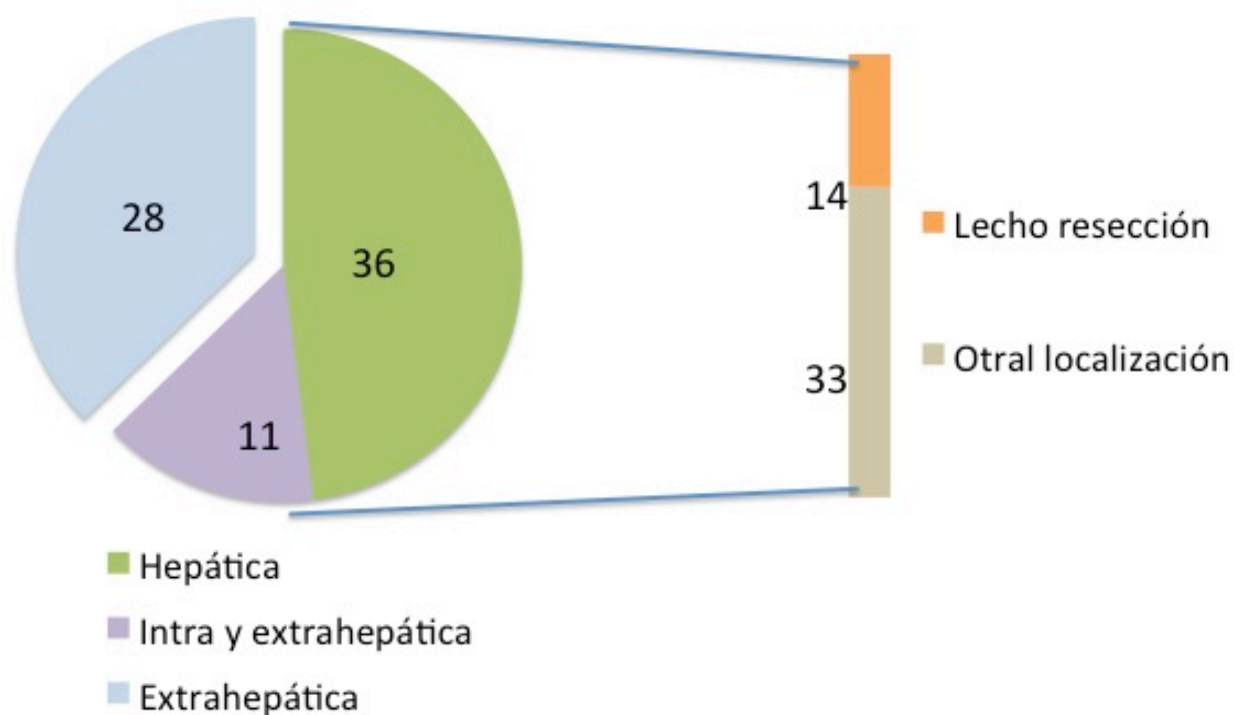


Figura 17 – Localización de recidiva

En la *figura 18* se exponen el tratamiento que recibieron los pacientes con recidiva hepática, desde el punto de vista quirúrgico. Se abordó una segunda hepatectomía en 11 pacientes, lográndose la resección en 8 de ellos.

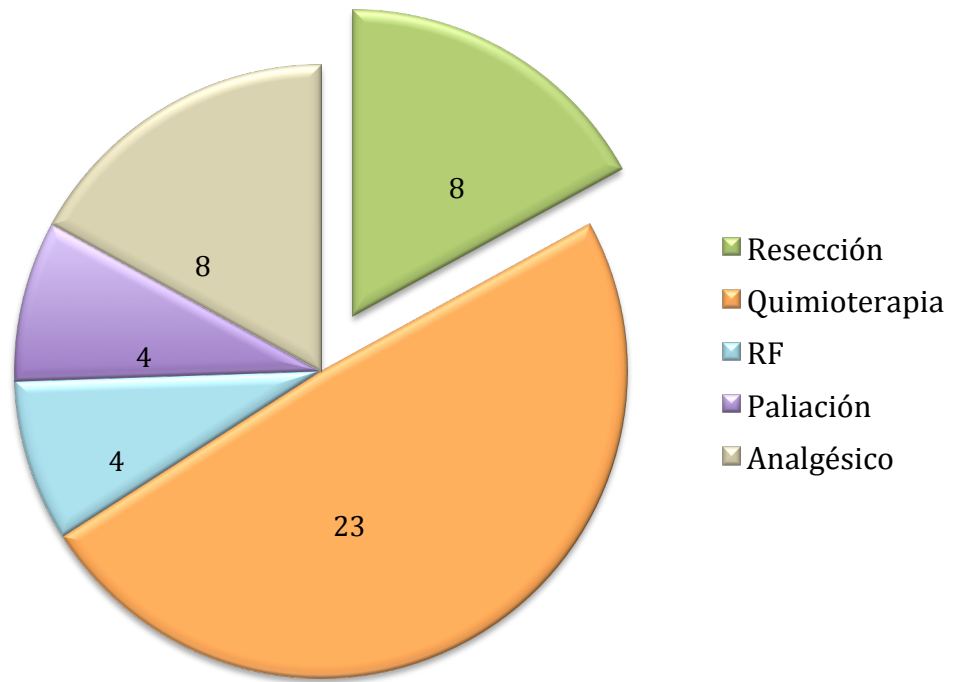


figura 18.- tratamiento de inicio en la recidiva hepática

De los pacientes con recidiva extrahepática se intervinieron 12 por metástasis pulmonares; el resto recibieron tratamiento con quimioterapia (15), radioterapia (4) o ambas (2), y en 6 no se trató la recidiva recibiendo sólo tratamiento sintomático.

De los 73 pacientes que presentaron recidiva tras resección de metástasis hepáticas, 18 (24,65%) fueron rescatados para cirugía tanto de resección hepática como pulmonar o ambas, en algún caso en varias ocasiones .

VI.2.- RESULTADOS ESTADÍSTICOS

VI.2.1.- MORBIMORTALIDAD POSTOPERATORIA

VI.2.1.1- ANÁLISIS BIVARIANTE

Se evaluaron los parámetros que pudieran tener relación con las complicaciones postoperatorias, con la necesidad de reintervención y con la mortalidad.

En cuanto a los factores demográficos, no se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la aparición de complicaciones en función de la edad del paciente ($p=0,80$) ni del sexo ($p=0,47$). Con respecto al ASA preoperatorio tampoco se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,51$).

Ningún factor relacionado con los datos anatomopatológico ni con el tratamiento del tumor primario resultaron estadísticamente significativos para la aparición de complicaciones postoperatorias.

Respecto a los datos presentes al diagnóstico de las metástasis, se estudiaron: el valor del CEA en el momento del diagnóstico de las metástasis; el momento de diagnóstico de las lesiones hepáticas respecto de la intervención del primario; el tamaño del diámetro mayor de la lesión mayor y el sumatorio de los diámetros de las lesiones y la indicación de realizar o no quimioterapia citorreductora previa a la intervención de las lesiones hepáticas. Los datos de mediana, media y desviación típica de las variables continuas se desglosan en la *tabla 14*, así como la significación del test estadístico de comparación de promedios.

Tabla 14.- Factores al diagnóstico de las lesiones y complicaciones postoperatorias.

	Complicación NO			Complicación SI			p Valor
	Media	Mediana	DT	Media	Mediana	DT	
CEA preoperatorio	97,69	8,25	338,05	114,27	6,60	421,25	0,91
Diámetro mayor (cm)	3,35	3	1,85	3,98	3,50	1,90	0,01*
Suma diámetros (cm)	4,89	4	2,75	5,07	5	2,43	0,01*

Los factores que demostraron tener significación estadística para la aparición de complicaciones postoperatorias fueron el tamaño de la lesión mayor ($p=0,01$) y el sumatorio de los diámetros de las lesiones ($p=0,01$). Sin embargo para el punto de corte de 5 cm de diámetro de la lesión mayor ($p=0,45$) y de 10 cm para la suma de diámetros ($p=0,72$) no resultaron estadísticamente significativos .

Entre los factores asociados al acto quirúrgico, se estudiaron: la relación de aparición de complicaciones con el número de lesiones resecaadas; la realización de una resección mayor o menor (establecimos como resección que interesa a tres o más segmentos como resección mayor); el tiempo de isquemia hepática; la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes; la necesidad de transfusión de plasma y la realización de intervenciones asociadas. En la *tabla 15* se exponen los valores de las variables continuas.

Tabla 15.- Factores intraoperatorios y complicaciones postoperatorias

	Complicación NO			Complicación SI			p Valor
	Media	Mediana	DT	Media	Mediana	DT	
Tiempo isquemia	10,19	0,00	13,80	19,28	16,00	19,48	0,04*
Transfusión CH	0,78	0,00	1,56	1,12	0,00	1,66	<0,01**
Transfusión plasma	2,31	2,00	2,62	2,21	0,00	3,76	0,05*

Se encontraron estadísticamente significativas para la aparición de complicaciones: el tiempo de isquemia hepático ($p=0,04$); la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes ($p<0,01$) y la necesidad de transfusión de plasma ($p=0,05$). Ni el número de lesiones resecaadas ($p=0,36$), ni la distribución bilobar ($p=0,21$) ni la realización de una resección de más de tres segmentos ($p=0,56$), ni la realización de resecciones no anatómicas ($p=0,87$) resultaron estadísticamente significativas para la aparición de complicaciones en el postoperatorio. La realización de intervenciones asociadas a la resección de metástasis no resultó estadísticamente significativa para la aparición de complicaciones en el postoperatorio ($p=0,67$).

VI.2.1.2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la *tabla 16* se exponen los resultados del análisis multivariante de los factores estadísticamente significativos por la aparición de complicaciones postoperatorias.

Tabla 16.- Análisis multivariante factores implicados en la aparición de complicaciones postoperatorias.

	Odds Ratio	IC(95%)	p Valor
Tiempo de isquemia	1,030	(0,993-1,072)	0,127
Concentrados de hematíes	1,258	(0,889-1,921))	0,233
Plasma fresco congelado	0,909	(0,624-1,338)	0,620
Suma diámetros lesiones	1,164	(0,883-1,692)	0,340
Tamaño diámetro mayor	1,037	(0,696-1,584)	0,856

Ninguna variable se comportó como factor independiente para la aparición de complicaciones postoperatorias.

VI.2.1.3- ANÁLISIS BIVARIANTE PARA COMPLICACIONES GRAVES Y MORTALIDAD

Si tenemos en cuenta la clasificación de Clavien Dindo(274) para las complicaciones y consideramos solamente los pacientes que presentaron complicaciones de nivel III o superior, sólo la necesidad de transfusión ($p=0,03$) resultó significativa en el estudio bivalente, encontrándose el tiempo de isquemia hepático ($p=0,08$) en el umbral de la significación estadística. Para la mortalidad postoperatoria también la transfusión de CCHH ($p=0,01$) y la transfusión de plasma ($p=0,01$) se comportaron como estadísticamente significativos y el tiempo de isquemia hepático se situó en el límite de la significación ($p=0,06$) como se ve en la *tabla 17*.

Tabla 17.- Factores implicados en la aparición de complicaciones graves y éxitus postoperatorio

Variable	Complicación mayor	Éxitus
	p Valor	p Valor
PACIENTE		
Edad	0,82	0,52
Sexo	0,72	0,34
ASA	0,35	0,45
DIAGNÓSTICO METÁSTASIS		
CEA preoperatorio	0,24	0,37
Número de metástasis	0,47	0,27
Sincrónicas / Metacrónicas	0,27	0,41
Diámetro mayor >5 cm	0,62	0,71
Suma diámetros >10cm	0,52	0,35
CIRUGIA		
Tiempo de isquemia	0,08	0,06
Transfusión de CH	0,03	0,01
Transfusión plasma	0,37	0,01
Resección >3 segmentos	0,13	0,21
TUMOR PRIMARIO		
Estadio TNM	0,37	0,32
Afectación ganglionar (N)	0,17	0,40

VI.2.2.-RECIDIVA GLOBAL

El tiempo medio de periodo libre de enfermedad fue de 30 meses con una mediana de 15 meses. La tasa de individuos libres de enfermedad al año es del 60,9%, a los tres años del 24,1% , al los 5 años del 21,6% y a los 10 del 19,3% como se ve en la *figura 19*.

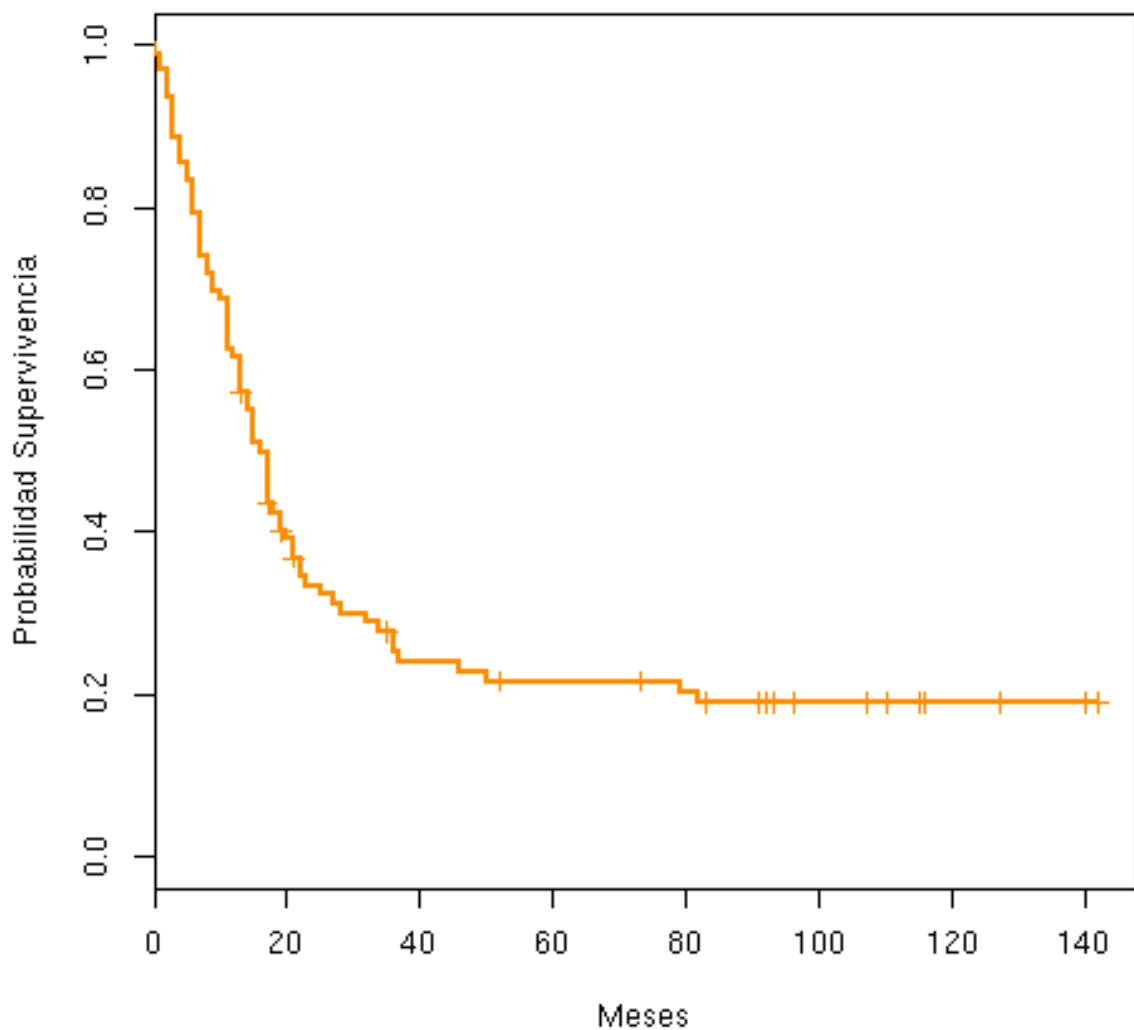


Figura 19- Tasa de pacientes libres de enfermedad

VI.2.2.1.- ANÁLISIS BIVARIANTE

Los factores valorados respecto a la aparición de recidiva se exponen en la *tabla 18*

Tabla 18.- Análisis de factores implicados en la recidiva

	Hazard ratio	IC(95%)	p valor
PACIENTE			
Sexo	1,012	(0,572-1,790)	0,97
Edad (<70/≥70)	0,933	(0,547-1,610)	0,80
ASA (II/III)	0,801	(0,452-1,418)	0,44
PRIMARIO			
Recto/ colon	0.762	(0,468-1,242)	0,26
N0/N1	1,403	(0,798-2,465)	0,02*
N0/N2	2,393	(1,249-4,585)	
TNM I-II/III	1,512	(0,725-3,153)	0,52
WQTNM I/II/IV	1,361	(0.694-2,669)	
METÁTASIS			
NÚMERO			
Única/2-3lesiones	1,413	(0,836-2,398)	0,09
Única/>4 lesiones	1.946	(1,009- 3,753)	
Tamaño > 5cm	1,353	(0,817-2,067)	0,39
Suma diámetro>10cm	1,351	(1,342-2,315)	0,08
Sincrónicas/Metacrónicas	1,058	(0,662-1,690)	0,81
Unilobar/Bilobar	1,367	(0,818-2,283)	0,22
CEA >200	2,544	(1,082- 5,985)	0,02*
Qta citorreductora	2,119	(1,305-3,440)	< 0,01**
CIRUGIA			
Resección R0/R1	1,711	(0,980-2,986)	0,05*
Resección anatómica/ ahorradora parénquima	0,998	(0,623-1,601)	0,99
Resección >3 segmentos	1,379	(0,834-2,201)	0,17
Tiempo isquemia			0,45
Grado histológico	0,797	(0,383-1,657)	0,73
Transfusión CCHH	1,504	(0,774-1,592)	0,26

De las variables dependientes del paciente ni una edad por encima de 70 años ($p=0,80$), ni el sexo ($p=0,97$), ni la clasificación ASA ($p=0,44$), presentaron significación estadística.

De las variables dependientes del tumor primario no resultaron significativas para presentar recidiva tumoral ni la localización rectal frente a la localización en el colon del primario ($p=0,26$), ni el estadio tumoral según la clasificación TNM ($p=0,52$). Sin embargo, resultó estadísticamente significativo el grado de afectación ganglionar ($p=0.02$). como se ve en la *figura 20*.

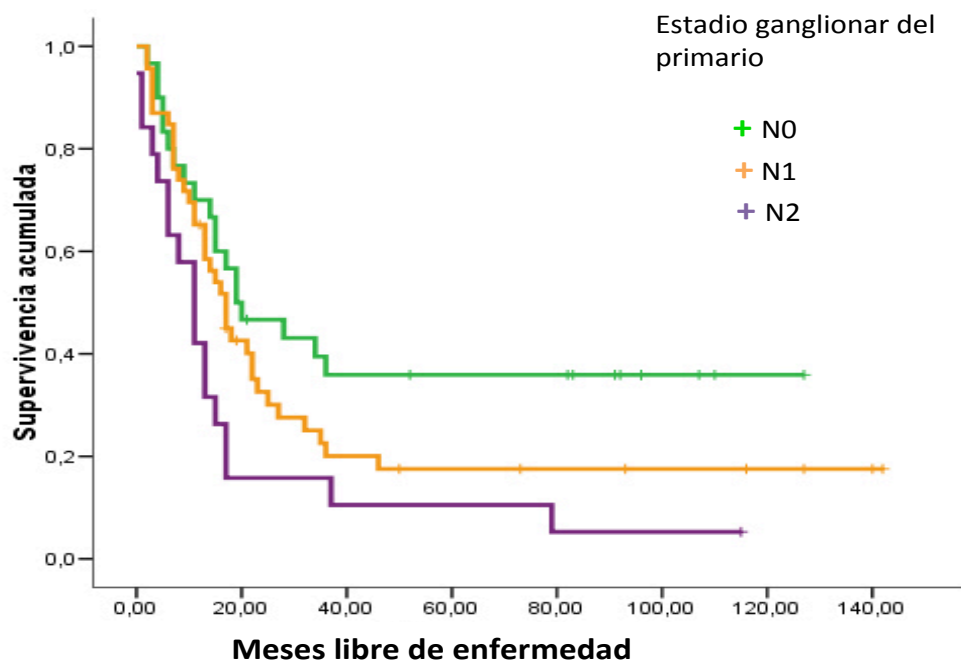


Figura 20. Recidiva enfermedad en función de nivel de afectación ganglionar del primario

La recidiva se produjo en los pacientes con nivel ganglionar N0 en una mediana de 19 meses (IC 95% 4,5-33 meses) , para los pacientes con afectación ganglionar N1 en una mediana de 17 meses (IC 95% 13- 20 meses) y para los pacientes con afectación N2 con una mediana de 11 meses (IC 95% 6-15 meses).

Con respecto a las variables relacionadas con el diagnóstico de las MH ni el número de lesiones ($p= 0,09$), ni la distribución uni o bilobar ($p=0,22$), ni el tamaño de las lesiones, resultaron tener significación estadística. Resultaron estadísticamente significativas un CEA al diagnóstico de más de 200ng ($p=0.02$) y la administración de QT neoadyuvante ($p< 0,01$), como se expone en las *figuras 21y 22* respectivamente.

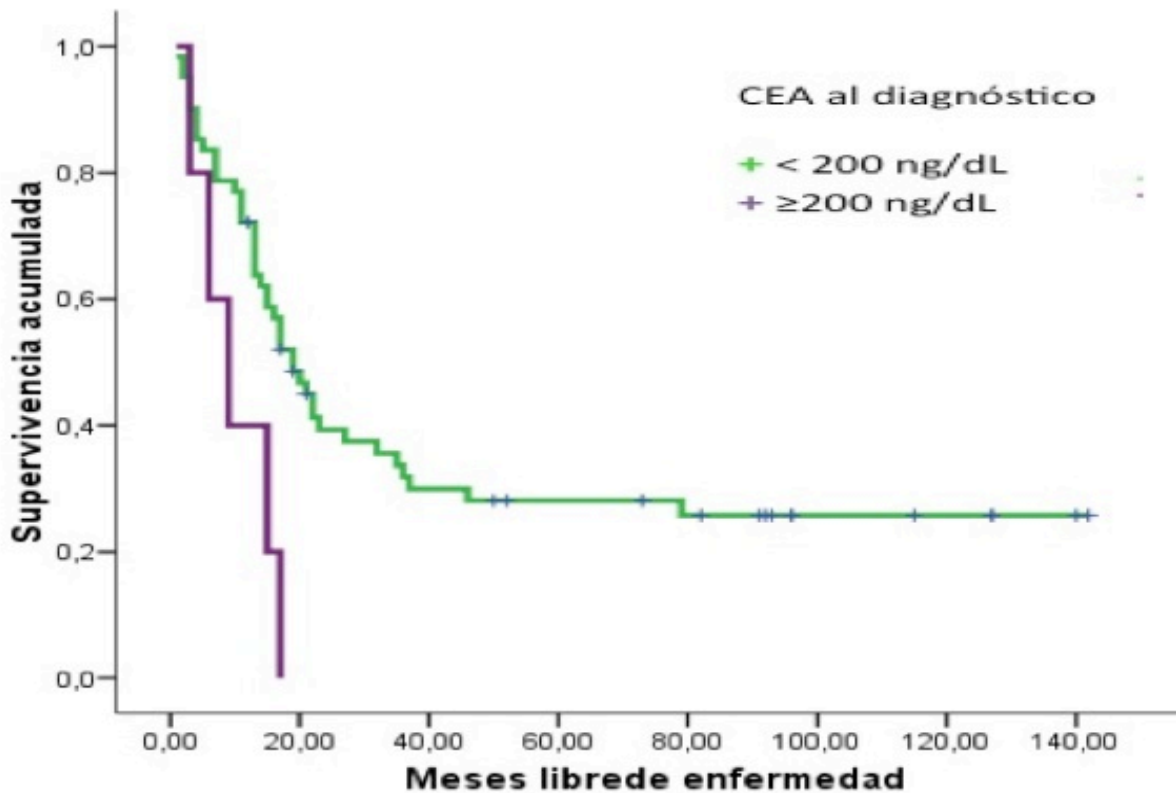


Figura 21.- Recidiva en función de nivel de CEA al diagnóstico

La recidiva se produjo en los pacientes con un CEA al diagnóstico de las metástasis mayor de 200ng/dL en una mediana de 9 meses (IC 95% 2-15 meses) , para los pacientes con un CEA al diagnóstico de las metástasis menor de 200ng/dL en una mediana de 19 meses (IC 95% 13-24 meses).

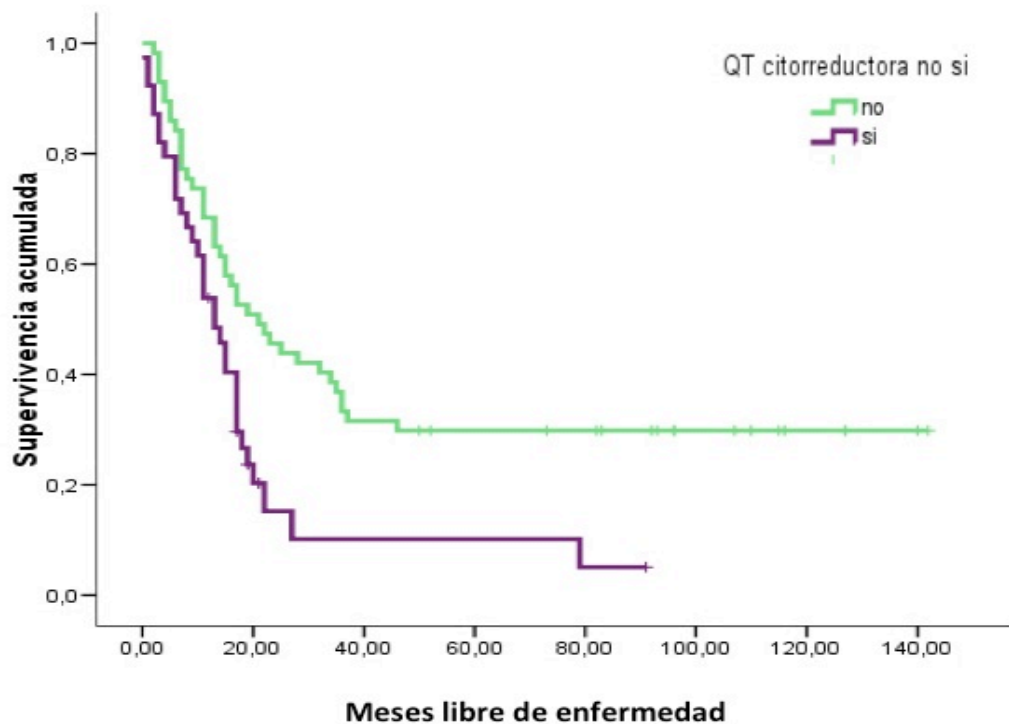


Figura 22- Recidiva en función de tratamiento neoadyuvante

La recidiva se produjo en los pacientes que recibieron tratamiento quimioterápico citorrreductor de sus lesiones hepáticas en una mediana de 13 meses (IC 95% 9 -16 meses), y para los pacientes que no lo recibieron, en una mediana de 21 meses (IC 95% 11-30 meses).

Respecto a la intervención quirúrgica resultó estadísticamente significativo para recidiva alcanzar una resección radical ($p=0,05$) según se ve en la *figura 23*.

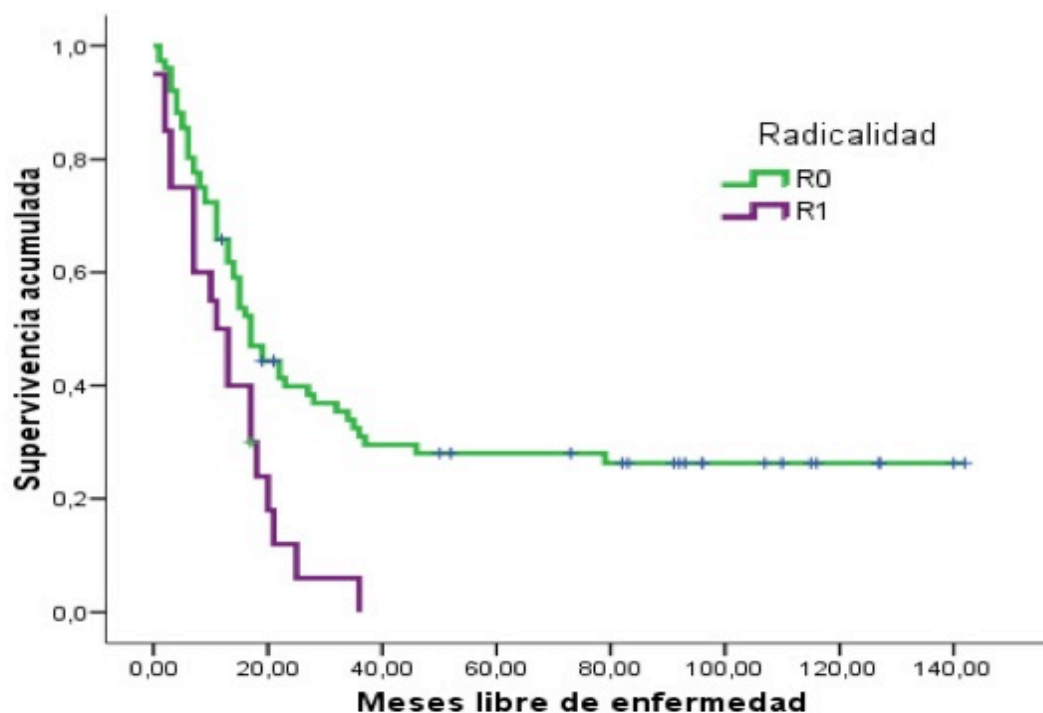


Figura 23. -Recidiva en función de radicalidad

La recidiva se produjo en los pacientes con una resección R0 en una mediana de 17 meses (IC 95% 13- 21 meses) , para los pacientes con una resección R1 en una mediana de 11 meses (IC 95% 6- 15 meses) ,

VI.2.2.2.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En la *tabla 19* se resumen nuestros resultados del análisis multivariante. Las variables que resultaron estadísticamente significativas para la recidiva tumoral fueron un grado de afectación ganglionar N2 en el primario ($p=0,02$) y la necesidad de realizar quimioterapia citorreductora previa a la resección de las lesiones ($p=0,04$).

En el umbral de la significación estadística se situó la resección no radical de la lesión hepática ($p= 0,06$)

Tabla 19.- Análisis multivariante de factores implicados en la recidiva

	Hazard ratio	IC(95%)	p Valor
Resección R0/R1	1,749	(0,965- 3,170)	0,06
N 1	1,205	(0,670- 2,165)	0,53
N 2	2,279	(1,125- 4,616)	0,02*
CEA >200	1,544	(0,627- 3,801)	0,34
Qta Citorreductora	1,815	(1,022- 3,223)	0,04*

Los pacientes con un estadio ganglionar del primario de colon N2 presentaron 2,279 veces más probabilidad de presentar recidiva respecto a aquellos pacientes que presentaban un estadio ganglionar del primario de colon N0.

Aquellos pacientes en los que se consideró necesario realizar quimioterapia citorreductora previa a la resección de las lesiones hepáticas presentaron 1,815 veces más probabilidad de presentar recidiva de su enfermedad tumoral que aquellos pacientes que fueron intervenidos sin recibir tratamiento citorreductor previo.

Los pacientes en los que no se alcanzó una resección radical de la enfermedad hepática presentaron recidiva tumoral 1,749 veces más que aquellos en los que se alcanzó una resección R0.

VI.2.3.-RECIDIVA HEPÁTICA

VI.2.3.1.-ANÁLISIS BIVARIANTE

En la *tabla 20* se estudian la implicación de factores en la aparición de recidiva a nivel hepático.

Tabla 20.- Factores implicados en la recidiva hepática

	Hazard Ratio	IC(95%)	p Valor
PACIENTE			
Sexo	1,220	(0,644-2,313)	0,54
Edad	0,973	(0,942-1,004)	0,08
ASA (II/III)	0,548	(0,401-1,624)	0,55
TUMOR PRIMARIO			
N0/N1	1,422	(0,940-2,150)	0,09
N0/N2	1,321	(0,968-1,993)	
Estadio TNM	1,384	(0,934-2,053)	0,10
METÁTASIS			
Número	1,271	(0,966-1,673)	0,09
Tamaño > 5cm	1,488	(0,791-2,797)	0,22
Suma diámetro>10cm	2,153	(0,958,4,842)	0,06
Sincrónicas/Metacrónicas	1,374	(0,762-2,480)	0,29
Unilobar/Bilobar	1,840	(1,011-3,349)	0,04*
CEA >200	3,300	(0,960-3,300)	0,05*
Qta citorreductora	3,867	(2,092-7,145)	<0,001***
CIRUGIA			
Resección R0/R1	3,125	(1,625-5,914)	<0,001***
Resección> 3 segmentos	1,931	(1,085,3,436)	0,02*
Resección anatómica/ ahorradora	0,908	(0,507-1,627)	0,74
Tiempo de isquemia	1,017	(0,995-1,039)	0,13
Transfusión de CCHH	1,341	(0,852-1,417)	0,17

Entre las variables dependientes del paciente ni una edad superior a 70 años ($p=0,08$), ni el sexo ($p=0,54$), ni la clasificación ASA ($p=0,55$), fueron estadísticamente significativos.

Entre las variables relacionadas con el tumor primario ni el estadio tumoral ($p=0,10$) ni el estadio ganglionar ($p=0,09$) resultaron estadísticamente significativos para recidiva hepática post resección hepática.

Entre las variables relacionadas con las lesiones hepáticas, resultaron significativas la distribución bilobar ($p=0,04$) (figura 24), el haber recibido QT citorreductora ($p<0,001$) (figura-25) y un CEA al diagnóstico mayor de 200ng/dL ($p=0,05$) (figura 26) . En el umbral de la significación, estuvo la suma de diámetros de lesiones mayor de 10 cm ($p=0,06$).

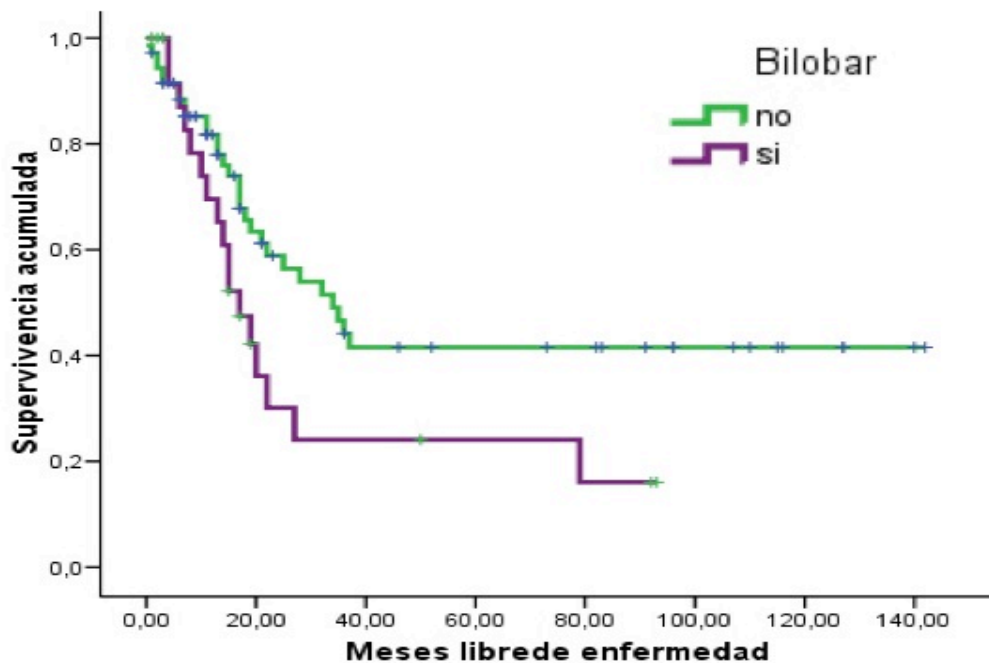


Figura 24.- Recidiva hepática en función de distribución de lesiones

Para los pacientes con distribución bilobar de las lesiones la recidiva hepática se produjo en una mediana de 17 meses (IC 95% 11-22 meses) mientras que en los que las lesiones eran unilobares se produjeron con una mediana de 34 meses (IC95% 21-46 meses).

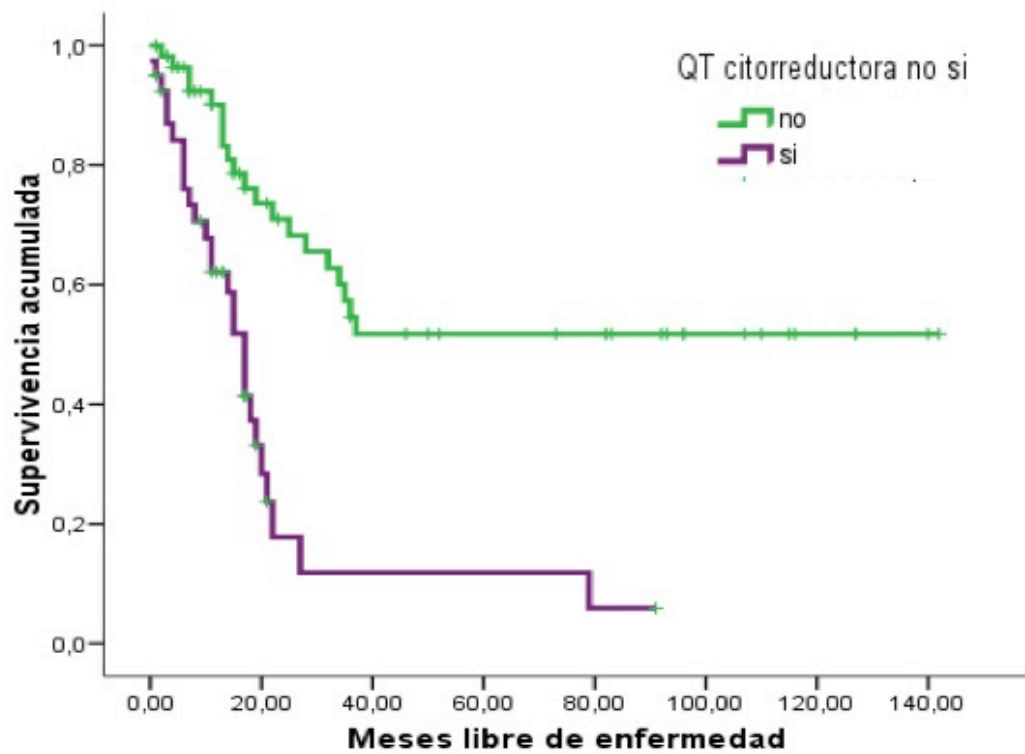


Figura 25.- Recidiva hepática en función de tratamiento citorredutor

Los pacientes que recibieron tratamiento citorredutor presentaron recidiva hepática en una mediana de 17 meses(IC95% 14-20 meses).

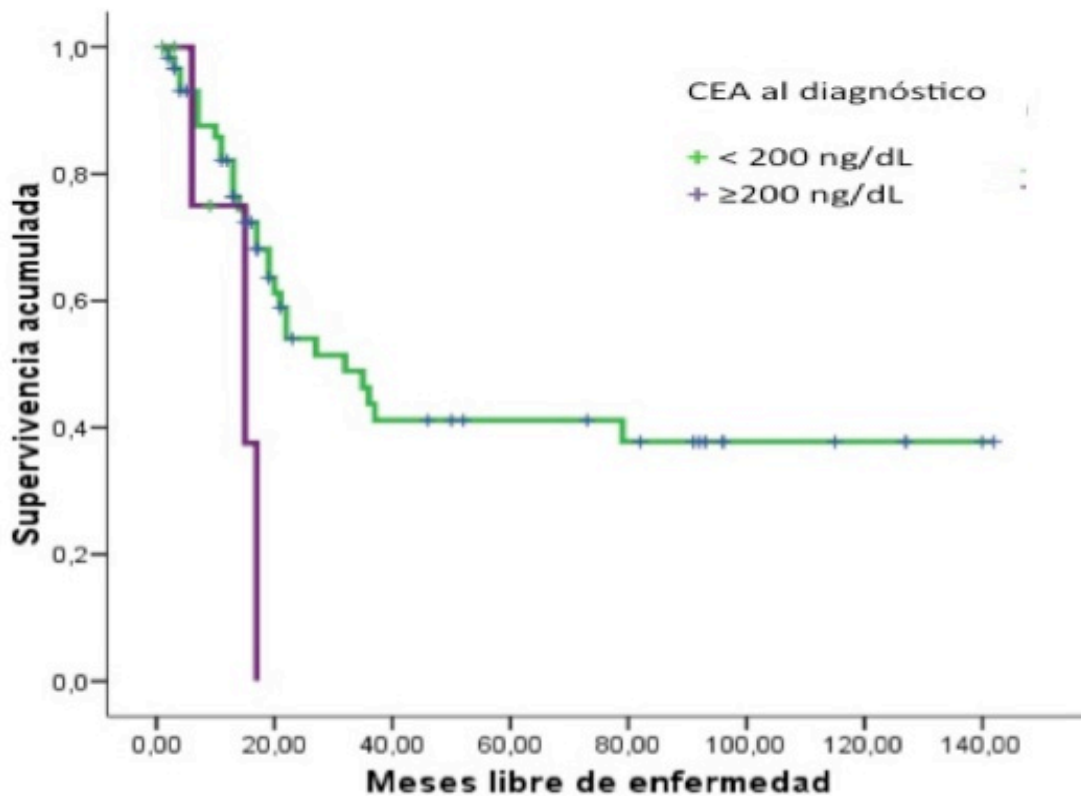


Figura 26.- Recidiva hepática en función de CEA al diagnóstico

Los pacientes con un CEA al diagnóstico mayor de 200 ng/dL presentaron una recidiva hepática con una mediana de 15 meses (IC 95% 1-28 meses) mientras que en aquellos que presentaban un CEA menor de 200ng/dL en el momento del diagnóstico de las metástasis la recidiva se produjo en una mediana de 32 meses (IC 95% 17-46 meses).

De las variables relacionadas con la intervención quirúrgica la necesidad de una resección mayor de tres segmentos($p=0,02$) y la presencia de un borde afecto (R1) ($p<0,001$) resultaron significativas.

En la *figura 27* se expone la evolución de la aparición de recidiva hepática en función de la resección de más de tres segmentos.

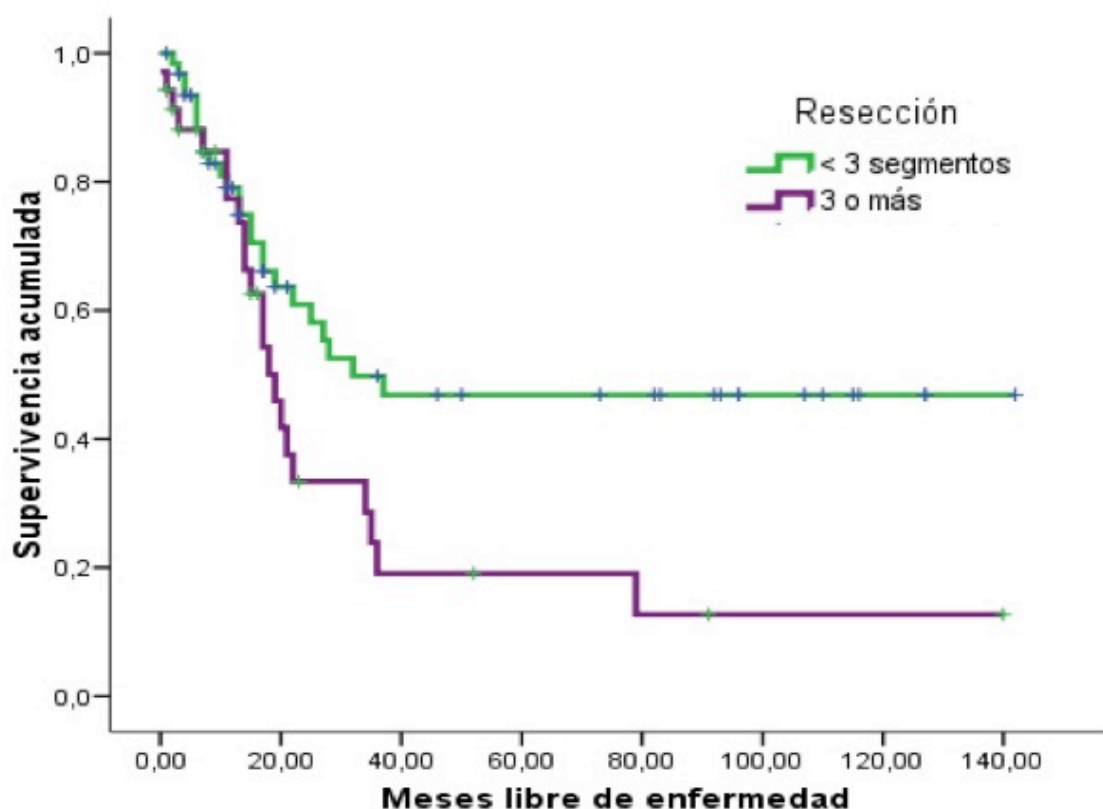


Figura 27.- Recidiva hepática en función del tamaño resección

Los pacientes que precisaron una resección mayor de tres segmentos recidivaron con una mediana de 19 meses (IC 95% 14-23 meses), frente a la mediana de 32 meses con que recidivaron los pacientes que precisaron una resección menor de tres segmentos.

En la *figura 28* se expone la aparición de recidiva hepática en función de la radicalidad de la resección.

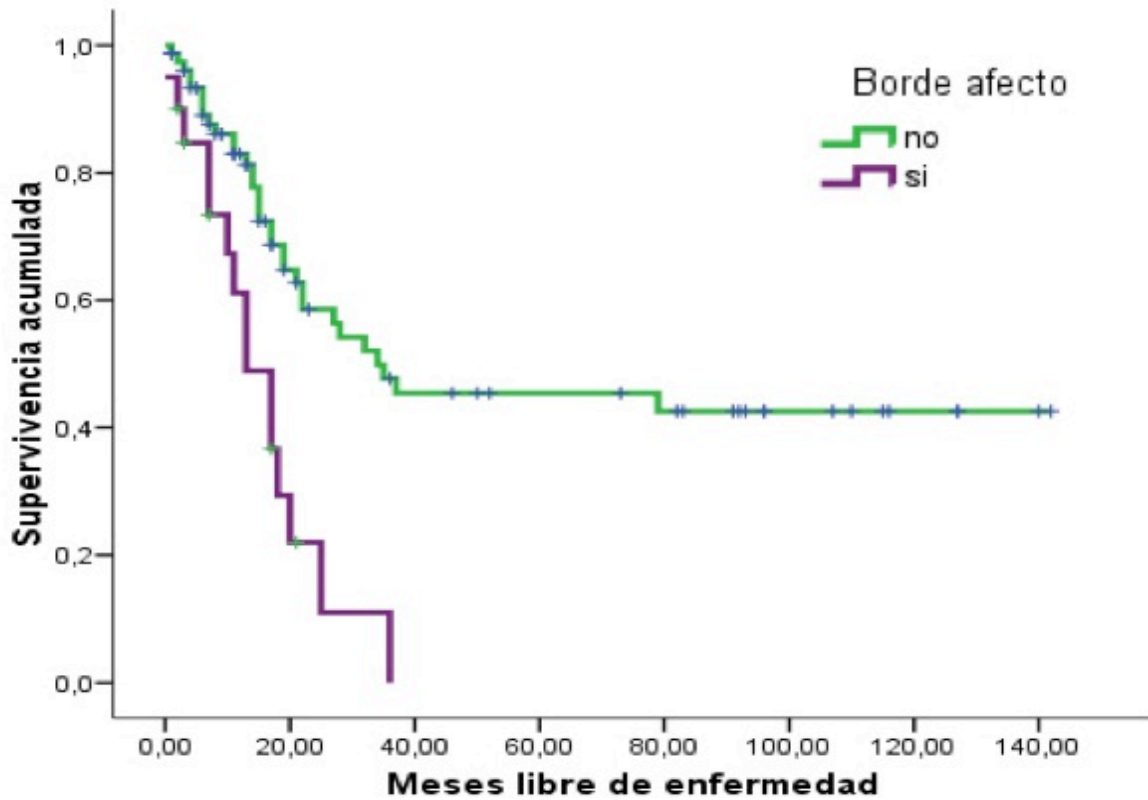


Figura 28.- Recidiva hepática en función de radicalidad resección

Los pacientes en los que se realizó una resección R1 recidivaron en el hígado en una mediana de 13 meses (IC 95% 7-18 meses) frente a los 34 meses (IC 95% 1-84 meses) con que presentaron recidiva hepática los pacientes en los que se alcanzó una resección R0.

Fuera de lo que era el propósito inicial del estudio, pero muy llamativo desde el punto de vista de la significación estadística, se encuentra la fuerte relación que se encontró entre el haber presentado una complicación quirúrgica de tipo infeccioso (incisional profunda u órgano/espacio) y la aparición de recidiva a nivel hepático ($p=0,008$) (figura 29) que no se establece con la aparición de recidiva tumoral en general ($p=0,15$).

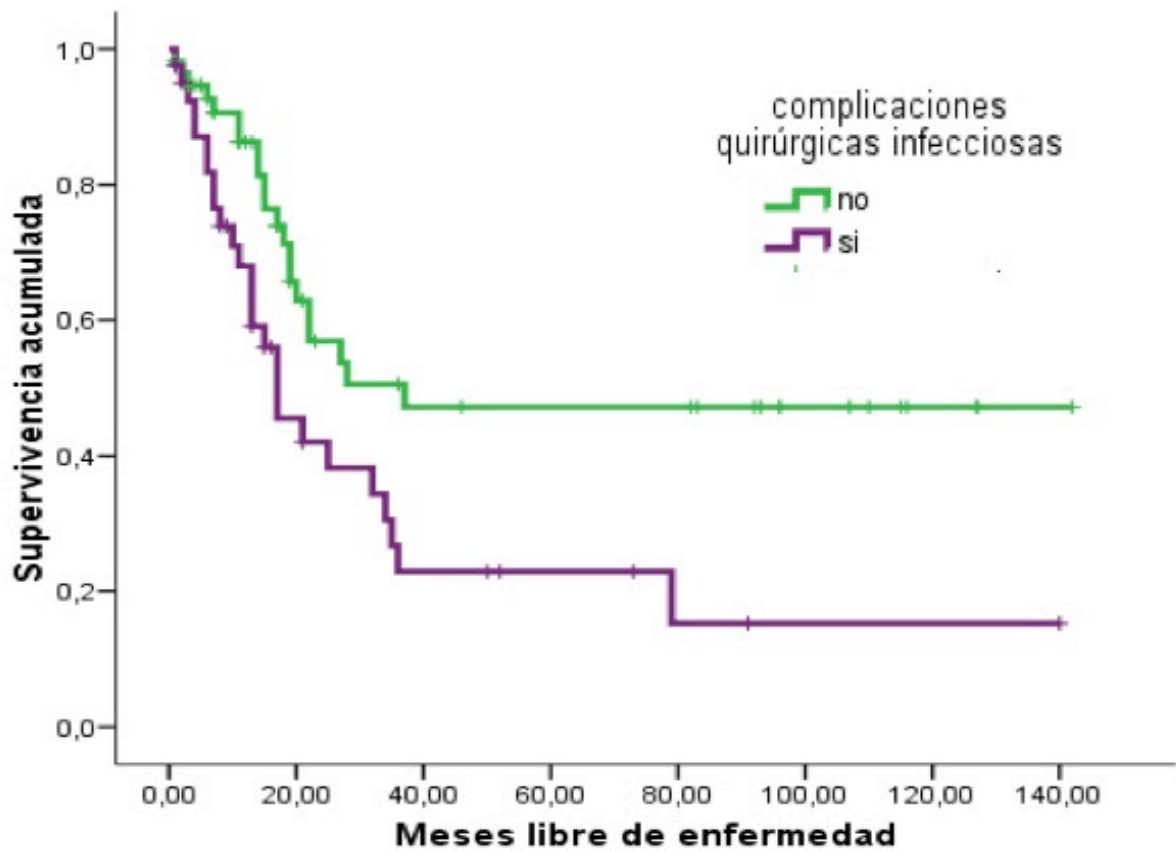


Figura 29.- Recidiva hepática en función de infección en el postoperatorio

Los pacientes que presentaron una complicación quirúrgica infecciosa durante el postoperatorio presentaron recidiva hepática en una mediana de 17 meses (IC 95% 9-24 meses) frente a la mediana de 37 meses con la que presentaron recidiva hepática los pacientes en los que no presentaron complicación infecciosa en el postoperatorio.

VI.2.3.2.-ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante (*tabla 21*) la necesidad de citorreducción ($p= 0,04$) y la presencia de un borde afecto ($p=0,006$), se demostraron como factores independientes para la recidiva hepática.

Tabla 21.- Análisis multivariante de factores implicados en la recidiva hepática

	Hazard Ratio	IC(95%)	p Valor
Edad	0,995	(0,951-1,041)	0,83
N0/N1	1,218	(0,705-2,105)	0,48
N0/N2	2,053	(0,903-3,072)	0,13
CEA>200ng/dL	1,819	(0,383-8,649)	0,45
Unilobar/Bilobar	1,268	(0,562-2,860)	0,57
Qta citorreducción	2,403	(1,028-5,612)	0,04*
Resección > 3 segmentos	0,908	(0,369-2,081)	0,82
Suma diámetros >10 cm	2,195	(0,595-8,090)	0,24
R0/R1	3,400	(1,410-8,197)	0,006. * *

Los pacientes en los que no se alcanzó una resección R0 presentaron una probabilidad 3,4 veces mayor de presentar recidiva hepática que aquellos en los que se alcanzó una resección R0.

Aquellos pacientes que precisaron de quimioterapia citorreductora previa a la resección de las lesiones hepáticas presentaron una probabilidad de presentar recidiva hepática 2,4 veces mayor que aquellos que fueron intervenidos sin recibir tratamiento previo.

VI.2.4.-SUPERVIVENCIA

La curva de supervivencia global de la serie se distribuye según en la *figura 30*

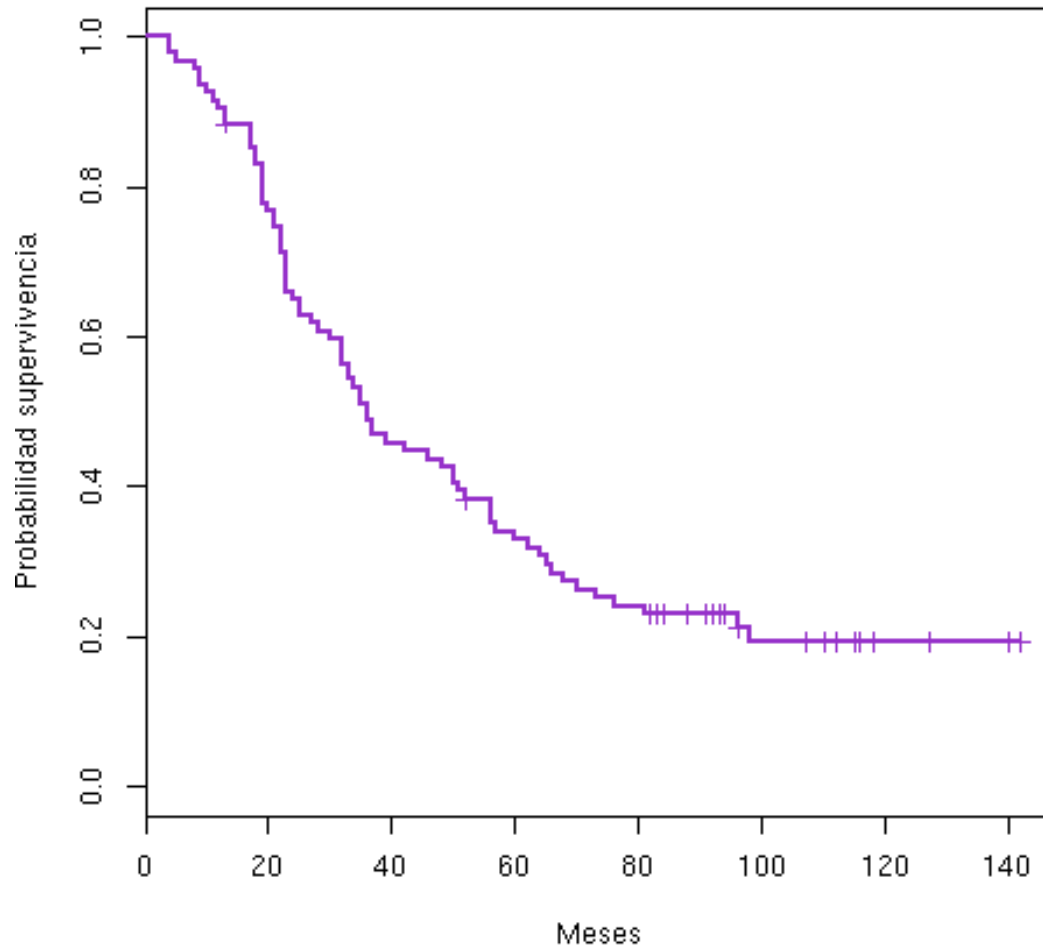


Figura 30.- Supervivencia global de la serie

Al año la supervivencia global se sitúa en el 90,5%, a los tres años en el 49%, a los 5 años en el 32,9% y a los 10 años del 20%.

VI.2.4.1.- ANÁLISIS BIVARIANTE

El estudio de los factores implicados en la supervivencia global se muestra en la *tabla 22*.

Tabla 22 .-Factores implicados en la supervivencia global

	Hazard ratio	IC(95%)	p valor
PACIENTE			
Sexo	0,913	(0,531- 1,570)	0,74
Edad (<70/≥70)	0,819	(0,471-1,427)	0,48
ASA (II/III)	0,951	(0,553, 1,635)	0,85
PRIMARIO			
Recto/ colon	0,560	(0,315-0,895)	0,02*
N0/N1	1,515	(0,911-2,719)	0,02*
N0/N2	2,560	(1,307-5,015)	
TNM I-II/III			0,06*
TNM I/IIIIV			
METÁTASIS			
NÚMERO			
Única/2-3lesiones	0,938	(0,558-1,576)	0,21
Única/>4 lesiones	1,679	(0,883-3,193)	
Tamaño > 5cm			0,79
Suma diámetro>10cm			0,45
Sincrónicas/Metacrónicas			0,11
Unilobar/Bilobar	1,293	(0,777- 2,120)	0,33
CEA >200	3,042	(1,274- 7,267)	<0,01**
Qta citorreductora	1,865	(1,171-2,973)	< 0,01**
CIRUGIA			
Resección R0/R1	1,848	(1,067-3.202)	0.03*
Resección anatómica/ ahorradora parénquima	1,093	(0,689-7,733)	0,705
Resección >3 segmentos	1,163	(0,725-1,863)	0,53
Tiempo isquemia			060
Grado histológico	0,858	(0,188-3,909)	0,64
Transfusión CCHH	0,533	(0,127-2,235)	0,37

Entre las variables demográficas ni una edad mayor de 70 años ($p=0,48$) ni el sexo ($p=0,74$) ni el valor del ASA ($p=0,85$) resultó tener significación estadística.

Entre las variables dependientes del tumor primario, resultaron estadísticamente significativos: la localización del primario ($p=0,02$), con una mayor supervivencia entre los intervenidos de neoplasia de colon respecto a los intervenidos de neoplasia rectal como se muestra en la *figura 31*; y el grado de afectación ganglionar ($p=0,02$) (*figura 32*). El estadio TNM se sitúa en el umbral de la significación estadística ($p=0,06$) (*figura 33*).

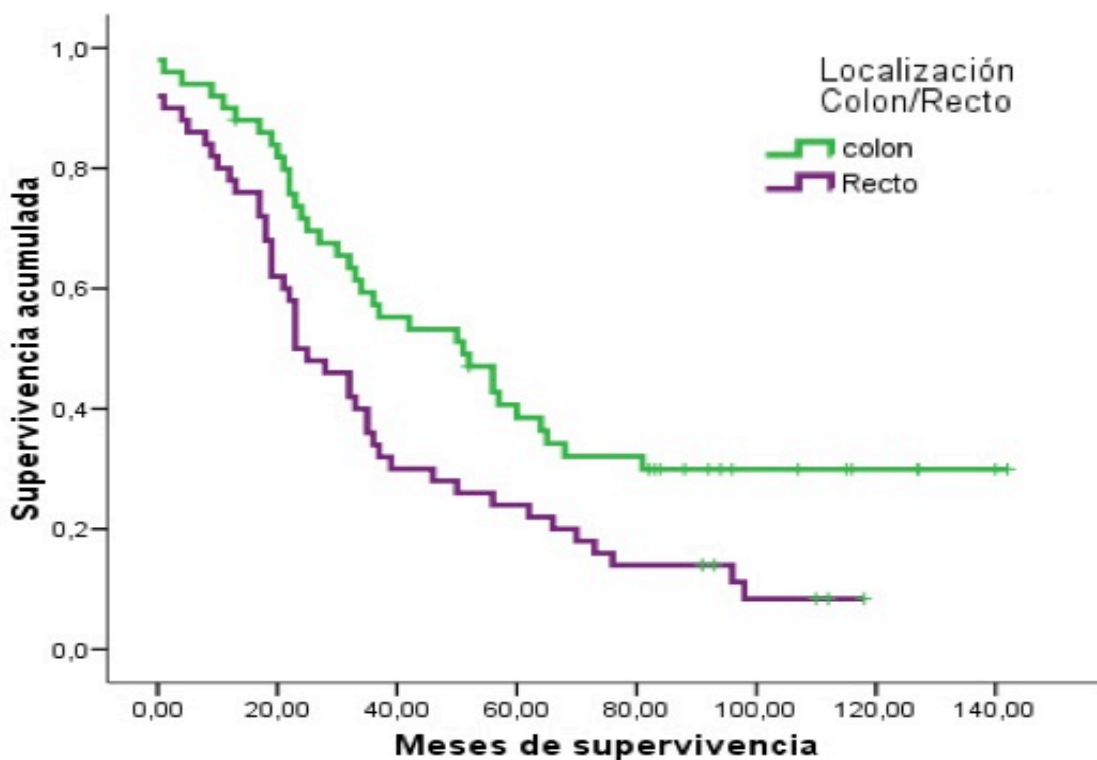


Figura 31.-Supervivencia comparada colon/recto

El tiempo mediano de supervivencia para el recto fue de 23 meses (IC 95% 14-31 meses) y para el resto de localizaciones fue de 51 meses (IC 95% 29-72 meses).

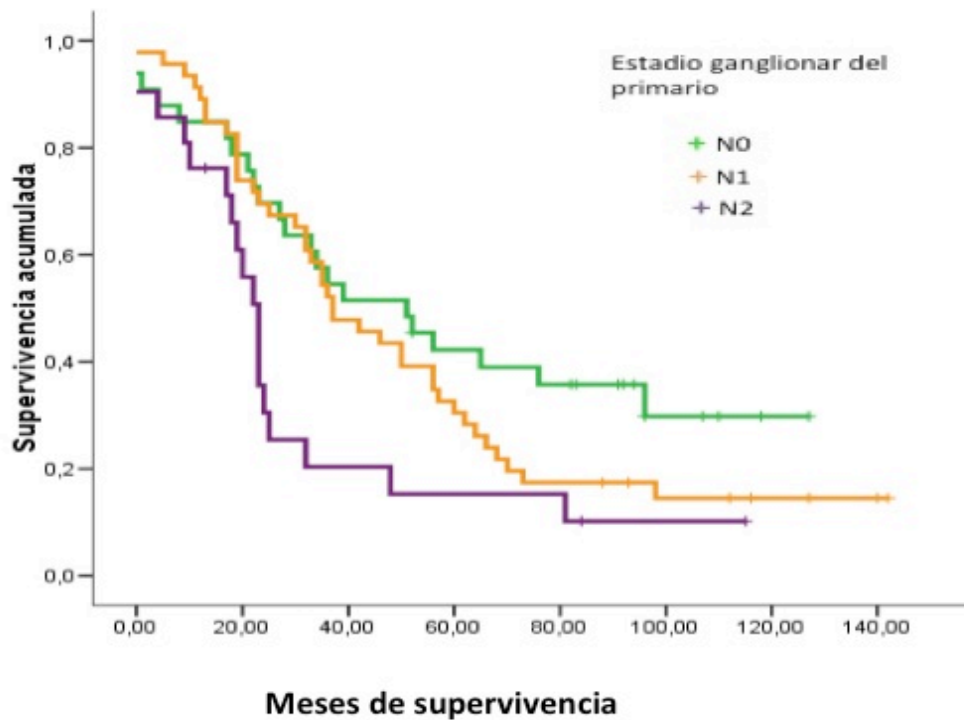


Figura 32.-Supervivencia comparada en función de la afectación ganglionar del primario

La mediana de supervivencia en los pacientes sin afectación ganglionar del primario fue de 51 meses (IC 95% 26-75 meses), en los pacientes con afectación ganglionar N1, de 37 meses (IC 95% 24-49 meses) y en los pacientes cuyo tumor primario había sido estadificado como N2, de 23 meses (IC 95% 20-26 meses).

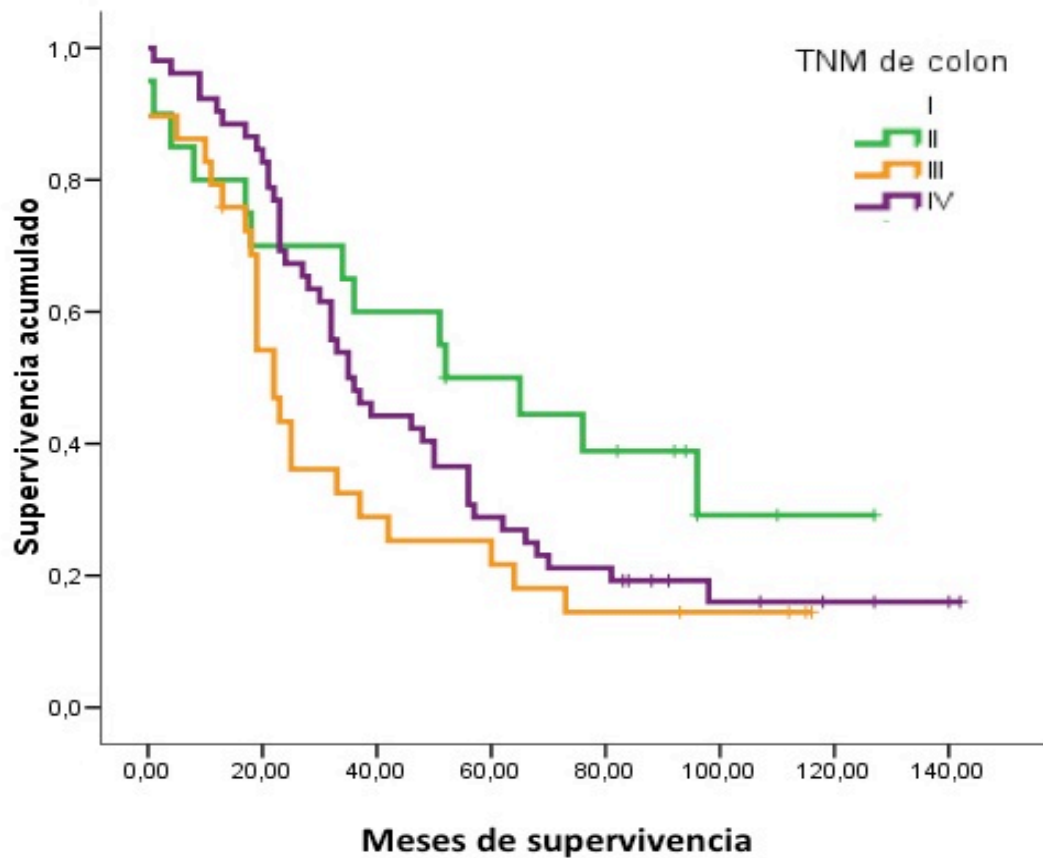


Figura 33.- Supervivencia en función del estadiaje TNM

La mediana de supervivencia en los pacientes con un CCR estadio II fue de 52 meses (IC 95% 23-81 meses); para los pacientes con un tumor CCR estadio III fue de 22 meses (IC 95% 18-25 meses); y en los pacientes con un tumor estadio IV fue de 35 meses (IC 95% 26-43 meses)

De las variables en relación al diagnóstico de las metástasis, resultaron estadísticamente significativos que el paciente presentara un CEA >200ng/dL al diagnóstico de las metástasis ($p<0,01$) (figura 34) y el haber recibido QT neoadyuvante ($p<0,01$)(figura 35).

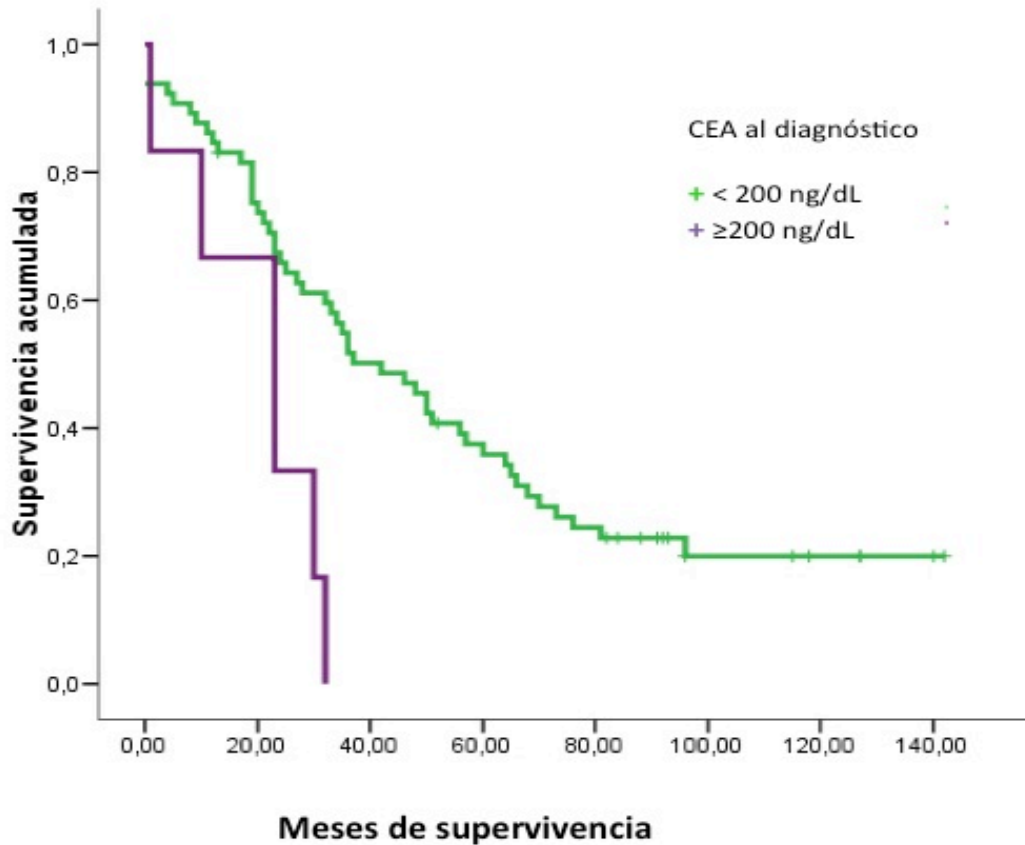


Figura 34.- Supervivencia según valores de CEA al diagnóstico de metástasis

El tiempo mediano de supervivencia para pacientes con un CEA al diagnóstico menor de 200ng/dL fue de 42 meses (IC 95% 28-55 meses), y para aquellos con un CEA mayor de 200ng/dl fue de 23 meses (IC 95% 8-37 meses).

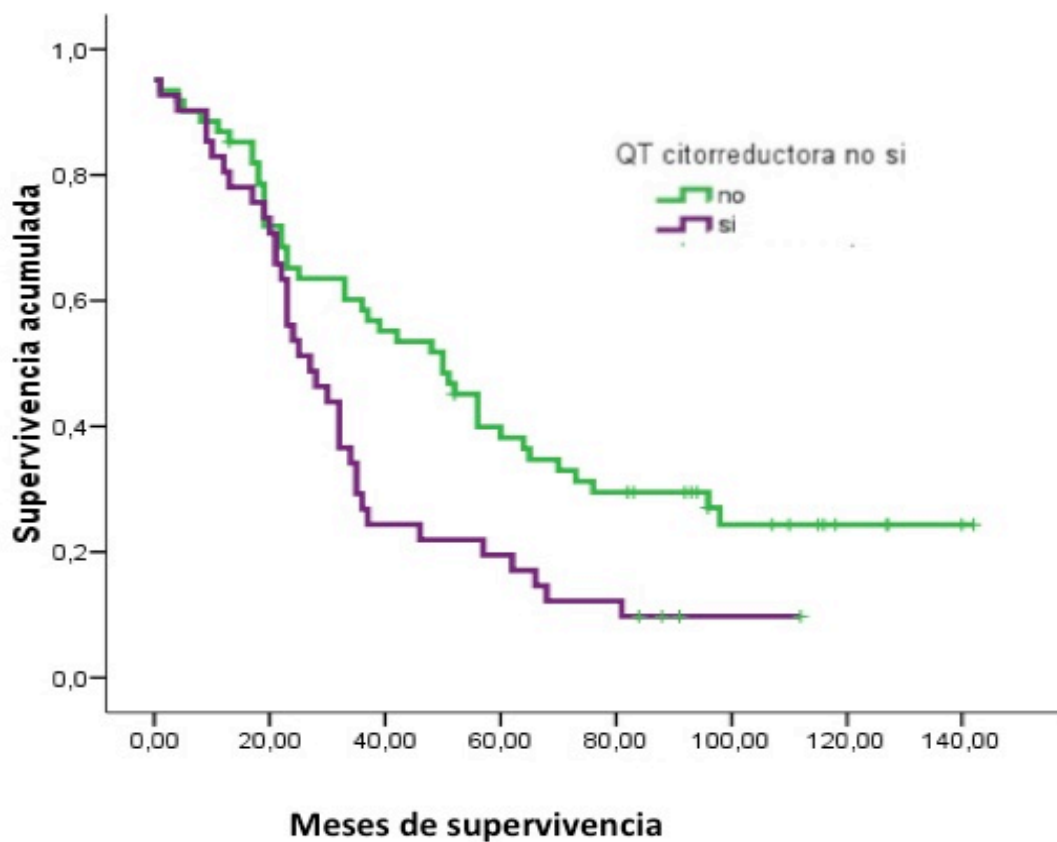


Figura 35.- Supervivencia según tratamiento neoadyuvante

El tiempo mediano de supervivencia para pacientes que recibieron QT neoadyuvante fue de 29 meses (IC 95% 18-36 meses) y para aquellos que no recibieron tratamiento quimioterápico citorreductor fue de 52 meses (IC 95% 36-64 meses).

De las variables relacionadas con la intervención quirúrgica sólo la radicalidad de la resección hepática resultó estadísticamente significativa ($p=0,03$) (figura 36).

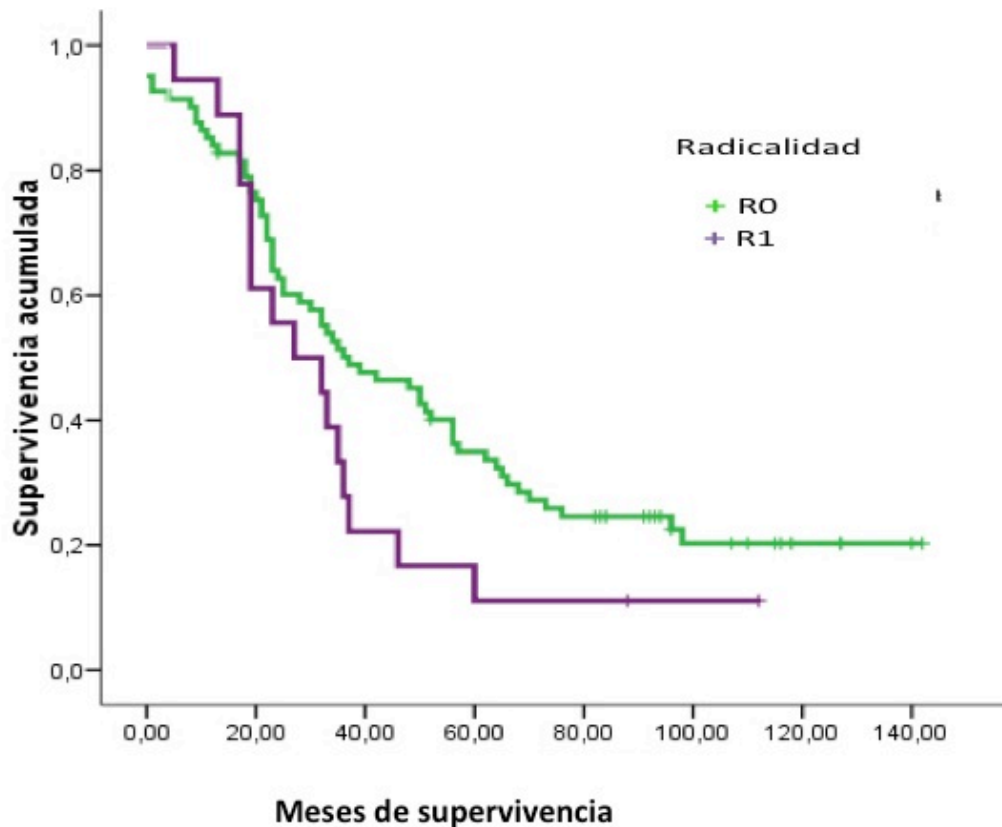


Figura 36- Supervivencia en función de la radicalidad quirúrgica

Los pacientes que alcanzaron una resección R0 de sus lesiones hepáticas presentaron una mediana de supervivencia de 37 meses (IC 95% 21-52), mientras que en aquellos en los que se obtuvo un borde afecto de las lesiones la mediana de supervivencia fue de 27 meses (IC 95% 7-46 meses)

Fuera del propósito inicial del estudio, pero muy llamativo desde el punto de vista de la significación estadística, resultó la implicación pronóstica de haber presentado una complicación quirúrgica infecciosa (incisional profunda u órgano/espacio) para la supervivencia global ($p=0,005$), tal como se ve en la *figura37*.

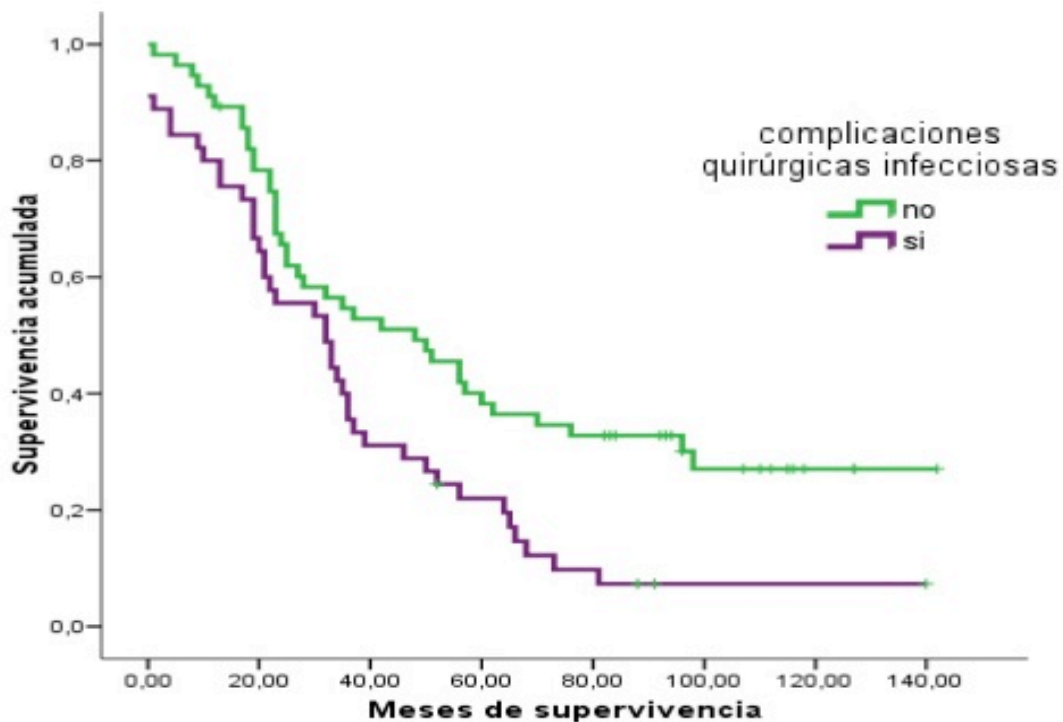


Figura 37- Supervivencia tras recidiva en función del tratamiento

Los pacientes que presentaron en el postoperatorio una complicación quirúrgica infecciosa presentaron una mediana de supervivencia de 32 meses (IC 95% 19-45 meses), y los pacientes que no presentaron complicación infecciosa postoperatoria tuvieron una mediana de supervivencia de 48 meses (IC95% 26-69meses).

Para los pacientes que presentaron una recidiva en el seguimiento resultó estadísticamente significativo ($p= 0,04$) para su supervivencia global el haber sido intervenidos como se ve en la *figura 38*.

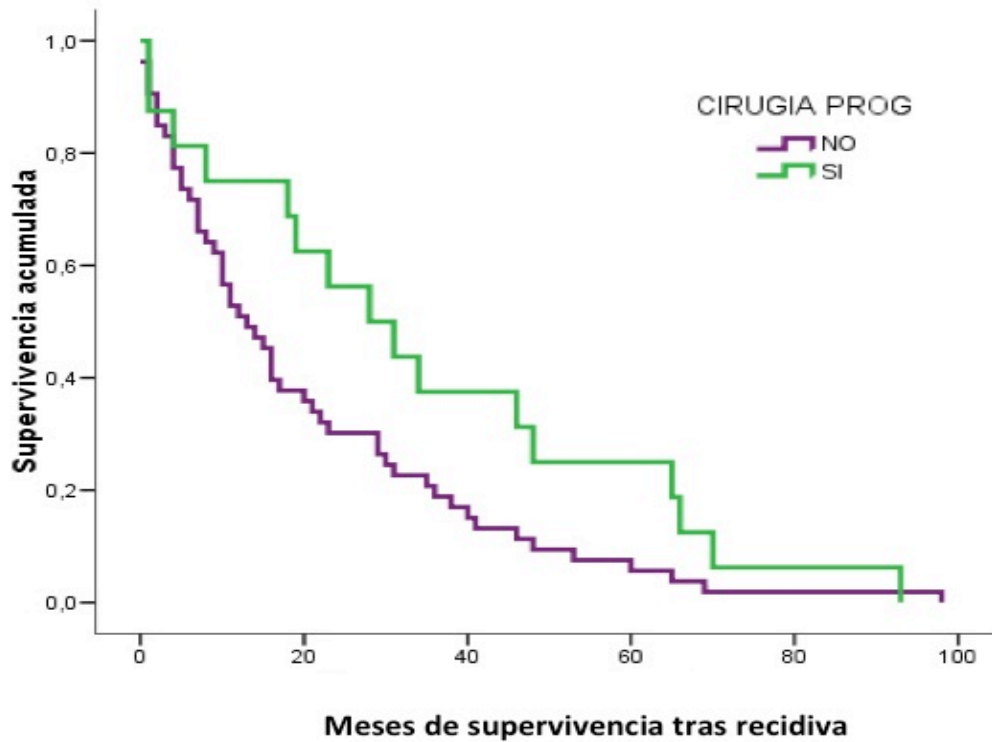


Figura 38- Supervivencia tras recidiva en función del tratamiento

Los pacientes que fueron rescatados para cirugía tras la recidiva presentaron una mediana de supervivencia de 31 meses (IC 95% 17-44 meses). mientras que los que no fueron intervenidos presentaron una mediana de supervivencia de 13 meses (IC 95% 8-17 meses)

VI.2.4.2.-ANÁLISIS MULTIVARIANTE

En el análisis multivariante (*tabla 23*) se mostraron como variables independientes para la supervivencia un nivel de CEA por encima de 200 ng/dL ($p=0,01$), un grado de afectación ganglionar N2 en el primario ($p=0,04$) y se mostró próximo al umbral de la significación estadística una resección radical ($p= 0,08$)

Tabla 23.- Análisis multivariante para la supervivencia global

	Hazard Ratio	IC(95%)	p Valor
Resección R0/R1	1,722	(0,935-3,168)	0,08
N 1	0,984	(0,538-1,791)	0,96
N 2	2,182	(1,025-4,645)	0,04*
CEA >200	3,301	(1,307-8,430)	0,01*
Recto/ colon	0,665	(0,389-1,137)	0,14
Qta Citorreductora	1,072	(0,611-1,882)	0,81

Aquellos pacientes con un CEA al diagnóstico mayor de 200ng/dl presentaron una probabilidad de fallecer durante el seguimiento 3,301 veces mayor que aquellos que presentaban un CEA menor de 200ng/dl.

Aquellos pacientes que presentaban un estadio ganglionar N2 del primario presentaron una probabilidad 2,182 veces mayor de fallecer durante el seguimiento que aquellos pacientes que presentaban un estadio tumoral N0 del primario.

Los pacientes en los que no se logro alcanzar una resección R0 de las lesiones hepáticas presentaron una probabilidad de fallecer durante el seguimiento 1,722 veces mayor que aquellos pacientes en los que se logró alcanzar una resección R0.

VII. DISCUSIÓN

Desde sus inicios en los años 60 , la resección hepática se ha convertido progresivamente en el tratamiento estándar en enfermedad metastásica colorrectal. La justificación de esta actitud se basa en la seguridad de las resecciones hepáticas y en la documentación de largos periodos libres de enfermedad y de supervivencia global (18,22,38,42,82,84,101,148-164,226,248,275-84). La concentración en hospitales de gran volumen (127,130,296–299) ha permitido que, aunque la morbilidad se haya mantenido estable entorno al 30-40% , la mortalidad asociada a esta cirugía haya ido descendiendo hasta cifras de mortalidad que pueden rondar el 1% (128,129). En la actualidad, la cirugía es el tratamiento de elección de los pacientes con MHCCR ya que es el único capaz de conseguir no sólo la supervivencia a largo plazo sino también alcanzar la curación (31,32,35,127,297–300).

Las características fisiopatológicas de las MHCCR las hacen candidatas a tratamiento locorregional con unos resultados mucho mejores que en metástasis de otro origen, dejando fuera de toda duda la potencial curación en pacientes en los que de otro modo la supervivencia a medio o largo plazo era nula, anidando ahora la controversia en el plan para abordar la enfermedad sincrónica, conjunta o separadamente a la resección del colon y en estipular la trascendencia de la presencia de adenopatías hilares afectas.

En esta última década hemos visto aumentar exponencialmente el arsenal terapéutico a nuestra disposición para aumentar la tasa de resecabilidad bien sea por medio de QT multidroga de conversión (56,296,299,301,302) embolización portal (150,301,303), planificación de cirugías en dos tiempos (32,160,178,299,301) o en último término, cuando la resección no es posible o segura, asociando técnicas no resectivas, aunque siempre en una segunda línea terapéutica respecto a la cirugía (126) Alcanzar la resección radical, única posibilidad de largas supervivencias y condición *sinequanum* para alcanzar la curación, es el concepto central entorno al cual giran todas los esfuerzos terapéuticos del resto de terapias implicadas en el tratamiento de los pacientes con MHCCR .

Paralelamente, la voluntad de incorporar la laparoscopia (225,231) a la cirugía hepática y la generalización del uso de la ECOI (205–208) como último instrumento de

diagnóstico, planificación y monitorización intraoperatoria, colocan al cirujano hepático frente a múltiples frentes de controversia, condicionando que el escenario actual del tratamiento de estos pacientes esté en permanente evolución, pudiendo darse enormes diferencias entre los distintos centros.

Por todo lo anterior, en la opinión de los expertos, las MHCCR deberían tratarse sólo bajo la supervisión de un equipo multidisciplinar preconizando la aglutinación de ésta patología en centros especializados (80,106,299,304,305).

La mejora del conocimiento de la anatomía hepática y del control hemodinámico del paciente, tanto por parte del anestesista como del cirujano, ha evolucionado permitiendo afrontar cirugías cada vez mas complejas manteniendo cifras de morbimortalidad aceptables para resecciones hepáticas buscando alcanzar la mortalidad 0 como ya se ha descrito en alguna serie (66,130)

Es obligado conocer los factores que determinan el pronóstico, tanto en términos absolutos de supervivencia (83,267,270,275,279,285,288–290,304,306), como en la presentación de las recurrencias (14,45,82,234,235,307–311) de modo que podamos agrupar a los pacientes con intención pronóstica y de esfuerzo terapéutico, lo que no podemos hacer con los estadios tal y como están descritos en la actualidad.

VII.1 – SOBRE EL MATERIAL Y MÉTODO EMPLEADO

En Asturias la cirugía hepática se realiza en el HUCA, generalizándose la resección de metástasis hepáticas al mismo tiempo que se implantó el trasplante hepático y la subdivisión del servicio en secciones a principios del siglo XXI. Nuestro estudio busca conocer los resultados de este centro de tercer nivel en el que se realizan una media de 25 intervenciones anuales de resección de metástasis en términos de morbimortalidad, supervivencia y recidiva así como ver si los factores relacionados con las dos últimas siguen los patrones descritos en la literatura.

Al igual que en las grandes series clásicas donde se puede describir la evolución de la cirugía hepática hacia una cirugía más segura fundamentalmente en la última década, en esta serie se puede observar la evolución del abordaje de los pacientes con metástasis hepáticas de primario colorrectal en nuestro centro, cayendo, probablemente, como todo análisis retrospectivo, en algún sesgo de selección. Esto se debe, por un lado, a la ausencia de un registro actuarial de pacientes, a la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el periodo de recogida y a la ausencia de sesiones conjuntas interhospitalarias para decidir el tratamiento de estos pacientes.

Para evaluar nuestros resultados hemos realizado un estudio retrospectivo revisando las historias recopiladas también de forma retrospectiva de los pacientes que fueron intervenidos entre los años 2003 a 2008 de resección de MHCCR con intención curativa en base a registros de quirófano centrándose en los pacientes resecaados, por lo que no disponemos de datos de pacientes para establecer el índice de resecaabilidad del centro ni la tasa de pacientes con metástasis hepáticas que ni siquiera se llegaron a considerar candidatos a cirugía; toda vez que la cirugía de metástasis hepáticas y la realización de sesiones multidisciplinarias conjuntas se ha sistematizado en nuestro centro, sería interesante disponer de ambos datos para valorar la evolución del grupo de trabajo.

Como se puede apreciar no todos los datos se pueden analizar en todos los pacientes, debido a que la recogida de datos se ve dificultada por la dispersión de los

hospitales de origen de los pacientes donde, en general se realizan los estudios diagnósticos y en muchas ocasiones el seguimiento. Pese al desplazamiento a los diversos hospitales no siempre se ha podido recoger toda la información respecto a la intervención del tumor primario y diagnóstico de las metástasis; Asimismo el seguimiento ha sido muy heterogéneo, oscilando desde pacientes con duplicidad de estudios radiológicos hasta pacientes que no volvieron al HUCA tras el alta hospitalaria.

Por éste motivo y aprovechando la informatización que nos permite un acceso compartido a la información de los pacientes desde los distintos centros hospitalarios de la región, sería interesante la instauración de un registro prospectivo de estos pacientes bajo la supervisión de un gestor de casos para el adecuado seguimiento de los pacientes, estableciendo los tiempos y estudios radiológicos y que ejerciera de intermediario entre los distintos servicios implicados en el tratamiento del paciente, de modo que se puedan evitar duplicidades de pruebas y consultas (*figura 39*).

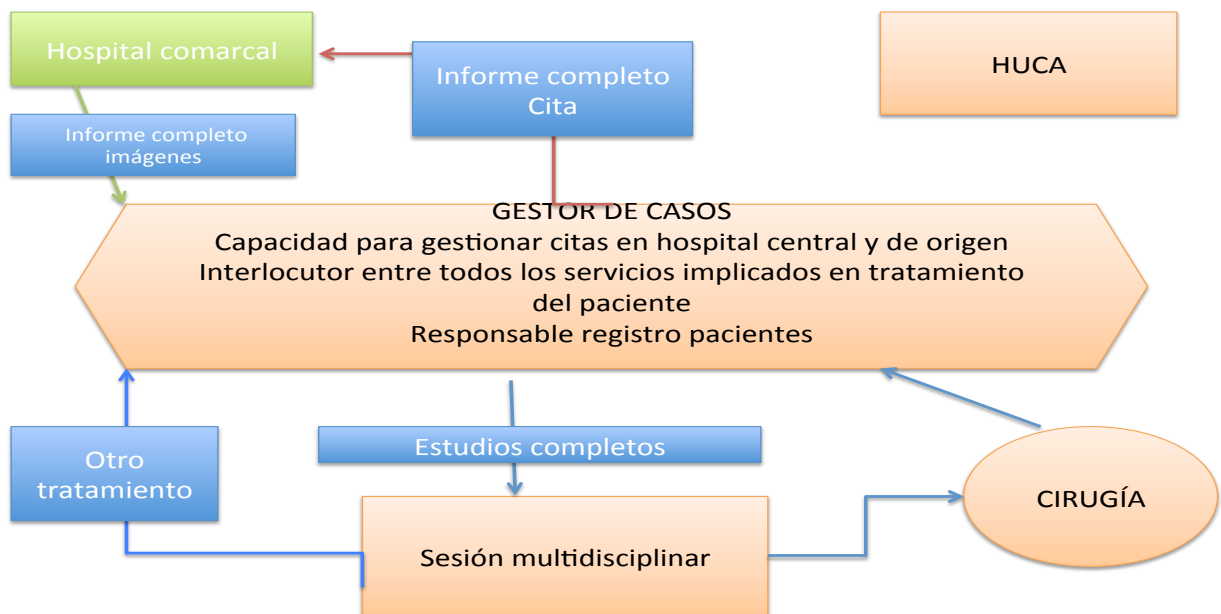


Figura 39- Propuesta de organigrama centralizado de tratamiento MHCCR

Para la obtención de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier de la serie global y por factores, así como para obtener las cifras de supervivencia actuarial a 1,3, 5 y 10 años y la supervivencia libre de enfermedad a 1,3 5 y 10 años tal y como realizan otros grupos de la literatura revisada, se ha excluido del análisis estadístico a los 7 pacientes que fallecieron durante la intervención o en el postoperatorio inmediato considerando 90 días tras la primera hepatectomía Sin embargo estos pacientes sí se han tenido en cuenta para la estadística descriptiva global de la serie y para el estudio de factores implicados en la morbimortalidad perioperatoria.

En nuestro medio, como en la mayoría de los grupos de trabajo, no se utilizan las escalas pronósticas (82,261–263,297) como herramienta en la toma de decisiones quirúrgicas, ya que su utilidad es cuestionable, sus referencias no están unificadas en tanto en cuanto que los esquemas oncoterapéuticos difieren entre los distintos estudios, sus valores de referencia son heterogéneos y centro-dependientes y además no tienen en cuenta la biología tumoral(263), cuya gran relevancia para el pronóstico se está poniendo de relevancia en estudios recientes (308,312–314). Estudios posteriores a la publicación de estos *scores* pronósticos han demostrado que basar la decisión terapéutica en cualquiera de ellos es sólo ligeramente superior a asignarlos de forma aleatoria() y que aún en los escenarios más adversos a priori hay un subgrupo de pacientes que presenta largos periodos de supervivencia y ausencia de recidiva.

VII.2.-SOBRE LOS DATOS GLOBALES DE LA SERIE

El tamaño muestral de nuestra serie es relativamente pequeño en relación con muchas de las series publicadas (25,45,82,83,89,106,162,226,281,285,290,291,294,309) sobre todo si la comparamos con las grandes series multicéntricas (226,264,268,289,293,315)

La edad media de nuestros pacientes es de 61,74 años con una mediana que aumenta hasta los 62 años es asimilable a la de los pacientes incluidos en otros estudios (14,307,316) Nuestra serie se encuentra en el límite superior de porcentaje de lesiones sincrónicas respecto a lo descrito en la literatura. Así se recoge una incidencia de casos sincrónicos de entre un 10% a un 58% (307) ,encontrándose en nuestra serie un 50,5% lo que puede reflejar un retraso diagnóstico y terapéutico del cáncer colorrectal en nuestra región o la presencia de líneas tumorales más agresivas. Por ello podríamos asumir un peor pronóstico de nuestra serie en comparación a la literatura.

En nuestra serie de 103 pacientes intervenidos de resección de MHCCR con intención curativa, los resultados de supervivencia actuarial general a 1, 3, 5 y 10 años fueron del 90,5, 49, 32,9 y 20% respectivamente La supervivencia libre de enfermedad a 1, 3, 5 y 10 años fue de 60,9, 24,1, 21,6% y 19,3% .Nuestras cifras de supervivencia a 5 y 10 años nos colocan dentro del amplio rango (16-74% a los 5 años y 9-69% a los 10 años) recogido por un reciente meta-análisis (317) que recoge lo publicado en la pasada década, aunque ligeramente por debajo de la media en ambos casos (supervivencia media 38% a los 5 años y 26 % a los 10 años). Lo que podemos considerar como un buen resultado en una experiencia inicial, no nos debe hacer perder la perspectiva de poder compararnos con las grandes series (42,82,84,162,226,248,278,279,281,282).

Por otro lado las cifras de morbilidad postoperatoria de 58,25% Y mortalidad perioperatoria de 6,79% superan ligeramente lo publicado en la literatura, por lo que, aunque se trata de una serie inicial, debe hacernos tomar las medidas oportunas que nos permitan disminuir estas cifras.

VII. 2.1.-SOBRE LA MORBIMORTALIDAD

De manera global en nuestro hospital existe una tasa de complicación absoluta del 58,25%, que supera lo publicado en este tipo de cirugía (18,79,82,266,285) Las cifras de morbilidad de entre el 22% y el 45% están descritas en varias series con gran número de pacientes (301,318), pero sin embargo el concepto de complicación no siempre está bien definido ni unificado entre los distintos estudios ya que las complicaciones menores no suelen desglosarse en los estudios de esta patología. Por otro lado las cifras de morbilidad de cirugía hepática se suelen dar en series que incluyen patología benigna y maligna en series heterogéneas de pacientes. Si tenemos en cuenta sólo los pacientes sometidos a cirugía de resección hepática por MHCCR los estudios de morbilidad a 30 días se sitúan entre el 16% y el 41% (81–84,130,162,301). En la *tabla 24* se recogen nuestros resultados en comparación con las de un gran centro de referencia.

*Tabla 24.- comparativa complicaciones HUCA –MSKCC **

Complicación	HUCA	MSKCC (51)
Biliar/ Biloma	5,82%	2,6%
Absceso intraabdominal	9,7%	6,1%
Estenosis Vía Biliar	0,97%	2,22%
Obstrucción intestinal	1,94%	1,49%
IH	5,82%	5,49%
IR	1,94%	2,38%
Arritmia	0,97%	4,6%
Neumonía	5,82%	2,99%
IHQ	12,62%	5,21%
ITU	3,88%	3,99%

* *MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer center / HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias.*

Nuestros resultados globales de complicaciones exceden ligeramente a los mejores publicados. Se debería aumentar el cuidado perioperatorio con el fin de disminuir el peso de las complicaciones infecciosas. Por otro lado, algún tipo de complicación en el que tenemos menor tasa de complicación respecto a un centro de gran volumen de cirugía hepática como son la tasa de arritmia o insuficiencia respiratoria nos pueden estar indicando que el grado de complejidad de la cirugía que se realiza es superior al que se realiza en nuestro centro.

Si estratificamos nuestras complicaciones por gravedad, fueron 19 (18,44%) los pacientes que presentaron una complicación nivel III de Clavien-Dindo o superior (274); probablemente estemos ajustados al 20% de morbilidad descrito clásicamente en la literatura, ya que como no suelen referirse complicaciones menores se podría establecer un paralelismo con las tipo III o superior de Clavien.

Por otro lado 24 pacientes (23,3%) presentaron complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica lo que debería ser relativamente sencillo mejorar.

El descenso de la morbimortalidad asociada a las resecciones hepáticas ha sido un factor determinante en el aumento de indicaciones de cirugía de MHCCR por lo que descender nuestra tasa de complicaciones, especialmente las infecciosas que como veremos más adelante, puede que por casualidad, han demostrado tener una implicación estadística con la supervivencia de la serie, debe ser uno de los centros de atención en el futuro tratamiento en nuestro centro de pacientes con MHCCR.

Un tiempo de isquemia hepático prolongado ($p=0,04$), la necesidad de transfundir CCHH ($p<0,01$) o plasma fresco ($p=0,05$) resultaron estadísticamente significativos. El tamaño de la lesión mayor y de la suma de diámetros también resultaron estadísticamente significativos (0,01 en ambos casos), pero los clásicos cortes de 5 cm para la lesión mayor ($p=0,45$) y de 10 cm para la suma de lesiones ($p=0,72$) no resultaron estadísticamente significativos. Tampoco se alcanzan niveles de significación en resecciones bilobares ($p=0,21$), que interesen a 3 segmentos o más ($p=0,56$) o que se asocien a resecciones no anatómicas ($p=0,87$).

En el estudio multivariante ninguna variable se comportó como factor independiente para la aparición de complicaciones.

Si nos centramos en las complicaciones mayores (Nivel III o superior de Clavien (274) sólo la necesidad de transfundir CCHH durante la intervención resultó estadísticamente significativa en el análisis bivariante($p=0,01$).

La morbilidad postoperatoria gravada por complicaciones mayores (grados III y IV de Clavien-Dindo (274), no ha sido un factor de mal pronóstico para la supervivencia ($p=0,08$) ni para la recidiva de esta serie ($p= 0,08$) de acuerdo a lo comunicado por diversos autores (130), pero en contra de lo descrito por otros (301,319,320). Sin embargo, la presencia en el postoperatorio de complicaciones postoperatorias de tipo infeccioso (incisional profunda u órgano espacio (321)), sí que se asoció a una peor supervivencia de forma estadísticamente significativa ($p=0,005$) en nuestra serie, lo que estaría en consonancia con conclusiones similares sobre cirugía de CCR (322) o en estudios experimentales de cirugía de resección de metástasis en roedores (323).

La mortalidad, que alcanza el 6,79% en nuestra serie, está ligeramente por encima del estándar del 5%. de los resultados de las grandes series (18,39,42,82,162,226,248,276–278,281–283) que actualmente muestra una tendencia descendente en los centros de gran volumen (128,129).

Por otro lado, en una serie publicada con un volumen de pacientes mucho más cercano al nuestro, 92 hepatectomías, publican una mortalidad del 5.6% (316). En el otro extremo se han publicado varias series con una mortalidad del 0% (198,204,248,257,324)

En nuestra serie la mortalidad está fuertemente vinculada a la hemorragia intraoperatorio ($p=0,01$ para transfusión de CCHH y $p=0,01$ para necesidad de transfusión de plasma).

Las causas de fallecimiento (grado V de la clasificación de Clavien-Dindo) de la serie fueron heterogéneas y no permiten establecer grandes conclusiones estadísticas. Un paciente ASA III falleció por una hemorragia intraoperatoria. Dos pacientes fallecieron en relación a una insuficiencia hepática, un paciente ASA III tras una hepatectomía izquierda reglada asociada a un tiempo prolongado de isquemia hepática en un hígado castigado por la quimioterapia y otro tras una resección de 8 lesiones en un paciente ASA II joven en el único intento de la serie de realizar un abordaje secuencial inverso, que de forma retrospectiva, tal vez no fuera la mejor opción terapéutica. Cuatro pacientes fueron reintervenidos antes de ser éxitos, dos de ellos por obstrucción intestinal secundaria a bridas, otro por una fístula biliar y otro por evisceración cuando ya estaba en la UVI por un proceso neumónico . De entre ellos dos pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria, uno en relación a una neumonía postoperatoria y el otro por una insuficiencia respiratoria tras haber sido reintervenido por adherencias: en ambos casos se trataba de pacientes ASA II sin antecedentes respiratorios. Otros dos pacientes fallecieron por un FMO, un paciente ASA II que falleció tras reintervención por una fístula biliar y un paciente ASA III que falleció tras una hepatectomía derecha con lesión y reconstrucción de la vía biliar que presentó una obstrucción intestinal de delgado por adherencias, falleciendo en el postoperatorio de la misma.

El tratamiento neoadyuvante no resultó asociarse en nuestra serie a una mayor tasa de complicación global ($p=0,57$) ni a la aparición de complicaciones graves ($p=0,28$).

Diversos autores, sugieren que los pacientes pueden tratarse con cifras de baja morbimortalidad tras neoadyuvancia (130). Sin embargo otros autores (130,301) refieren un aumento de la morbimortalidad postoperatoria en pacientes tratados intensamente con QT de forma previa a la resección. La posibilidad de que el efecto fisiopatológico de la administración de los diversos quimioterápicos sobre el parénquima hepático sano pueda influir de forma negativa sobre la morbimortalidad postoperatoria sigue siendo motivo de controversia para los grandes grupos (60,301). Las patologías asociadas a las alteraciones sinusoidales derivadas del Oxaliplatino (68,301), la esteatohepatitis vinculada al tratamiento con Irinotecán (60,130,301).

En un estudio (66) se relaciona el efecto adverso sobre la morbilidad postoperatoria de la quimioterapia neoadyuvante en pacientes donde se realizaban resecciones mayores (≥ 3 segmentos), aunque en la serie muchas de estas resecciones se llevaban a cabo mediante técnicas de exclusión vascular total por lo que no sólo la neoadyuvancia y la necesidad de reseccionar más de tres segmentos pueden estar influyendo en los resultados.

Tanto en la morbilidad como la mortalidad de la serie habría que tener en cuenta que estos años son casi los primeros en los que se realizó resección de MHCCR de forma sistemática en nuestro centro. El volumen de resecciones hepáticas en este centro que asume toda la cirugía hepática programada de la región es de unas 25 resecciones anuales. Para aumentar el volumen de resección del centro habría que expandir los criterios de inclusión de pacientes para cirugía. Aunque es probable que no se alcance el volumen de los grandes centros donde se realizan más de 50 resecciones de MHCCR al año (304,305), con un mejor rendimiento de la QT de conversión y la subsiguiente mejora de la tasa de resección, es de esperar que el número total de resecciones hepáticas se pueda ir superando poco a poco.

VII.2.2.-SOBRE LA ESTANCIA POSTOPERATORIA

La estancia postoperatoria media fue de 15,5 días con una mediana que desciende hasta los 11 días por encima de los 8 que se consiguen en centros de gran experiencia como el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Las estancias de mas de 15 días están muy vinculadas a la presencia de complicaciones.

Aunque tradicionalmente la cirugía hepática se ha considerado un proceso de alto riesgo ligado a centros especializados, la aparición de la laparoscopia o la aplicación de terapias de rehabilitación multimodal han conseguido acortar las estancias medias postoperatorias tras resección hepática. La resección hepática sin complicaciones técnicas intraoperatorias es un buen proceso sobre el que aplicar técnicas de rehabilitación multimodal y alta precoz como se propone en la *tabla 25*.

En un estudio prospectivo (324) en el que se evaluó la aplicación de un programa de rehabilitación multimodal en resecciones hepáticas tanto laparoscópicas como mediante abordaje laparotómico en pacientes en los que en más del 75% de los casos su diagnóstico era de MHCCR se logró una estancia media de 5 días y de 2 para los pacientes intervenidos por abordaje laparoscópico con una mortalidad perioperatoria de 0%.

Aunque se acepta que los pacientes incluidos en protocolos de rehabilitación multimodal ya representan en sí mismos un sesgo de selección porque los pacientes con cirugías extensas y prolongadas que afectan a los dos lóbulos hepáticos o asocian radiofrecuencia son excluidos, la aplicación de técnicas de rehabilitación multimodal puede ofrecer estancias postoperatorias tras hepatectomías mayores regladas entorno a 5 días (324).

Tabla 25.- Propuesta de vía clínica para cirugía hepática.

	Intervención	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
Catéter epidural	Si laparotomía	✓	Retirada			
Infiltración herida	Si laparotomía					
Drenaje	En resección mayor Resto Opcional	✓	✓	Retirada		
Fisioterapia respiratoria	Extubación precoz	Inspirometría incentivada	Inspirometría incentivada	Inspirometría incentivada	Inspirometría incentivada	
sonda nasogástrica	Retirada					
Dieta		Tolerancia	Líquida	Semisólida	Dieta blanda	✓
Movilización		Levantado	Deambulación laparoscopia		Deambulación Laparotomía	✓
Sonda vesical	✓	Retirada				
Vía periférica	Sueroterapia Analgésia	Sueroterapia Analgésia	Sueroterapia Analgésia	Analgésia	Retirada	
Control analítico		Hb y PFH en resección mayor	Hb/PFH/PCR/PCT	(PCR/PCT en laparoscopia si alta)		Hb/PFH/ PCR/PCT
Alta				Laparoscopia		Laparotomía

VII.3.- SOBRE LOS FACTORES PRONÓSTICOS

Son muchos los estudios retrospectivos que han tratado de identificar factores pronósticos y establecer su influencia en la evolución a largo plazo tras la resección de metástasis hepáticas (82,163,226,261–263,282,288) con el fin teórico de seleccionar pacientes a los que ahorrar una cirugía innecesaria, decidir entre tratamiento quirúrgico o quimioterápico, predecir el riesgo de recurrencia hepática y finalmente estimar tasas de supervivencia. Nuestro trabajo coincide parcialmente con los resultados de estos trabajos.

En consonancia con la mayoría de los autores (82,83,226,268,270,281), en nuestro estudio los factores pronósticos más intensamente relacionados con los resultados a largo plazo en cuanto a supervivencia y recidiva son aquellos relacionados con las características del tumor primario (localización en el recto, grado de invasión ganglionar y estadiaje inicial para la supervivencia y estadiaje ganglionar para la recidiva) y con las características al diagnóstico de las metástasis (Nivel CEA > 200 mg/dL al diagnóstico de las metástasis y necesidad de quimioterapia neoadyuvante previa a la resección hepática). Los factores relacionados con la cirugía que se revelan como pronósticos se circunscriben a la posibilidad de alcanzar una resección R0 de la enfermedad.

Este escenario en el que cada vez parece estar más claro que la piedra angular en la evolución de la enfermedad es la biología tumoral, desplaza en parte la responsabilidad del estudio de nuevas estrategias y tratamientos hacia el campo de la biología celular, quedando para los clínicos la nada fácil cuestión de decidir con el arsenal terapéutico actual el orden de tratamiento más efectivo en cada paciente y para los cirujanos la capacidad de alcanzar una resección radical en el momento indicado.

VII.3.1.- FACTORES RELACIONADOS CON LOS PACIENTES

VII.3.1.1.- EDAD

Los estudios que analizan la historia natural de las MHCCR revelan que un 33-50% de los pacientes que la presentan son mayores de 70 años (327–329). Sin embargo, en varios estudios sobre la resección de las MHCCR sólo del 8 al 20% superan esta edad (82,163); esta diferencia podría traducir una selección de pacientes mayores hacia tratamientos paliativos (327).

En nuestro medio donde la población está claramente envejecida, nuestra serie presenta una mediana de edad de 62 años (media 61,4) con un 22,3% de pacientes mayores de 70 años, similar al que presentan algunos autores (266,298,328), pero inferior a otras series (109,259,263–265).

El aumento en la esperanza de vida ha incrementado el número de pacientes mayores de 70 años con CCR que requieren tratamiento (298) tanto del tumor primario como de una eventual aparición de MHCCR tanto en nuestro medio como en el de otros grupos(266,327). La estrategia que se sigue en el HUCA con los pacientes mayores de 70 años no es diferente, al igual que en otros grupos (266,328), a la actitud terapéutica que se toma con pacientes más jóvenes, recibiendo protocolos quimioterápicos similares y considerando la resección hepática en las mismas circunstancias que el resto de pacientes. Aunque una edad por encima de 70 años tiene, en nuestro estudio, una tendencia estadística en cuanto a una peor supervivencia ($p=0,06$), no alcanza a resultar estadísticamente significativa . Además no podemos dejar de tener en cuenta el lógico efecto de la esperanza de vida media poblacional.

Diversos estudios no encuentran correlación entre una edad superior a 70 años y una peor supervivencia global(82,130,248,265,266,281,289,328) ni libre de enfermedad (266). De acuerdo con otros autores (82,226,298,299,333) la edad avanzada no supone por sí misma una contraindicación formal a la hora de plantear resección quirúrgica de las MHCCR, ya que al margen de que unas cifras más pobres en términos de supervivencia son biológicamente entendibles respecto a pacientes más jóvenes, estas

cifras son indudablemente mejores que las obtenidas cuando se decide tratamiento paliativo ya sea mediante tratamiento quimioterápico (supervivencia 9-21 meses tras el diagnóstico)(298,327,328) o mediante tratamiento sintomático (supervivencia 4,5-6,5 meses tras el diagnóstico)(266,298,327,328).

No obstante, la contraindicación de realizar una cirugía mayor por deterioro del estado general del paciente sí que constituye un claro condicionante en nuestro grupo multidisciplinar planteando otras opciones terapéuticas en pacientes de alto riesgo quirúrgico tal y como se realiza en otros grupos(265,327,328).

VII.3.1.2.- COMORBILIDAD

La circunstancia de trabajar en un medio con población envejecida lleva asociada una mayor tasa de comorbilidad ya que a mayor edad mayor posibilidad de presentar patología asociada sobre todo cardiopulmonar, lo que supone un riesgo añadido al que conlleva la cirugía por sí misma. La imprescindible colaboración entre cirujanos y anestesiólogos tiene trascendencia desde la valoración preanestésica estadificando los riesgos y optimizando el estado funcional del paciente de cara a la intervención con el objeto de minimizar la morbimortalidad perioperatoria. La información parcial respecto a la comorbilidad de cada paciente es una limitación frecuente en centros terciarios, receptores de pacientes de otros hospitales, como es nuestro caso causando un sesgo de información importante ya que el efecto de la comorbilidad sobre el paciente pudiera tener más trascendencia sobre la supervivencia del paciente más allá de lo que se puede reflejar en la clasificación ASA(334), constituyendo una limitación importante para la interpretación de los datos tanto en nuestra serie como en series internacionales como la liverMetSurvey(266) donde no se recogen datos de comorbilidad.

VII.3.1.3.- SEXO

Como en casi todas las series la edad y el sexo de los pacientes se analizan de forma rutinaria para las variables de supervivencia y recidiva sin encontrar en nuestro caso implicaciones estadísticas significativas.

Algunos autores (130,335–337) han obtenido mejores cifras en pacientes mujeres sin que se le pueda dar una explicación clara ya que no parece que en esta patología exista influencia hormonal.

VII.3.2.-DATOS DEL TUMOR PRIMARIO

Los factores relacionados con el tumor primario tales como el tamaño, la afectación ganglionar la localización (colon/recto) (48,89,106) y el estadio tumoral (Dukes/UICC) (82,83,226,282,338) se suelen correlacionan con cifras de supervivencia más limitada. De acuerdo con esto, en nuestro estudio, se han demostrado como significativas para la supervivencia en el estudio univariante el grado de afectación ganglionar N2 ($p=0,02$) y la localización en el recto del tumor primario ($p=0.02$). En el estudio multivariante la afectación N2 ($p=0,04$) se mantiene como variable independiente.

VII.3.2.1.- LOCALIZACIÓN DEL PRIMARIO

De acuerdo con Adam et al y Figueras et al (106), a pesar de que el CC y el CR tienen un comportamiento biológico similar, el CR tiene un peor pronóstico que el CC. Sin embargo, en otras series no sólo esta circunstancia no alcanza significación estadística, sino que se invierte esta relación ofreciendo cifras de supervivencia menores en los pacientes con CC (339,340), especialmente en la localización en el colon derecho (48). Este peor pronóstico del CC frente al CR evidenciado en series recientes como la del *Paul Brousse* (48) o el registro internacional LiveMetSurvey (48) podría explicarse en parte porque el CC en la localización de colon derecho se suele asociar a largos

periodos asintomáticos o a clínicas más larvadas, lo que lleva a un diagnóstico tardío en estadios avanzados asociados a un peor pronóstico vital.

Probablemente ambas situaciones puedan coexistir ya que si bien el CR parece tener una mayor agresividad tumoral intrínseca, en una sociedad muy concienciada con el diagnóstico precoz del CCR, la aparición de rectorragia, frecuentemente presente desde momentos iniciales en el CR, haga que el CR se diagnostique más precozmente no ocurriendo lo mismo con localizaciones que pueden evolucionar de forma asintomática hasta estadios avanzados. No obstante en nuestro medio, donde no existe una política clara de diagnóstico precoz d CCR y donde los tiempos de espera para la realización de una colonoscopia se dilatan mucho más allá de lo deseable, se sigue evidenciando una peor supervivencia en la localización rectal.

Otro aspecto que puede tener influencia en la mejora en los resultados de los pacientes con CR en los últimos años, es la sistematización del tratamiento neoadyuvante en lo tumores localmente avanzados recibiendo QT y RT preoperatoria con el fin de asegurar márgenes circunferenciales libres de enfermedad en la cirugía del primario, minimizando el riesgo de recidiva local (341–345) y aumentando la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo esto está fuera del objeto de estudio de esta serie y corresponde a los cirujanos colorrectales extraer conclusiones de la evolución pronóstica de los tumores colorrectales en nuestro medio.

VII.3.2.2.- ESTADIAJE GANGLIONAR

En este estudio, en el análisis univariante la afectación ganglionar presente en el CCR primario fue factor de mal pronóstico tanto para la recidiva ($p=0,02$) como para la supervivencia global($p=0,02$). La afectación ganglionar N2 (metástasis en 4 o más ganglios) se comportó en el análisis multivariante como un factor independiente de mal pronóstico tanto para la recidiva ($p=0,02$), como para la supervivencia ($p=0,04$).

Varios autores coinciden con nuestros resultados(82,83,226,282) (338), aunque en otros estudios la afectación ganglionar no se muestra estadísticamente significativa(248,276,333).

Las grandes series clásicas como son la de Nordlinger et al (226), Fong et al (82) y Rees et al (83), coinciden en señalar la afectación ganglionar como factor de mal pronóstico, aunque en otras escalas pronósticas no se tiene en cuenta (268,270,281).

En nuestra serie la afectación ganglionar N2 se ha demostrado como un factor de mal pronóstico independiente sobre la supervivencia ($p=0,04$). Un comportamiento tumoral agresivo se considera un factor de mal pronóstico ya se manifieste por infiltración de estructuras vecinas, por afección de los ganglios circundantes por el tumor primario o por las MH (142,197,210,270).

Estudios recientes sustentan la hipótesis de que la propagación tumoral por vía hematológica o ganglionar no son sólo dos rutas diferentes, sino que también representan un comportamiento biológico diferente con una mayor implicación de la progresión linfática hacia la circulación sistémica y a órganos distantes (346–348) lo que estaría de acuerdo tanto con la gran implicación que el estadio ganglionar del primario tiene sobre el pronóstico tanto de MHCCR sincrónicas como metacrónicas, como con la capital importancia que tiene la localización de las adenopatías afectas en el hilio hepático sobre la supervivencia de los pacientes intervenidos de resección de MHCCR, con supervivencias de 0% a los 5 años cuando existe afectación ganglionar en el área 2. como se ha demostrado en varios estudios(18,19). Asimismo apoya la tendencia actual a establecer la existencia de un subgrupo de pacientes con tumores con una biología tumoral más agresiva desde el inicio en los que la resección radical de la enfermedad tumoral visible tendrá un menor impacto en la supervivencia global que en aquellos pacientes que a pesar de poder presentar lesiones de mayor volumen(349) tumoral, se rigen por estirpes tumorales menos agresivas.

Incluso estudios realizados recientemente (350) en pacientes intervenidos tras realizar tratamiento con los nuevos agentes quimioterápicos, un estadiaje ganglionar positivo del primario se sigue comportando como un fuerte predictor de menor supervivencia.

A esto puede sumarse la experiencia de Tanaka et al, en resección sincrónica de MH y tumor primario que concluía que una vez resecada de forma conjunta toda la

enfermedad tumoral, el factor pronóstico independiente para la supervivencia del paciente era el estadiaje ganglionar del primario (351).

Actualmente los esfuerzos en la investigación se están centrando en identificar los genes y proteínas que puedan estar implicados en esta agresividad tumoral para poder diseñar terapias dirigidas(308,312,313).

Debe considerarse, por tanto, el estudio suficiente de los ganglios linfáticos del tumor primario como un punto capital a la hora de tomar decisiones respecto del tratamiento adyuvante en pacientes intervenidos de CCR, ya que es conocido el efecto beneficioso de la quimioterapia sobre pacientes con adenopatías afectas (352). En este contexto donde la afección ganglionar tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas, las sociedades científicas recomiendan el análisis de al menos 12 ganglios para determinar que un paciente con adenopatías negativas se encuentre realmente libre de enfermedad (353), aunque en pacientes con carcinoma en localización rectal que han recibido tratamiento neoadyuvante no siempre es posible aislar los suficientes ganglios tras el efecto del tratamiento neoadyuvante(354).

Los resultados del presente estudio refuerzan la teoría de que un paciente con un estadiaje ganglionar N2 debe ser no sólo protocolizado para adyuvancia tras la colectomía, sino tenido como paciente de riesgo a la hora de realizar una hepatectomía planteándose seriamente la indicación de quimioterapia neoadyuvante (355), ya que es un factor que puede ayudarnos a seleccionar los mejores candidatos para resección hepática, excluyendo a aquellos pacientes con neoplasias rápidamente progresivas (335).

La potencia estadística de la afectación ganglionar se pierde cuando centramos el estudio en la recidiva hepática, donde el grado N del tumor primario, pierde significación estadística desde el estudio univariante ($p=0,09$) apoyando la idea de comportarse como un indicador sistémico de la enfermedad carente de implicaciones locorregionales.

La variación e ediciones de la clasificación TNM respecto al cáncer colorrectal de la 6ª edición de 2002 a la 7ª edición de 2010 no plantea diferencias en cuanto al estadiaje ganglionar (N0, N1,N2) por lo que no implica ningún tipo de sesgo en el presente estudio.

VII.3.2.3.- ESTADIO TNM

Respecto al estadiaje tumoral de los pacientes intervenidos en nuestra serie, un 79,6% de nuestros pacientes fueron intervenidos de un CCR en estadio III-IV, que resulta superior a otras series publicada, lo que podría acarrear un peor pronóstico, sobre todo teniendo en cuenta que el estadiaje tumoral se ha situado en el umbral de la significación estadística en el estudio univariante sobre la supervivencia en nuestra serie ($p=0,06$), aunque ni sobre la recidiva global ($p=0,52$) ni hepática ($p=0,10$) se aproximó a valores significativos.

Un estadio avanzado se ha considerado por muchos autores (82,83,162,248,356) como un factor de mal pronóstico para la supervivencia global de pacientes intervenidos de MHCCR sin embargo no es un factor pronóstico incluido en muchas de las escalas pronósticas (82,83,268,270,281) .

El alto porcentaje de tumores diagnosticados en estadios avanzados en nuestra serie, que alcanza un 50,5% de sincronidad nos plantea la duda de si la ausencia de un cribado poblacional en nuestro medio condiciona un diagnóstico tardío del CCR o si existe algún factor en la biología tumoral que condicione que en nuestra región se den CCR de mayor agresividad. La elevada prevalencia de CCR y la existencia de un precursor tumoral, el adenoma de colon y su diagnóstico y tratamiento mediante exéresis endoscópica podrían alterar la historia natural de la enfermedad en hasta un 90% de los casos si se diera un programa de cribado y seguimiento endoscópico adecuado (3,4,357) En muchos países y en varias comunidades autónomas de nuestro estado se han comenzado a generalizar planes de cribado en pacientes por encima de 50 años (358), en nuestro medio aún no se ha generalizado un plan de estudio poblacional como sí se ha llevado a cabo con los tumores de mama o próstata. No obstante el presente estudio, al no estar centrado en pacientes diagnosticados de CCR sino sólo en aquellos en los que se realizó una cirugía de metástasis hepáticas no resulta el indicado para evaluar las características de los pacientes con CCR en nuestra región.

En nuestro estudio llaman la atención dos hechos; tanto en las curvas de supervivencia como de recidiva se da la paradoja de que los estadios III que desarrollan metástasis tienen una mediana de supervivencia global (Mediana 22 meses) y libre de enfermedad (Mediana 13 meses) peor que aquellos pacientes diagnosticados en estadio IV(Mediana supervivencia global 35 meses y libre de enfermedad 17 meses). Paralelamente, aquellos pacientes con metástasis metacrónicas diagnosticadas en el primer año tras la cirugía del colon presentan una supervivencia global más corta que los pacientes con metástasis sincrónicas (Mediana 22 meses frente a mediana de 35 meses) ocurriendo lo mismo con el periodo libre de enfermedad (11 meses de mediana para las metástasis diagnosticadas dentro del primer año frente a 17 meses de mediana para las metástasis sincrónicas).

Aunque esta serie es pequeña y focalizada en pacientes intervenidos de metástasis y no en un estudio actuarial del tratamiento del CCR, el hecho de que ambas datos coexistan, debe ponernos en alerta de si estamos infratratando en nuestro medio los pacientes con afectación ganglionar en el primario de colon.

Por un lado no debemos obviar el sesgo de selección de pacientes que nuestro estudio hace de los pacientes en estadio III ya que sólo están representados aquellos con la suficiente agresividad tumoral como para desarrollar metástasis metacrónicas. Por otro lado ante la posibilidad de que existan células tumorales circulantes los fármacos empleados en adyuvancia son distintos a los empleados en pacientes con enfermedad sincrónica en los que existe ya una certeza de diseminación tumoral.

En diversos estudios (110,359–367) se han incorporado fármacos utilizados en CCR metastásico al tratamiento adyuvante de pacientes con CCR en estadio III sin que se hayan demostrado beneficios ni en términos de supervivencia ni de periodo libre de enfermedad.

Así cuando se ha incorporado Irinotecán a terapias basadas en 5-FU y Leucovorín no se obtuvieron beneficios para el paciente ni en supervivencia ni en periodo libre de enfermedad (363,364) y sin embargo lo que se produjo fue un aumento de efectos adversos como la neutropenia, fiebre neutropénica y el fallecimiento del paciente (364,366). Además los regímenes de FOLFIRI no han demostrado superioridad frente a los basados en 5-FU y Leucovorín en terapia adyuvante(110,367).

También se ha intentado asociar anticuerpos monoclonales como el Bevacizumab en los tratamientos adyuvantes sin que se muestre evidencia de mejora de tasa de pacientes libres de enfermedad ni a los 3 (359) ni a los 5 años (360), por lo que no parece aportar nada en el tratamiento de los pacientes en estadio II-III de CCR (362).

Tampoco el Cetuximab asociado a FOLFOX ha demostrado aportar ningún beneficio aunque sí se asoció a mayor tasa de efectos adversos graves en los pacientes tratados frente a los pacientes que sólo recibieron el esquema tradicional de FOLFOX (361,365).

Por todo lo anterior debemos suponer que la peor supervivencia y mayor tasa de recidiva de los pacientes que inicialmente presentaban un CCR estadio III frente a aquellos pacientes que presentaban MHCCR ya en el momento de la intervención del primario se debe a la selección biológica de estirpes tumorales más agresivas dentro de los pacientes en estadio III con capacidad de progresión tumoral a pesar de recibir un correcto tratamiento adyuvante. Sería muy interesante poder conocer el subgrupo de pacientes en estadio III con mayor posibilidad de presentar progresión tumoral y ver si en este subgrupo sí se puede obtener beneficio de tratar con esquemas terapéuticos más agresivos en tratamiento adyuvante.

VII.3.3.-DATOS AL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS

VII.3.3.1.- MOMENTO DE DIAGNÓSTICO

La presencia de metástasis sincrónicas (42,84,248,281,299,368) o un intervalo menor de 12 meses (18,84,226,248,281,299) entre la cirugía del primario y la aparición de metástasis hepática es considerado como de mal pronóstico para la supervivencia y recurrencia en estos pacientes. El periodo libre de enfermedad desde la intervención del primario hasta el diagnóstico de las metástasis se ha recogido como factor pronóstico en varias de las escalas publicadas (82,226,268,281) pero con un rango que oscila entre los 12 meses que considera Fong (82) hasta los 30 para Zakaria (268) e Iwatsuki (281).

En nuestra serie, como ya hemos comentado previamente, aunque no alcanzó significancia estadística las curvas de recidiva y supervivencia fueron levemente favorables para aquellos pacientes que debutaron con metástasis de forma sincrónica frente a aquellos el los que se diagnosticó durante el primer año tras la intervención del CCR. Los pacientes en los que las metástasis debutaron después de los doce meses tras la intervención del primario tuvieron una mediana de supervivencia claramente superior (42 meses de mediana) respecto al resto de pacientes, aunque el periodo libre de enfermedad no tuvo diferencias significativas.

VII.3.3.2.- NIVEL DE CEA AL DIAGNÓSTICO

Un nivel elevado de CEA en el momento del diagnóstico de las metástasis es considerado como factor de mal pronóstico en diversos puntos de corte en la mayoría de los estudios, pero fundamentalmente para un nivel de CEA por encima de 200ng/ml . En nuestro estudio un nivel de CEA>200ng/dL también se caracteriza como factor de mal pronóstico tanto para la recidiva ($p=0,02$) como para la supervivencia ($p<0,01$). Sin embargo hay estudios donde no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre pacientes con CEA elevado respecto a aquellos que presentan un CEA normal (163,369–371).

Un nivel elevado de CEA no sólo se ha relacionado con un aumento de la recidiva y una supervivencia más pobre, sino que su fluctuación también se ha correlacionado con la respuesta al tratamiento con QT sistémica (84,372–374).

Aunque muchos estudios han demostrado la implicación pronóstica de unos niveles preoperatorios elevados de CEA, se conoce muy poco sobre la función biológica del CEA que se supone actúa como agente inmunomodulador (264,375) o como molécula de adhesión cuando se expresa en la superficie celular. Un nivel elevado de CEA podría reflejar una mayor agresividad tumoral favoreciendo la diseminación peritoneal y recurrencia extrahepática (264). Aunque la potencia estadística de este indicador es innegable, la baja prevalencia de pacientes con niveles de CEA mayores de 200ng/dL hace que pierda consistencia y no permita establecer generalizaciones. Sin embargo su indudable factor pronóstico negativo podría indicarnos que un paciente con niveles de CEA elevados se beneficie de recibir QT neoadyuvante frente a pacientes con una menor carga tumoral (376).

Así que al igual que otros grupos pensamos que del mismo que otros pacientes con riesgo de recidiva precoz (130), estos pacientes se beneficiarían de recibir quimioterapia neoadyuvante y ser reevaluados antes de plantear una resección hepática.

El creciente interés por los marcadores biológicos y tumorales en cuanto a factores pronósticos en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal (310,369,370,377–381) ha llevado a un aumento de estudios que monitorizan las fluctuaciones de CEA en relación a diversos tratamientos llevados a cabo en pacientes con MHCCR. Park et al (373) registró los niveles de CEA tanto séricos como tisulares en pacientes tras resección de MHCCR demostrando que el nivel de CEA se comportaba como un factor pronóstico independiente tanto de supervivencia como de recidiva; además aquellos pacientes que presentaban niveles elevados tanto en el tejido como en el suero tenían un pronóstico peor que aquellos que lo presentaban sólo en uno de las mediciones.

Otro estudio reciente que analizaba las fluctuaciones en los niveles séricos de CEA y fundamentalmente de la semivida de CEA tras cada uno de los tres primeros ciclos iniciales de diversos esquemas de quimioterapia neoadyuvante (314) mostró que

actuaban como factores predictores de supervivencia y respuesta patológica en pacientes con MHCCR aún cuando no se apreciaban diferencias significativas en parámetros clínicos. Estos datos de cinética tumoral nos pueden ayudar a establecer que pacientes tendrán una buena respuesta a la quimioterapia desde los momentos iniciales de su tratamiento ayudando a evitar un tratamiento inefectivo (314).

Aunque en el presente estudio no hay datos más allá de los niveles de CEA, estos han demostrado tener una importante implicación pronóstica tanto para supervivencia global donde un nivel de CEA al diagnóstico de las MH $>200\text{ng/ml}$ se demostró como estadísticamente significativo ($p<0,01$) en el estudio bivariante y como un factor independiente de mal pronóstico ($p=0.01$) en el análisis multivariante.

En el análisis de la recidiva tumoral se comportó como significativo en el estudio univariante ($p=0,02$) aunque sin alcanzar significación en el análisis multivariante ($p=0,34$). En el análisis centrado en la recidiva hepática un nivel de CEA al diagnóstico de las MH $>200\text{ng/ml}$ se encontró en el límite de la significación estadística ($p=0.05$) que tras el análisis multivariante perdía toda influencia estadística ($p=0,45$).

El comportamiento del CEA en el presente estudio se dibuja como un potente factor indicativo del pronóstico general de la enfermedad cuya potencia predictiva se va difuminando al centrarnos en el hígado.

Apoyando la implicación sistémica de los niveles de CEA un estudio reciente encontró que los niveles postoperatorios de CEA tras la hepatectomía se comportaban como factores independientes para la supervivencia tras la resección R0 de MHCCR (382).

La determinante implicación de los niveles de CEA en la supervivencia de los pacientes ha animado a realizar estudios que ahondan en la implicación pronóstica de marcadores moleculares. Así diversos estudios han señalado que la expresión de CD133 está asociado a quimiorresistencia y mal pronóstico en pacientes con MHCCR (193,383–387). Del mismo modo Survivin y BCL-2 son importantes marcadores de resistencia celular a la apoptosis inducida por QT. La existencia en la circulación sanguínea de células tumorales Survivin-positivas está asociado con recidivas precoces

y pobre respuesta a la quimioterapia en pacientes con MHCCR mediante su capacidad de inhibición de la activación de las caspasas (384). Otros estudios muestran como el comportamiento de Bcl-2 tras embolización portal está relacionado con la recidiva tras cirugía en dos tiempos, recurriendo con mayor precocidad aquellos pacientes en los que aumenta la expresión de Bcl-2 tras la embolización (388). Recientemente se ha publicado un estudio en el que se demuestra que los niveles de expresión tanto del CD133 como el Bcl-2 son factores independientes asociados con la recurrencia intrahepática temprana tras una resección R0 de MHCCR (308). En este mismo estudio se evidenciaba que la administración de QT agresiva en el postoperatorio estaba asociada a periodos de libres de enfermedad prolongados.

El estudio de biomarcadores tumorales se ha dividido en dos grupos : los que indican agresividad y proliferación tumoral (p53 (389–391), Ki-67(392), marcadores antigénico de superficie de stem cells(389–391), e inestabilidad de satélites (393) y los que indican respuesta a quimioterapia sistémica mutaciones en K-Ras, N-Ras, BF-Raf, PIK3CA y PTEN (69,261,394), timidilato sintetasa (395), y EGFR (56,394)). También la proteína C reactiva y el índice neutrófilos/linfocitos indicadores de respuesta inflamatoria están relacionados con la supervivencia (270,396).

VII.3.3.3.- TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

No existe un criterio unificado por el que los pacientes de nuestra serie recibieron QT neoadyuvante.

En general los pacientes incluidos como de mal pronóstico como en el caso de presentar lesiones sincrónicas, bilobaridad, lesiones múltiples o niveles de CEA elevado al diagnóstico recibieron tratamiento neoadyuvante, aunque también hay pacientes que recibieron QT tras el diagnóstico de lesiones únicas resecables por ser de gran tamaño o por cualquier otro criterio del servicio de Oncología del hospital de origen. Por otro lado no todos los pacientes con lesiones sincrónicas recibieron tratamiento quimioterápico previo a la cirugía hepática, fundamentalmente cuando se trataba de lesiones únicas o unilobares. Esto es debido en parte a que los criterios de los distintos servicios de oncología médica no están unificados dentro de la región y que en ocasiones los

pacientes iniciaban un tratamiento oncológico sin valorar previamente la posibilidad de resección hepática.

En la literatura se asume, aunque no en base a estudios aleatorizados, que las lesiones metacrónicas resecables son, en principio, indicación quirúrgica(79,80).

Al igual que muchos autores (31,69,80,174,397–406) consideramos que la QT neoadyuvante debe indicarse como tratamiento de conversión en aquellos pacientes en los que la enfermedad hepática se considere irresecable bien por imposibilidad de obtener un margen libre respecto de estructuras vasculares mayores o por calcularse un volumen hepático residual insuficiente. La QT neoadyuvante se indica también en aquellos pacientes en los que, siendo técnicamente resecables, concurren varios factores de mal pronóstico (32,80,106,298). En estos pacientes, se tiende a considerar que el tratamiento quimioterápico ejerce un papel de testador de buenos respondedores (69), en los que una disminución sensible de la carga tumoral tras la neoadyuvancia estaría indicando una biología tumoral favorable, obteniendo un beneficio claro en términos de supervivencia tras la cirugía.

A pesar de no existir un criterio homogéneo, el 40,8% de los pacientes de nuestra serie que recibieron tratamiento neoadyuvante tuvieron un peor pronóstico estadísticamente significativo ($p < 0,01$) tanto para recidiva como para supervivencia, tal vez porque la decisión de tratar a unos pacientes sí y otros no traduzca una cierta selección subjetiva de pacientes que impresionan de mala evolución. Al no haber un criterio unificado de tratamiento neoadyuvante no podemos establecer comparaciones entre pacientes equiparables tratados o no con QT por lo que el dato no debería tenerse en cuenta en el sentido de resultado de un plan de tratamiento sino como otra demostración de la diferencia de criterios a la hora de establecer tratamientos en estos pacientes. Sería deseable poder unificar el criterio a nivel regional del abordaje multidisciplinar de estos pacientes.

En la literatura, sin embargo, se ha descrito que la resección hepática tras quimioterapia neoadyuvante puede permitir cifras de supervivencia similares a las que se dan en pacientes en los que se opta inicialmente por la resección quirúrgica (106). Hay que tener en cuenta que no todos los autores aplican el tratamiento neoadyuvante en

grupos comparables, Adam et al (79) obtienen con neoadyuvancia buenos resultados con supervivencias de 65% a los 5 años en pacientes con lesiones metacrónicas solitarias de <5cm que en nuestro medio serían indicación de cirugía directa. En el estudio de Reddy et al (407) se analizan pacientes con lesiones sincrónicas inicialmente resecables; Esto puede indicar que tal vez no sólo sea el efecto de la QT neoadyuvante lo que se está reflejando en los resultados sino que estos estudios traduzcan un tratamiento innecesario en pacientes que podrían ser intervenidos con buenos resultados en ausencia de QT neoadyuvante. También traduce la confusión científica que genera la ausencia de estadificación de las MHCCR que no ayuda a centrar la literatura en subgrupos de pacientes de similar carga tumoral o implicaciones pronósticas equivalentes con el fin de lograr consensos de avance .

La QT neoadyuvante recibió un impulso con la publicación del estudio EROTC-40983 (86) que demostraba un aumento en la supervivencia libre de enfermedad en pacientes a los que se les administró QT neoadyuvante lo que ayudó a su generalización. Sin embargo, este estudio adolece de un importante sesgo de selección al sacar del ensayo a aquellos pacientes que presentaban recurrencia precoz (128). Actualmente se extiende la creencia de que tratar con QT neoadyuvante a pacientes claramente resecable en ausencia de factores de mal pronóstico que lo justifiquen, sólo aporta morbilidad y retraso terapéutico (376,408).

A pesar de que como hemos comentado previamente nuestro dato no tenga la suficiente consistencia, otros autores (253) refrendan los datos de mal pronóstico de la administración de QT neoadyuvante para la recidiva a 1, 3 y 5 años (82,2 vs 88,6%, 32,5 vs 47,5% y 25,3 vs 33,3% respectivamente) manteniendo significancia estadística en el análisis multivariante ($p=0,03$). Continuamos pensando que en ausencia de establecer valoraciones entre grupos de pacientes comparables estos malos resultados pueden deberse a un sesgo de selección.

VII.3.3.4.- NÚMERO DE LESIONES

En cuanto al número de lesiones la presencia de varias lesiones metastásicas parece comportarse como un factor de riesgo importante para la recidiva tras hepatectomía con intención curativa (89,247,311,409,410).(40,53,227,411,412), sin embargo el punto de corte varía entre los distintos autores: así en la escala de Malik el punto de corte para recurrencia se sitúa en 8 lesiones (270); para Fong (82) la supervivencia se ve negativamente afectada cuando se reseca más de 1 lesión.

La presencia de lesiones múltiples en especial cuando se trata de más de 4 lesiones se ha asociado clásicamente a un mal pronóstico (34) por lo que en muchos casos se considera que estos pacientes se benefician más de tratar previamente con QT en vez de indicar la intervención quirúrgica de inicio. En un meta-análisis reciente de casi 10000 pacientes (411) la supervivencia a 5 años tras la resección de 4 o más lesiones era de un 17,1%. Otros estudios reflejan supervivencias a 5 años de hasta un 40-50% (40,227,371,412) en este mismo tipo de pacientes. En otro estudio se alcanzaba una supervivencia a 5 años de 50,9% en pacientes con resección de 4 o más lesiones (37), sin embargo en este caso se trataba de pacientes seleccionados que habían recibido quimioterapia neoadyuvante, lo que puede indicar que no se ha valorado sólo el efecto de número de lesiones sino que este efecto ha sido tamizado por el importante factor pronóstico en términos de supervivencia que es la respuesta a quimioterapia. En cualquier caso, se ha demostrado que tras intervención quirúrgica con resección radical de las metástasis se puede alcanzar supervivencia a largo plazo en pacientes que presentan 4 o más lesiones (38,39,227); por lo tanto el número de lesiones no debe considerarse un factor de contraindicación para cirugía (411) , aunque se debe considerar que a medida que el número de lesiones aumenta la cirugía se hace técnicamente más exigente pudiendo comprometer una resección radical de la enfermedad o el asegurar un tejido remanente hepático suficiente.

En nuestra serie el número de lesiones metastásicas no se comportó como un factor estadísticamente significativo ni para recidiva ni para supervivencia aunque los valores estadísticos se encuentran lo suficientemente próximos a la significancia ($p=0,09$ para la recidiva hepática, $p=0,09$ para la recidiva general y $p=0,21$ en cuanto a la

supervivencia) que tal vez en un estudio más amplio se demostrara como significativo al menos para recidiva. También la circunstancia de tratarse de una serie inicial con gran predominancia de lesiones únicas puede condicionar esta falta de implicación pronóstica, En todo caso, ante la ausencia de otros tratamientos más efectivos en estos pacientes, aún asumiendo un peor pronóstico y teniendo en cuenta que la presencia de 4 o más lesiones debería hacer pensar que estos pacientes se beneficiarían de recibir tratamiento quimioterápico deberían incluirse en esquemas terapéuticos que combinaran cirugía y QT , no debiendo considerarse como una contraindicación para la cirugía ya que existes estudios que demuestran resultados favorables a largo plazo tras resección quirúrgica (37,38,227,370,411,412)

VII.3.3.5.- TAMAÑO

En nuestro estudio la presencia de una lesión mayor de 5 cm no ha tenido relevancia estadísticamente significativa ni para la recidiva ($p=0,39$) ni para la supervivencia global($p=0,79$)

El tamaño de la lesión mayor se ha considerado durante mucho tiempo un factor pronóstico. Diversos estudios han vinculado la existencia de una lesión de más de 5 cm de diámetro a una pobre supervivencia a 5 años; así Mann et al (413) ofrecía unos datos de supervivencia 5 años de un 51,6% cuando los pacientes eran intervenidos de lesiones menores de 5 cm frente a un 27% en pacientes con resección de una lesión de más de 5 cm. Para Rees et (83) al una lesión de más de 5 cm era un factor independiente de mal pronóstico y así se había incluido en diversos escalas pronósticas (43,82,162,356,414) . Por otro lado otros estudios no han alcanzado a establecer diferencias en recidiva ni supervivencia en base al tamaño de las lesiones (84,163,276,371).

En un escenario como el actual en que la quimioterapia alcanza a reducir el tamaño de las lesiones, no está claro si éste continuará aportando una información importante respecto al pronóstico de los pacientes. La respuesta a la quimioterapia evidenciada por la disminución de las lesiones podría tener una mayor relevancia que el tamaño inicial del tumor (250,415).

VII.3.3.6.- BILOBARIDAD Y SINCRONICIDAD

En muchas series las lesiones sincrónicas (31,32,35,80,89,232,233) y la disposición bilobar (42,69,82,226,277) se asocian a un peor pronóstico, sin embargo algunos autores no han encontrado que una presentación sincrónica tenga un efecto negativo en la supervivencia (84,371,413). El tratamiento de estos pacientes es objeto de controversia constante dentro de los grupos multidisciplinarios (35,106,298,416).

Incluso en pacientes con lesiones sincrónicas y bilobares la cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo pudiendo ofrecer supervivencias a 5 años de hasta un 30-40% en centros de referencia (32,69,80,106) lo que está muy por encima de los resultados con tratamiento quimioterápico .

Respecto a la sincronicidad no existe ni siquiera un criterio temporal unificado; Para algunos grupos son las visibles en el momento del diagnóstico (260,335) y otros extienden esta consideración hasta aquellas que se evidencian hasta un año respecto del diagnóstico del primario (256,259). En este estudio se analizó considerando sincrónicas las presentes en el momento de la intervención del primario. En cualquiera de los casos las lesiones sincrónicas deben ser consideradas un subgrupo especial con características biológicas y pronósticas propias que deben ser evaluadas mediante estudios específicamente diseñados para poder comparar las distintas estrategias terapéuticas (8,417)

Nuestra serie presenta una elevada tasa de sincronicidad de un 50,5% (teniendo en cuenta sólo las lesiones visible en el momento de intervención del primario) lo que nos coloca en el límite superior de las series publicadas (23-51%) (260). En cualquier caso no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global ($p=0,74$) ni para la recidiva ($p=0,81$).

Actualmente se discute la cronología más adecuada para acometer el tratamiento de lesiones sincrónicas. La tesis globalmente aceptada de que la resección sincrónica de enfermedad colónica y hepática ofrecía una supervivencia a 5 años al menos equiparable a la cirugía diferida (249,256,257,335,351,418–420). Por el contrario, los datos de la

base de LiveMetSurvey (420) obtienen unos datos de supervivencia mayor en pacientes intervenidos mediante cirugía diferida además de una mayor recurrencia estadísticamente significativa en el grupo de los pacientes intervenidos de forma sincrónica, lo que nos puede estar indicando dos realidades diferentes, la de los centros superespecializados y la de la suma de todos los centros que realizan cirugía hepática.

Frente a los estudios iniciales (226) que atribuían una mayor morbimortalidad asociada a cirugía sincrónica, estudios más recientes obtienen cifras de morbilidad favorables al abordaje simultáneo (230,420,421) o al menos sin diferencias entre en ambos grupos (10,259,260,335,419,422,423) y ninguno de ellos demostró diferencias en cuanto a mortalidad. En este tipo de abordaje siempre suele existir un importante sesgo de selección. Un estudio(422) sugirió una mejor supervivencia a cinco años para el grupo de cirugía diferida clásica (60% versus 43%) . Sólo dos estudios incluían un grupo de pacientes intervenidos mediante cirugía secuencial inversa (10,354). En estos estudios los grupos no presentaron diferencias significativas salvo una menor pérdida hemática en los pacientes intervenidos mediante cirugía simultánea (10).

Respecto a la bilobaridad tampoco se demostró en nuestra serie que representara un peor pronóstico para la supervivencia ($p=0,33$) ni para la recidiva ($p=0,22$).

La afectación bilobar se asociaba clásicamente a mal pronóstico (54,276), sin embargo con el efecto de las nuevas terapias neoadyuvantes (85), no está claro el impacto biológico que actualmente representa la afectación bilobar en las MHCCR. En este sentido, se ha publicado que, en presencia de resección R0, no se observan diferencias significativas de supervivencia en pacientes con afectación uni o bilobar (272), sin embargo en otro artículo (271) la bilobaridad se mantiene como factor independiente para una menor supervivencia. Resulta difícil aislar la bilobaridad de otros aspectos controvertidos respecto a la supervivencia y recidiva como es la carga de QT neoadyuvante (38,424,425)y la necesidad de resecciones complejas (41,188,191,425,426) aunque en cualquier caso una resección R0 es el tratamiento que ofrece una mejor supervivencia a estos pacientes (409,427).

VII.3.4.- RESECCIÓN HEPÁTICA

Ninguna de las variables intraoperatorias demostraron tener influencia en nuestro estudio ni en la recidiva ni en la supervivencia tras la resección, así ni la necesidad de transfundir CCHH o plasma durante la intervención ni el tiempo de isquemia hepático fueron estadísticamente significativos para la recidiva ni para la supervivencia en consonancia con otros grupos (277), aunque otros grupos han establecido la necesidad de transfusión como un factor negativo para recidiva y supervivencia (106,278,301,428)

La necesidad de transfusión de CCHH está inequívocamente ligada a la complicaciones postoperatorias tanto en la literatura (197) como en la presente serie ($p < 0,01$). Diversos autores han vinculado la necesidad de transfusión a los pacientes que han recibido tratamientos quimioterápicos preoperatorios prolongados (66,67,70,301,429) y existen estudios en los que la presencia de complicaciones postoperatorias son un factor independiente para una menor supervivencia tras resección hepática de MHCCR (285,430–432) en relación a los efectos inmunodepresores de la sepsis facilitando la propagación tumoral. Probablemente sería necesaria una serie con más pacientes para poder valorar este efecto, así como una estadificación prospectiva de los diferentes grados de complicación séptica.

Sin embargo en nuestra serie y con toda la precaución con la que un dato así puede ser tenido en cuenta, el grupo de pacientes que presentó una complicación de tipo infeccioso (incisional profunda u órgano espacio (321)) tuvo una recidiva hepática estadísticamente significativa mayor ($p = 0,005$) que el grupo que no presentó complicación quirúrgica infecciosa, hecho que ya ha sido señalado por algunos autores (433). A expensas de valoraciones más extensas de nuestra serie debería ser un aliciente más para intentar reducir la tasa de infección postoperatoria.

Durante el tiempo que se realizó el estudio no se disponía de ECOI, por lo que no se puede valorar su efecto sobre el aumento de resecciones ahorradoras de parénquima y su trascendencia a la hora de poder llegar a variar la estrategia quirúrgica concebida en

el preoperatorio en hasta un 20-30% de los casos (202,203) facilitando las resecciones ahorradoras de parénquima.

Frente al abordaje clásico de resecciones regladas con tendencia a las hepatectomías mayores técnicamente más asequibles y la consideración clásica de las resecciones atípicas como muy asociadas a márgenes positivos, la cronificación de los pacientes con MHCCR junto con la evidencia de que la resección quirúrgica es el mejor tratamiento posible y el conocimiento del efecto de la quimioterapia sobre la funcionalidad del hígado sano, han hecho que la tendencia se invierta y actualmente se preconicen las resecciones ahorradoras de parénquima con tendencia a segmentectomías regladas o a resecciones atípicas con la asistencia de ECOI para valorar los márgenes de forma previa y simultánea a la resección. Así en la serie del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (197) el porcentaje de segmentectomías aumentó con el fin de aumentar el parénquima hepático remanente.

Antes de que la generalización de la QT preoperatoria obligara a los cirujanos a desarrollar estrategias para apurar una resección radical evitando una eventual insuficiencia hepática, Kokudo et al (434), ya preconizaba que hasta en un 80% de los casos se podrían evitar resecciones mayores realizando resecciones limitadas sin diferencias en términos de supervivencia y recidiva. Algunos grupos (36,130,131) consideran que con el uso de QT neoadyuvante habrá un aumento de resecciones limitadas. Sin embargo los datos aportados por Mentha et al (177) de la aparición de un halo de crecimiento tumoral desde la periferia de las metástasis hepáticas observado en las piezas de resección hepática en la segunda hepatectomía de pacientes intervenidos por medio de cirugía en dos tiempos con embolización portal que no es percibido ni por la radiología ni por la ECOI, recomiendan aumentar el margen de resección y plantearse la necesidad de resecciones anatómicas basadas en territorios vasculares en estos pacientes. Por otro lado este estudio nos alerta de que la introducción de nuevas estrategias terapéuticas puede alterar el patrón de comportamiento de las lesiones tumorales tal y como lo conocíamos.

Hay autores que defienden la multirresección eco-guiada limitada (207) frente a los abordajes maximalistas con cirugía en dos tiempos y técnicas de hipertrofia de parénquima en casos de afectación múltiple y bilobar.

VII.3.4.1.-MARGEN DE RESECCIÓN

El margen de resección mínimo necesario ha ido variando con el paso de los años,; Así se consideró durante mucho tiempo 1cm como el *gold standard* (35,42,80,175,232,233,301) (46,435–440). No obstante el aumento de resecciones complejas y el abordaje de volúmenes de resección cada vez más límite en hígados castigados por la quimioterapia ha ido aumentando la tendencia a aceptar márgenes menores que, en varios estudios se han demostrado como suficientes para asegurar una resección oncológica con supervivencias y recidivas equiparables a márgenes mayores (35,395,439). Así Elias et al (44), Kokudo (441) y Konopke (442) establecieron como margen suficiente 3mm; simultáneamente Pawlik demostraba que márgenes de 1mm tenían unas tasas de supervivencia y recidiva equiparables al grupo de 1 a 4 mm y de 5-9 mm o más de 1 cm (45) lo que ha sido refrendado por diversos autores posteriormente (435,436,443). En nuestra serie, consideramos como R0 una distancia mínima de 1 mm que se dio en el 79,61% de los casos, lo que es superior a algunas de las series (296,437) y está muy lejos de los grupos que manejan tasas de R1 de entorno al 8% (45,436,442) pero es equiparable o menor al descrito por otros autores (47,435,443).

Nuestras cifras corresponden a un momento en el que no se realizaba ECOI o se realizaba al inicio de la intervención por parte de un miembro del servicio de radiología. La sistematización del uso de ECOI por parte del cirujano al inicio y durante la resección es un hecho que mejora mucho los resultados quirúrgicos (202–204) sobre todo en resecciones limitadas mucho más conflictivas a la hora de asegurar márgenes libres (204) , por lo que cabría esperar una mejora de nuestra tasa con la sistematización de la ECOI.

Una positividad de márgenes se ha demostrado en nuestra serie como estadísticamente significativa para recidiva ($p=0,05$), recidiva hepática ($p=<0,001$) y para la supervivencia global ($p= 0,03$). En el análisis multivariante se comporta como factor independiente para recidiva hepática ($p= 0,006$) y en el umbral para la recidiva general ($p=0,08$), por lo que una mejora en nuestros resultados quirúrgicos representaría un fuerte impacto en la mejora de nuestros resultados de supervivencia y recidiva.

Sin embargo, un hecho tan fuera de duda como el efecto de resección radical de las lesiones hepáticas también es foco de controversia, así el grupo del Paul Brousse y otros autores (349,444,445) considerando como margen positivo el inferior a 1mm, indica que a pesar de una mayor tasa de recurrencias para las resecciones R1, la supervivencia global es similar a las resecciones R0 siempre que se administre quimioterapia adyuvante .

Por otro lado un estudio retrospectivo centrado en pacientes tratados sólo con cirugía, encuentra que, a pesar de que el grupo de pacientes con resección R1 estaba formado por pacientes con tumores generalmente de mayor tamaño, más frecuentemente sincrónicos bilobares la supervivencia del grupo R1 fue peor en el análisis univariante pero no tras el análisis multivariante (349). Además, la diferencia en cuanto al tiempo que tardaba en aparecer la recurrencia tumoral, en un principio favorable al grupo R0, desaparecía tras la sistematización del uso de QT y terapias diana (349).

No sólo la QT adyuvante mejora los resultados para pacientes con resecciones R1; Varios estudios centrados en tratamientos neoadyuvantes (306,444,445) no observan diferencias de supervivencia entre los grupos de pacientes R0 y R1, especialmente en aquellos que presentaron buena respuesta morfológica o histopatológica tras el tratamiento sistémico (306).

Por otro lado varios autores han señalado las implicaciones que el uso de bisturís ultrasónicos y del CUSA tienen sobre una sobrestimación anatomopatológica de resecciones hepáticas R1 ya que entre 2-4 mm del borde tejido resecado no llega al patólogo por la degradación tisular ejercida por los nuevos dispositivos (45).

En nuestro grupo donde no está sistematizado el uso de quimioterapia adyuvante tras hepatectomía y durante el tiempo en que se recogieron estos datos la tendencia era a no administrarla, el tiempo mediano de supervivencia fue de 48 meses para los pacientes R0 y de 27 para los R1. La generalización de quimioterapia adyuvante en nuestros pacientes también podría ayudarnos a conseguir mejores datos de supervivencia y recidiva.

VII.3.4.2.- RECIDIVA TRAS HEPATECTOMÍA

La resección hepática es, sin duda, el mejor tratamiento para los pacientes con MHCCR tanto en términos de supervivencia como de largos periodos libres de enfermedad. Los pacientes intervenidos de resección de MHCCR alcanzan supervivencias de más del 50% en series recientes (83,84). La recidiva en pacientes ya intervenidos de resección de MHCCR se produce en un porcentaje importante de los pacientes hasta después de 5 años tras la primera hepatectomía (25,446,447).

El lugar de recidiva tras hepatectomía tiene transcendencia pronóstica, ya que una recidiva limitada al hígado tiene un mejor pronóstico que aquella que implica al pulmón asociado o no a recidiva hepática (448). Varios estudios han puesto de manifiesto que la resección hepática iterativa puede ofrecer supervivencia a tres y cinco años superponibles a la primera intervención (292,449,450) y que los pacientes que alcanzan la resección R0 de su enfermedad tumoral tienen una supervivencia superior a los pacientes en los que no se planteó una nueva resección hepática(451)

En nuestro estudio, los pacientes a los que se les realizó una segunda resección tumoral bien sea hepática o pulmonar presentaron una mejora de la supervivencia estadísticamente significativa ($p=0,04$) con una mediana de supervivencia de 31 meses para los pacientes rescatados para una nueva intervención, frente a la mediana de 13 meses de los pacientes con una segunda recurrencia que no fueron intervenidos.

El conocimiento de las implicaciones en la supervivencia del paciente (448,450–452) de una segunda hepatectomía y la mejora en la supervivencia que ofrecen los nuevos quimioterápicos (108,111,121,352,425) han convertido a los pacientes con MHCCR en crónicos. Por otro lado el consenso en cuanto a que la amplitud del margen de resección no tiene influencia en la supervivencia (45,435,436,443) y los estudios de las consecuencias de la QT sobre el parénquima hepático (60,70) han ubicado al parénquima funcionante remanente como factor limitante para poder abordar la resección quirúrgica. Todo ello ha llevado a cambiar el planteamiento quirúrgico hacia cirugías ahorradoras de parénquima (131,204,217,452) para poder ofrecer a los pacientes la mejor opción de supervivencia a largo plazo.

Aún cuando los distintos estudios no se acababan de poner de acuerdo en cuanto a qué factores clínicos resultaban pronósticos en pacientes con MHCCR, la evolución de los distintos tratamientos ha ido relegando a algunos factores como secundarios en el escenario actual; el número, el tamaño y la distribución bilobar han ido modulando su relevancia, cobrando ahora más impacto sobre la evolución de la enfermedad la ausencia o el grado de respuesta a tratamientos quimioterápicos previos a la intervención. Otros factores clásicos se mantienen como determinantes para predecir el pronóstico de los pacientes así el CEA o el grado de afectación ganglionar del primario se siguen demostrando como determinantes en las series recientes.

En el momento actual podríamos considerar que los factores pronósticos se dividen en dos grupos: aquellos que ejercen su efecto desde el momento inicial de la enfermedad tumoral, antes de la aparición de las metástasis y que por tanto su influencia en el pronóstico del paciente es independiente de la actuación quirúrgica; y otros factores sobre los que el acto quirúrgico tiene capacidad de ser determinante.

En los últimos años se han desarrollado distintas estrategias terapéuticas centradas en el hígado que si bien se han demostrado como capaces de retrasar la reactivación tumoral en el hígado no han conseguido trasladar esa mejora a la supervivencia global de los pacientes. Paralelamente, varios autores ponen en tela de juicio la mejora de la supervivencia global de los pacientes tras la aplicación de los criterios expandidos de resección. Seguir ahondando en estas estrategias sin afrontar los factores inherentes a la agresividad tumoral presentes desde el inicio de la enfermedad puede llevarnos a sobretratar a pacientes para no conseguir una mejora en la supervivencia, con el consiguiente aumento de efectos colaterales y merma en calidad de vida de los pacientes, amén del aumento del gasto sanitario.

En la búsqueda de parámetros que nos ayuden a afrontar la enfermedad tumoral en sí misma, han entrado en escena en los últimos años factores que se han demostrado como relevantes predictores de recidiva y supervivencia. La respuesta a quimioterapia evaluada tanto por pruebas radiológicas como mediante marcadores biológicos está siendo cada vez más determinante a la hora de tomar decisiones en cuanto al orden y los tiempos de los tratamientos. Estudios recientes centran la atención en distintos

biomarcadores cuyo comportamiento y fluctuación en relación a los distintos tratamientos podría ofrecernos una importante información sobre el comportamiento de la enfermedad y lo que es más importante, ayudarnos a variar la actitud terapéutica de una forma temprana, anticipándola a las variaciones en la carga tumoral valorables mediante pruebas de imagen.

Al margen de no disponer aún de una escala de pronóstico reproducible en las distintas series, aún no se ha establecido una estadiaje que sea capaz de estratificar la carga de enfermedad metastásica hepática (y extrahepática) para poder comparar grupos de pacientes homologables en cuanto a tasas de recidiva o supervivencia. Es probable que la estadificación de pacientes con MHCCR se establezca en función de la carga tumoral y la biocinética tumoral en un futuro próximo y que la mayoría de las variables clínicas hasta ahora valoradas sean una expresión “fenotípica” de la biología tumoral.

La evolución del tratamiento de estos pacientes tiene que encontrar el equilibrio entre el desarrollo de las técnicas que permitan apurar una resección radical de la enfermedad en cada caso individual, ahorrando el máximo parénquima hepático funcional del paciente; los avances en el conocimiento de la biología tumoral; y el desarrollo de tratamientos quimioterápicos tanto sistémicos como locorregionales que permita plantear la cirugía en el mejor momento para el paciente.

Por otro lado la depuración de la técnica quirúrgica mejorando las tasas de resección radical, el permanente reto técnico que representan la incorporación de las emergentes técnicas mínimamente invasivas y antagónicamente el planteamiento de cirugías extremas en un intento de apurar los límites de la indicación quirúrgica, minimizando el índice de morbilidad postoperatoria, centrarán los esfuerzos de los grupos quirúrgicos.

La cirugía de las MH, que ha sido el objeto final de todo tratamiento con opción curativa en las últimas décadas, es probable que no pueda seguir mejorando la supervivencia y alargando periodos libres de enfermedad sin que otras disciplinas ayuden a encontrar el momento óptimo en el que el gesto quirúrgico pueda ofrecer su mayor rendimiento terapéutico.

VIII. CONCLUSIONES

1.- Los pacientes intervenidos en el HUCA entre 2003 y 2008 presentaron una supervivencia del 90,5 % al año, del 49 % a los tres años, del 32,9% a los cinco años y de un 20 % a los diez años.

2.- La tasa de individuos libres de enfermedad fue del 60,9% al año, del 24,1% a los tres años, del 21,6% a los cinco años y del 19,3% a los diez años.

3.- La tasa de complicación postoperatoria fue del 58,25% de los pacientes. Ninguna variable resultó ser un factor independiente para la presentación de complicaciones.

4.- Los factores pronósticos para supervivencia global que se mostraron como variables independientes fueron: un nivel de CEA al diagnóstico por encima de 200 ng/dl ($p= 0,01$) y un grado de afectación ganglionar del primario N2 ($p= 0,04$).

5.- Los factores implicados en la aparición de recidiva de la enfermedad que se mostraron como variables independientes fueron: una afectación ganglionar del primario N2 ($p=0,02$) y la necesidad de quimioterapia citorreductora previa a la intervención ($p= 0,04$); en el umbral de la significación estadística se encontró la resección no radical de las lesiones hepáticas ($p=0,06$).

6.- Como factores independientes para la recidiva hepática se demostraron: la presencia de un borde afecto ($p=0,006$) y la necesidad de quimioterapia de citorreducción ($p=0,04$).

7.- Nuestros resultados son asimilables a lo descrito en la literatura, ya que los factores con mayor impacto en la supervivencia fueron los relacionados con la agresividad del tumor primario, y la resección no radical de las lesiones hepáticas fue el factor más significativo para la aparición de recidiva local.

IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Shin H-R, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2893–917.
2. De Divitiis C. Prognostic and predictive response factors in colorectal cancer patients: Between hope and reality. *World J Gastroenterol*. 2014;20(41):15049.
3. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993 May 13;328(19):1365–71.
4. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1992 Mar 5;326(10):653–7.
5. Fegiz G, Ramacciato G, Gennari L, Doci R, Pezzuoli G, Leggeri A, et al. Hepatic resections for colorectal metastases: the Italian multicenter experience. *J Surg Oncol Suppl*. 1991;2:144–54.
6. Jatzko GR, Lisborg PH, Stettner HM, Klimpfinger MH. Hepatic resection for metastases from colorectal carcinoma—a survival analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1995;31A(1):41–6.
7. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P, Launoy G. A population-based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2006 Apr;93(4):465–74.
8. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier A-M. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2006 Aug;244(2):254–9.
9. Small R, Lubezky N, Ben-Haim M. Current controversies in the surgical management of colorectal cancer metastases to the liver. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2007 Oct;9(10):742–7.
10. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey J-N, Rodriguez-Bigas MA, Overman MJ, Chang GJ, et al. Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy? *J Am Coll Surg*. 2010 Jun;210(6):934–41.
11. Nordlinger B, Van Cutsem E, Rougier P, Köhne C-H, Ychou M, Sobrero A, et al. Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2007 Sep;43(14):2037–45.
12. Van den Eynde M, Hendlisz A. Treatment of colorectal liver metastases: a review. *Rev Recent Clin Trials*. 2009 Jan;4(1):56–62.
13. Poston GJ, Figueras J, Giuliante F, Nuzzo G, Sobrero AF, Gigot J-F, et al. Urgent need for a new staging system in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Oct 10;26(29):4828–33.
14. Hughes KS, 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 patterns of recurrence. *Surgery*. 1986 Aug;100(2):278–84.
15. González HD, Figueras J. Effect of surgical resection of metastatic disease on immune tolerance to cancer. How a systemic disease could be controlled by a local therapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2007 Sep;9(9):571–7.
16. Biasco G, Derenzini E, Grazi G, Ercolani G, Ravaioli M, Pantaleo MA, et al. Treatment of hepatic metastases from colorectal cancer: many doubts, some certainties. *Cancer Treat Rev*. 2006 May;32(3):214–28.

17. Adam R, Aloia TA. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Mar 10;27(8):1343–5; author reply 1345.
18. Jaeck D. The significance of hepatic pedicle lymph nodes metastases in surgical management of colorectal liver metastases and of other liver malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2003 Nov;10(9):1007–11.
19. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Aloia TA, Delvart V, Azoulay D, et al. Is hepatic resection justified after chemotherapy in patients with colorectal liver metastases and lymph node involvement? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3672–80.
20. Wagman LD. Expanded criteria for surgery for liver metastases: thoughtful science or diamond mining? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3663–4.
21. Seymour MT, Stenning SP, Cassidy J. Attitudes and practice in the management of metastatic colorectal cancer in Britain. Colorectal Cancer Working Party of the UK Medical Research Council. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 1997;9(4):248–51.
22. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A. Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *Br J Surg*. 1990 Nov;77(11):1241–6.
23. Kavolius J, Fong Y, Blumgart LH. Surgical resection of metastatic liver tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 1996 Apr;5(2):337–52.
24. Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Charnley RM, Scheele J. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases. *Lancet Lond Engl*. 1994 Jun 4;343(8910):1405–10.
25. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4575–80.
26. Goslin R, Steele G, Zamcheck N, Mayer R, MacIntyre J. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. *Dis Colon Rectum*. 1982 Dec;25(8):749–54.
27. Rougier P, Milan C, Lazorthes F, Fourtanier G, Partensky C, Baumel H, et al. Prospective study of prognostic factors in patients with unresected hepatic metastases from colorectal cancer. *Fondation Française de Cancérologie Digestive*. *Br J Surg*. 1995 Oct;82(10):1397–400.
28. Simmonds PC, Primrose JN, Colquitt JL, Garden OJ, Poston GJ, Rees M. Surgical resection of hepatic metastases from colorectal cancer: a systematic review of published studies. *Br J Cancer*. 2006 Apr 10;94(7):982–99.
29. Fernandez FG, Drebin JA, Linehan DC, Dehdashti F, Siegel BA, Strasberg SM. Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET). *Ann Surg*. 2004 Sep;240(3):438–47; discussion 447–50.
30. Khatri VP, Petrelli NJ, Belghiti J. Extending the frontiers of surgical therapy for hepatic colorectal metastases: is there a limit? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Nov 20;23(33):8490–9.
31. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey J-N, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1271–80.
32. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. Hepatic colorectal metastases: methods of improving resectability. *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):659–71.

33. Garcea G, Ong SL, Maddern GJ. Inoperable colorectal liver metastases: a declining entity? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2008 Nov;44(17):2555–72.
34. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hägerstrand I, Ranstam J, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. *Br J Surg*. 1986 Sep;73(9):727–31.
35. Pawlik TM, Schulick RD, Choti MA. Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases. *The Oncologist*. 2008 Jan;13(1):51–64.
36. Capussotti L, Ferrero A. Surgical treatment of colorectal liver metastases [Internet]. Milan; New York: Springer; 2011 [cited 2015 Sep 14]. Available from: <http://public.eblib.com/choice/publicfullrecord.aspx?p=666899>
37. Pawlik TM, Abdalla EK, Ellis LM, Vauthey J-N, Curley SA. Debunking dogma: surgery for four or more colorectal liver metastases is justified. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2006 Feb;10(2):240–8.
38. Kornprat P, Jarnagin WR, Gonen M, DeMatteo RP, Fong Y, Blumgart LH, et al. Outcome after hepatectomy for multiple (four or more) colorectal metastases in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007 Mar;14(3):1151–60.
39. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M, Cescon M, Gardini A, Varotti G, et al. Liver resection for multiple colorectal metastases: influence of parenchymal involvement and total tumor volume, vs number or location, on long-term survival. *Arch Surg Chic Ill* 1960. 2002 Oct;137(10):1187–92.
40. Kokudo N, Imamura H, Sugawara Y, Sakamoto Y, Yamamoto J, Seki M, et al. Surgery for multiple hepatic colorectal metastases. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2004;11(2):84–91.
41. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuchschuber P, Rosso E, Pessaux P, et al. Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2011 Oct;98(10):1463–75.
42. Cady B, Jenkins RL, Steele GD, Lewis WD, Stone MD, McDermott WV, et al. Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome. *Ann Surg*. 1998 Apr;227(4):566–71.
43. Hughes KS, Rosenstein RB, Songhorabodi S, Adson MA, Ilstrup DM, Fortner JG, et al. Resection of the liver for colorectal carcinoma metastases. A multi-institutional study of long-term survivors. *Dis Colon Rectum*. 1988 Jan;31(1):1–4.
44. Elias D, Cavalcanti A, Sabourin JC, Pignon JP, Ducreux M, Lasser P. Results of 136 curative hepatectomies with a safety margin of less than 10 mm for colorectal metastases. *J Surg Oncol*. 1998 Oct;69(2):88–93.
45. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, et al. Effect of Surgical Margin Status on Survival and Site of Recurrence After Hepatic Resection for Colorectal Metastases: *Ann Surg*. 2005 May;241(5):715–24.
46. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, Lopez-Ben S, et al. Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007 Jul;18(7):1190–5.
47. de Haas RJ, Wicherts DA, Flores E, Azoulay D, Castaing D, Adam R. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg*. 2008 Oct;248(4):626–37.
48. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA, Vibert E, Salloum C, Azoulay D, et al. Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery? *Ann Surg*. 2011 Feb;253(2):349–59.

49. Elias D, Ouellet J-F, Bellon N, Pignon J-P, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2003 May;90(5):567–74.
50. Mineo TC, Ambrogi V, Tonini G, Bollero P, Roselli M, Mineo D, et al. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2003 Sep;197(3):386–91.
51. Nagakura S, Shirai Y, Yamato Y, Yokoyama N, Suda T, Hatakeyama K. Simultaneous detection of colorectal carcinoma liver and lung metastases does not warrant resection. No competing interests declared. *J Am Coll Surg*. 2001 Aug;193(2):153–60.
52. Elias D, Benizri E, Pocard M, Ducreux M, Boige V, Lasser P. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2006 Aug;32(6):632–6.
53. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg*. 2004 Dec;240(6):1052–61; discussion 1061–4.
54. Sakamoto Y, Fujita S, Akasu T, Nara S, Esaki M, Shimada K, et al. Is surgical resection justified for stage IV colorectal cancer patients having bilobar hepatic metastases?--an analysis of survival of 77 patients undergoing hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2010 Dec 1;102(7):784–8.
55. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer*. 2007 Dec 15;110(12):2761–7.
56. Adam R, Aloia T, Lévi F, Wicherts DA, de Haas RJ, Paule B, et al. Hepatic resection after rescue cetuximab treatment for colorectal liver metastases previously refractory to conventional systemic therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4593–602.
57. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab H-R, Köhne C-H. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2005 Aug;16(8):1311–9.
58. Sherlock S. Acute fatty liver of pregnancy and the microvesicular fat diseases. *Gut*. 1983 Apr;24(4):265–9.
59. Laurent A, Nicco C, Chéreau C, Goulvestre C, Alexandre J, Alves A, et al. Controlling tumor growth by modulating endogenous production of reactive oxygen species. *Cancer Res*. 2005 Feb 1;65(3):948–56.
60. Vauthey J-N, Pawlik TM, Ribero D, Wu T-T, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 May 1;24(13):2065–72.
61. Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, Krishna MK, Ludwig J, Nagorney DM. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 1998 Jun;2(3):292–8.
62. Kooby DA, Fong Y, Suriawinata A, Gonen M, Allen PJ, Klimstra DS, et al. Impact of steatosis on perioperative outcome following hepatic resection. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2003 Dec;7(8):1034–44.
63. 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 Jul;191(1):38–46.

64. Day CP, James OF. Hepatic steatosis: innocent bystander or guilty party? *Hepatology* Baltim Md. 1998 Jun;27(6):1463–6.
65. Gómez-Ramírez J, Martín-Pérez E, Amat CG, Sanz IG, Bermejo E, Rodríguez A, et al. [Influence of pre-surgical chemotherapy on liver parenchyma and post-surgical outcome of patients subjected to hepatectomy due to colorectal carcinoma metastases]. *Cir Esp*. 2010 Dec;88(6):404–12.
66. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, et al. Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2006 Jan;243(1):1–7.
67. Aloia T, Sebah M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, et al. Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4983–90.
68. Rubbia-Brandt L, Audard V, Sartoretti P, Roth AD, Brezault C, Le Charpentier M, et al. Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2004 Mar;15(3):460–6.
69. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien P-A. Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe? *Ann Surg*. 2012 Feb;255(2):237–47.
70. Mehta NN, Ravikumar R, Coldham CA, Buckels J a. C, Hubscher SG, Bramhall SR, et al. Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2008 Jul;34(7):782–6.
71. Overman MJ, Maru DM, Charnsangavej C, Loyer EM, Wang H, Pathak P, et al. Oxaliplatin-mediated increase in spleen size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 20;28(15):2549–55.
72. 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 Jun 3;350(23):2335–42.
73. Kesmodel SB, Ellis LM, Lin E, Chang GJ, Abdalla EK, Kopetz S, et al. Preoperative bevacizumab does not significantly increase postoperative complication rates in patients undergoing hepatic surgery for colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Nov 10;26(32):5254–60.
74. D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, Chung K-Y, Jarnagin WR, DeMatteo RP, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):759–65.
75. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2008 Jan;206(1):96–106.
76. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Apr 10;26(11):1830–5.
77. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC, Abdalla EK, Vauthey J-N. Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2008 Oct;15(10):2765–72.
78. Klinger M, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Tamandl D, Dorfmeister M, et al. Bevacizumab protects against sinusoidal obstruction syndrome and does not increase response rate in neoadjuvant XELOX/FOLFOX therapy of colorectal cancer liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2009 May;35(5):515–20.

79. Adam R, Bhangu P, Poston G, Mirza D, Nuzzo G, Barroso E, et al. Is perioperative chemotherapy useful for solitary, metachronous, colorectal liver metastases? *Ann Surg*. 2010 Nov;252(5):774–87.
80. Adam R, Hoti E, Bredt LC. [Oncosurgical strategies for metastatic liver cancer]. *Cir Esp*. 2011 Jan;89(1):10–9.
81. Wei AC, Greig PD, Grant D, Taylor B, Langer B, Gallinger S. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2006 May;13(5):668–76.
82. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999 Sep;230(3):309–18; discussion 318–21.
83. Rees M, Tekkis PP, Welsh FKS, 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 Jan;247(1):125–35.
84. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg*. 2002 Jun;235(6):759–66.
85. Blazer DG, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5344–51.
86. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2008 Mar 22;371(9617):1007–16.
87. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2007 Feb;18(2):299–304.
88. Pringle JH. V. Notes on the Arrest of Hepatic Hemorrhage Due to Trauma. *Ann Surg*. 1908 Oct;48(4):541–9.
89. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):644–57; discussion 657–8.
90. Kemeny NE, Melendez FDH, Capanu M, Paty PB, Fong Y, Schwartz LH, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jul 20;27(21):3465–71.
91. Auer RC, White RR, Kemeny NE, Schwartz LH, Shia J, Blumgart LH, et al. Predictors of a true complete response among disappearing liver metastases from colorectal cancer after chemotherapy. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1502–9.
92. Tanaka K, Takakura H, Takeda K, Matsuo K, Nagano Y, Endo I. Importance of complete pathologic response to prehepatectomy chemotherapy in treating colorectal cancer metastases. *Ann Surg*. 2009 Dec;250(6):935–42.
93. Duffaud F, Therasse P. [New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors]. *Bull Cancer (Paris)*. 2000 Dec;87(12):881–6.

94. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2009 Jan;45(2):228–47.
95. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey J-N, Abdalla EK. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2007 Mar;94(3):274–86.
96. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, Hajjam M El, Chagnon S, et al. Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3939–45.
97. Elias D, Goere D, Boige V, Kohneh-Sharhi N, Malka D, Tomasic G, 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 Nov;14(11):3188–94.
98. Elias D, Youssef O, Sideris L, Dromain C, Baton O, Boige V, et al. Evolution of missing colorectal liver metastases following inductive chemotherapy and hepatectomy. *J Surg Oncol*. 2004 Apr 1;86(1):4–9.
99. van Vledder MG, de Jong MC, Pawlik TM, Schulick RD, Diaz LA, Choti MA. Disappearing colorectal liver metastases after chemotherapy: should we be concerned? *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010 Nov;14(11):1691–700.
100. Gaujoux S, Goéré D, Dumont F, Souadka A, Dromain C, Ducreux M, et al. Complete radiological response of colorectal liver metastases after chemotherapy: what can we expect? *Dig Surg*. 2011;28(2):114–20.
101. van Kessel CS, Buckens CFM, van den Bosch MAAJ, van Leeuwen MS, van Hillegersberg R, Verkooijen HM. Preoperative imaging of colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2012 Sep;19(9):2805–13.
102. Zalinski S, Abdalla EK, Mahvash A, Vauthey J-N. A marking technique for intraoperative localization of small liver metastases before systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009 May;16(5):1208–11.
103. Ferrero A, Langella S, Russolillo N, Viganò L, Tesoriere R Lo, Capussotti L. Intraoperative detection of disappearing colorectal liver metastases as a predictor of residual disease. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2012 Apr;16(4):806–14.
104. Ong KO, Leen E. Radiological staging of colorectal liver metastases. *Surg Oncol*. 2007 Jul;16(1):7–14.
105. Takahashi M, Hasegawa K, Arita J, Hata S, Aoki T, Sakamoto Y, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography using perfluorobutane microbubbles for the enumeration of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2012 Sep;99(9):1271–7.
106. Figueras J, Torras J, Valls C, Llado L, Ramos E, Marti-Ragué J, et al. Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single-center experience with 501 patients. *Dis Colon Rectum*. 2007 Apr;50(4):478–88.
107. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 May;17(5):1356–63.
108. Parks R, Gonen M, Kemeny N, Jarnagin W, D'Angelica M, DeMatteo R, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after resection of hepatic colorectal metastases: analysis of data from two continents. *J Am Coll Surg*. 2007 May;204(5):753–61; discussion 761–3.

109. Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset J-F, Saric J, et al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Nov 1;24(31):4976–82.
110. Ychou M, Raoul J-L, Douillard J-Y, Gourgou-Bourgade S, Bugat R, Mineur L, et al. A phase III randomised trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 Apr;20(4):674–80.
111. Power DG, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2300–9.
112. Lucke B, Breedis C, Woo ZP, Berwick L, Nowell P. Differential growth of blood-borne metastatic tumors in liver and lung (experiments with rabbit V-2 carcinoma). *Am J Pathol*. 1951 Aug;27(4):729–30.
113. Ackerman NB. The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. *Surgery*. 1974 Apr;75(4):589–96.
114. Sigurdson ER, Ridge JA, Kemeny N, Daly JM. Tumor and liver drug uptake following hepatic artery and portal vein infusion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1987 Nov;5(11):1836–40.
115. Boige V, Malka D, Elias D, Castaing M, De Baere T, Goere 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 Jan;15(1):219–26.
116. Ducreux M, Ychou M, Laplanche A, Gamelin E, Lasser P, Husseini F, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4881–7.
117. Allen PJ, Stojadinovic A, Ben-Porat L, Gonen M, Kooby D, Blumgart L, et al. The management of variant arterial anatomy during hepatic arterial infusion pump placement. *Ann Surg Oncol*. 2002 Nov;9(9):875–80.
118. Allen PJ, Nissan A, Picon AI, Kemeny N, Dudrick P, Ben-Porat L, et al. Technical complications and durability of hepatic artery infusion pumps for unresectable colorectal liver metastases: an institutional experience of 544 consecutive cases. *J Am Coll Surg*. 2005 Jul;201(1):57–65.
119. Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D, Chapman D, Sigurdson E, Cohen A, et al. A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethasone versus fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancer*. 1992 Jan 15;69(2):327–34.
120. Mocellin S, Pilati P, Lise M, Nitti D. Meta-analysis of hepatic arterial infusion for unresectable liver metastases from colorectal cancer: the end of an era? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Dec 10;25(35):5649–54.
121. Kemeny NE, Niedzwiecki D, Hollis DR, Lenz H-J, Warren RS, Naughton MJ, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24(9):1395–403.
122. Kemeny N, Gonen M, Sullivan D, Schwartz L, Benedetti F, Saltz L, et al. Phase I study of hepatic arterial infusion of floxuridine and dexamethasone with systemic irinotecan for unresectable hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 May 15;19(10):2687–95.

123. Bower M, Metzger T, Robbins K, Tomalty D, Válek V, Boudný J, et al. Surgical downstaging and neo-adjuvant therapy in metastatic colorectal carcinoma with irinotecan drug-eluting beads: a multi-institutional study. *HPB*. 2010 Feb;12(1):31–6.
124. Fiorentini G, Aliberti C, Turrisi G, Del Conte A, Rossi S, Benea G, et al. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II clinical study. *Vivo Athens Greece*. 2007 Dec;21(6):1085–91.
125. Martin RCG, Joshi J, Robbins K, Tomalty D, Bosnjakovic P, Derner M, et al. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jan;18(1):192–8.
126. Abdalla EK, Bauer TW, Chun YS, D'Angelica M, Kooby DA, Jarnagin WR. Locoregional surgical and interventional therapies for advanced colorectal cancer liver metastases: expert consensus statements. *HPB*. 2013 Feb;15(2):119–30.
127. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, Morales D, et al. [Toward zero mortality in liver resection. Presentation of 200 consecutive cases]. *Cir Esp*. 2005 Jul;78(1):19–27.
128. House MG, Ito H, Gönen M, Fong Y, Allen PJ, DeMatteo RP, et al. Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: trends in outcomes for 1,600 patients during two decades at a single institution. *J Am Coll Surg*. 2010 May;210(5):744–52, 752–5.
129. Lupinacci R, Penna C, Nordlinger B. Hepatectomy for resectable colorectal cancer metastases--indicators of prognosis, definition of resectability, techniques and outcomes. *Surg Oncol Clin N Am*. 2007 Jul;16(3):493–506, vii – viii.
130. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, et al. Selective resection of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2007 Mar;33(2):174–82.
131. Gold JS, Are C, Kornprat P, Jarnagin WR, Gönen M, Fong Y, et al. 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 Jan;247(1):109–17.
132. Pang YY. The Brisbane 2000 terminology of liver anatomy and resections. *HPB* 2000; 2:333-39. *HPB*. 2002;4(2):99; author reply 99–100.
133. van Gulik TM, de Graaf W, Dinant S, Busch ORC, Gouma DJ. Vascular occlusion techniques during liver resection. *Dig Surg*. 2007;24(4):274–81.
134. Chouillard EK, Gumbs AA, Cherqui D. Vascular clamping in liver surgery: physiology, indications and techniques. *Ann Surg Innov Res*. 2010;4(1):2.
135. Abdalla EK, Noun R, Belghiti J. Hepatic vascular occlusion: which technique? *Surg Clin North Am*. 2004 Apr;84(2):563–85.
136. Makuuchi M, Mori T, Gunvén P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1987 Feb;164(2):155–8.
137. Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg*. 1989 Jul;210(1):13–9.
138. Launois B, Jamieson GG. The importance of Glisson's capsule and its sheaths in the intrahepatic approach to resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1992 Jan;174(1):7–10.

139. Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, Seidel J, Vice T. An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg.* 1966 Feb;163(2):237–41.
140. Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P, Gallot D. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978 Nov;147(5):689–93.
141. Azoulay D, Eshkenazy R, Andreani P, Castaing D, Adam R, Ichai P, et al. In situ hypothermic perfusion of the liver versus standard total vascular exclusion for complex liver resection. *Ann Surg.* 2005 Feb;241(2):277–85.
142. Azoulay D, Andreani P, Maggi U, Salloum C, Perdigao F, Sebahg M, et al. Combined liver resection and reconstruction of the supra-renal vena cava: the Paul Brousse experience. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):80–8.
143. Hannoun L, Borie D, Delva E, Jones D, Vaillant JC, Nordlinger B, et al. Liver resection with normothermic ischaemia exceeding 1 h. *Br J Surg.* 1993 Sep;80(9):1161–5.
144. Belghiti J, Dousset B, Sauvanet A, Lipinska E, Aschehoug J, Fékété F. [Preliminary results with “ex situ” surgery for hepatic tumors: an alternative between palliative treatment and liver transplantation?]. *Gastroentérologie Clin Biol.* 1991;15(5):449–53.
145. Rous P, Larimore LD. RELATION OF THE PORTAL BLOOD TO LIVER MAINTENANCE : A DEMONSTRATION OF LIVER ATROPHY CONDITIONAL ON COMPENSATION. *J Exp Med.* 1920 Apr 30;31(5):609–32.
146. Makuuchi M, Thai BL, Takayasu K, Takayama T, Kosuge T, Gunvén P, et al. Preoperative portal embolization to increase safety of major hepatectomy for hilar bile duct carcinoma: a preliminary report. *Surgery.* 1990 May;107(5):521–7.
147. de Baere T, Roche A, Vavasseur D, Therasse E, Indushekar S, Elias D, et al. Portal vein embolization: utility for inducing left hepatic lobe hypertrophy before surgery. *Radiology.* 1993 Jul;188(1):73–7.
148. Abdalla EK, Hicks ME, Vauthey JN. Portal vein embolization: rationale, technique and future prospects. *Br J Surg.* 2001 Feb;88(2):165–75.
149. de Baere T, Denys A, Madoff DC. Preoperative portal vein embolization: indications and technical considerations. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2007 Mar;10(1):67–78.
150. Azoulay D, Castaing D, Krissat J, Smail A, Hargreaves GM, Lemoine A, et al. Percutaneous portal vein embolization increases the feasibility and safety of major liver resection for hepatocellular carcinoma in injured liver. *Ann Surg.* 2000 Nov;232(5):665–72.
151. Vauthey J-N, Abdalla EK, Doherty DA, Gertsch P, Fenstermacher MJ, Loyer EM, et al. Body surface area and body weight predict total liver volume in Western adults. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* 2002 Mar;8(3):233–40.
152. Shah A, Goffette P, Hubert C, Lerut J, Van Beers BB, Annet L, et al. Comparison of different methods to quantify future liver remnants after preoperative portal vein embolization to predict postoperative liver failure. *Hepatogastroenterology.* 2011 Feb;58(105):109–14.
153. 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 Oct;250(4):540–8.
154. Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC, Donadon M, Loyer EM, Vauthey J-N. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 2007 Nov;94(11):1386–94.

155. de Baere T, Teriitehau C, Deschamps F, Catherine L, Rao P, Hakime A, et al. Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug;17(8):2081–9.
156. Azoulay D, Castaing D, Smail A, Adam R, Cailliez V, Laurent A, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after percutaneous portal vein embolization. *Ann Surg*. 2000 Apr;231(4):480–6.
157. Hemming AW, Reed AI, Howard RJ, Fujita S, Hochwald SN, Caridi JG, et al. Preoperative portal vein embolization for extended hepatectomy. *Ann Surg*. 2003 May;237(5):686–91; discussion 691–3.
158. de Baere T, Robinson JM, Deschamps F, Rao P, Teriitheau C, Goere D, et al. Preoperative portal vein embolization tailored to prepare the liver for complex resections: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010 Oct;33(5):976–82.
159. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D, Salloum C, Castaing D, et al. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2010 Feb;97(2):240–50.
160. Jaeck D, Bachellier P, Nakano H, Oussoultzoglou E, Weber J-C, Wolf P, et al. One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases. *Am J Surg*. 2003 Mar;185(3):221–9.
161. Steele G, Ravikumar TS. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. Biologic perspective. *Ann Surg*. 1989 Aug;210(2):127–38.
162. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg*. 1995 Feb;19(1):59–71.
163. 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. I. Treatment by hepatic resection. *Ann Surg*. 1984 Mar;199(3):306–16.
164. Adson MA, van Heerden JA, Adson MH, Wagner JS, Ilstrup DM. Resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1984 Jun;119(6):647–51.
165. Jaeck D, Bachellier P, Guiguet M, Boudjema K, Vaillant JC, Balladur P, et al. Long-term survival following resection of colorectal hepatic metastases. *Association Française de Chirurgie. Br J Surg*. 1997 Jul;84(7):977–80.
166. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994 Apr 21;330(16):1136–42.
167. Lévi F, Zidani R, Misset JL. Randomised multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *International Organization for Cancer Chronotherapy. Lancet Lond Engl*. 1997 Sep 6;350(9079):681–6.
168. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, Louvet C, André T, Varette C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 1997 Feb;33(2):214–9.
169. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labianca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet Lond Engl*. 1998 Oct 31;352(9138):1407–12.
170. Elias D, Roche A, Vavasseur D, Lasser P. [Induction of hypertrophy of a small left hepatic lobe by preoperative right portal embolization, preceding extended right hepatectomy]. *Ann Chir*. 1992;46(5):404–10.

171. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. Two-stage hepatectomy: A planned strategy to treat irresectable liver tumors. *Ann Surg.* 2000 Dec;232(6):777–85.
172. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M, Weber J-C, Bachellier P. 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 Dec;240(6):1037–49; discussion 1049–51.
173. Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, Garrett CR, Overman MJ, Eng C, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Mar 10;29(8):1083–90.
174. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Ciaccio O, Lévi F, Paule B, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Apr 10;27(11):1829–35.
175. Adam R, Miller R, Pitombo M, Wicherts DA, de Haas RJ, Bitsakou G, et al. Two-stage hepatectomy approach for initially unresectable colorectal hepatic metastases. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007 Jul;16(3):525–36, viii.
176. Goéré D, Farges O, Leporrier J, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J. Chemotherapy does not impair hypertrophy of the left liver after right portal vein obstruction. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2006 Mar;10(3):365–70.
177. Mentha G, Terraz S, Morel P, Andres A, Giostra E, Roth A, et al. Dangerous halo after neoadjuvant chemotherapy and two-step hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2009 Jan;96(1):95–103.
178. Wicherts DA, Miller R, de Haas RJ, Bitsakou G, Vibert E, Veilhan L-A, et al. Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg.* 2008 Dec;248(6):994–1005.
179. 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 Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2002 Dec;6(6):905–13; discussion 913.
180. 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 the left liver remnant. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* 2008 Feb;12(2):297–303.
181. Shindoh J, Vauthey J-N, Zimmitti G, Curley SA, Huang SY, Mahvash 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 Jul;217(1):126–33; discussion 133–4.
182. Elias D, De Baere T, Roche A, Mducreux null, Leclere J, Lasser P. 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 Jun;86(6):784–8.
183. 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 Feb 24;100(4):617–22.
184. 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 Dec;242(6):824–8, discussion 828–9.

185. Rahbari NN, Garden OJ, Padbury R, Brooke-Smith M, Crawford M, Adam R, et al. Posthepatectomy liver failure: a definition and grading by the International Study Group of Liver Surgery (ISGLS). *Surgery*. 2011 May;149(5):713–24.
186. Alvarez FA, Iniesta J, Lastiri J, Ulla M, Bonadeo Lassalle F, de Santibañes E. [New method of hepatic regeneration]. *Cir Esp*. 2011 Dec;89(10):645–9.
187. de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg*. 2012 Jan;36(1):125–8.
188. de Santibañes E, Clavien P-A. Playing Play-Doh to prevent postoperative liver failure: the “ALPPS” approach. *Ann Surg*. 2012 Mar;255(3):415–7.
189. Robles Campos R, Paricio PP, Conesa AL, Hernández CM, Pérez RG, Quiñero MF. [A new surgical strategy for multiple multiple bilobular liver metastases: right portal occlusion and tourniquet in the parenchyma section line]. *Cir Esp*. 2012 Mar;90(3):191–6.
190. Schnitzbauer AA, 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 Mar;255(3):405–14.
191. Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, et al. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg*. 2014 Jun;38(6):1510–9.
192. Petrowsky H, Györi G, de Oliveira M, Lesurtel M, Clavien P-A. Is partial-ALPPS safer than ALPPS? A single-center experience. *Ann Surg*. 2015 Apr;261(4):e90–2.
193. Robles Campos R, Parrilla Paricio P, López Conesa A, Brusadín R, López López V, Jimeno Griñó P, et al. [A new surgical technique for extended right hepatectomy: tourniquet in the umbilical fissure and right portal vein occlusion (ALTPS). Clinical case]. *Cir Esp*. 2013 Dec;91(10):633–7.
194. Radtke A, Nadalin S, Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Schroeder T, Valentin-Gamazo C, et al. Computer-assisted operative planning in adult living donor liver transplantation: a new way to resolve the dilemma of the middle hepatic vein. *World J Surg*. 2007 Jan;31(1):175–85.
195. Yamanaka J, Saito S, Iimuro Y, Hirano T, Okada T, Kuroda N, et al. The impact of 3-D virtual hepatectomy simulation in living-donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13(5):363–9.
196. Schindl MJ, Redhead DN, Fearon KCH, Garden OJ, Wigmore SJ, Edinburgh Liver Surgery and Transplantation Experimental Research Group (eLISTER). The value of residual liver volume as a predictor of hepatic dysfunction and infection after major liver resection. *Gut*. 2005 Feb;54(2):289–96.
197. Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, DeMatteo RP, Ben-Porat L, Little S, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1,803 consecutive cases over the past decade. *Ann Surg*. 2002 Oct;236(4):397–406; discussion 406–7.
198. Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, Maema A, Sugawara Y, Sano K, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2003 Nov;138(11):1198–206; discussion 1206.
199. Fazakas J, Mándli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Füle B, et al. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc*. 2006 Apr;38(3):798–800.
200. Saito S, Yamanaka J, Miura K, Nakao N, Nagao T, Sugimoto T, et al. A novel 3D hepatectomy simulation based on liver circulation: application to liver resection and transplantation. *Hepatol Baltim Md*. 2005 Jun;41(6):1297–304.

201. Machi J, Oishi AJ, Furumoto NL, Oishi RH. Intraoperative ultrasound. *Surg Clin North Am*. 2004 Aug;84(4):1085–111, vi – i.
202. Torzilli G, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Bianchi P, Roncalli M, et al. Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during hepatectomies for colorectal cancer liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2005 Nov;9(8):1148–53; discussion 1153–4.
203. Leen E, Ceccotti P, Moug SJ, Glen P, MacQuarrie J, Angerson WJ, et al. Potential value of contrast-enhanced intraoperative ultrasonography during partial hepatectomy for metastases: an essential investigation before resection? *Ann Surg*. 2006 Feb;243(2):236–40.
204. Cipriani F, Shelat VG, Rawashdeh M, Francone E, Aldrighetti L, Takhar A, et al. Laparoscopic Parenchymal-Sparing Resections for Nonperipheral Liver Lesions, the Diamond Technique: Technical Aspects, Clinical Outcomes, and Oncologic Efficiency. *J Am Coll Surg*. 2015 Aug;221(2):265–72.
205. Kokudo N, Imamura H, Sano K, Zhang K, Hasegawa K, Sugawara Y, et al. Ultrasonically assisted retrohepatic dissection for a liver hanging maneuver. *Ann Surg*. 2005 Nov;242(5):651–4.
206. Torzilli G, Montorsi M, Del Fabbro D, Palmisano A, Donadon M, Makuuchi M. Ultrasonographically guided surgical approach to liver tumours involving the hepatic veins close to the caval confluence. *Br J Surg*. 2006 Oct;93(10):1238–46.
207. Torzilli G, Procopio F, Botea F, Marconi M, Del Fabbro D, Donadon M, et al. One-stage ultrasonographically guided hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases: a feasible and effective alternative to the 2-stage approach. *Surgery*. 2009 Jul;146(1):60–71.
208. Shah AJ, Callaway M, Thomas MG, Finch-Jones MD. Contrast-enhanced intraoperative ultrasound improves detection of liver metastases during surgery for primary colorectal cancer. *HPB*. 2010 Apr;12(3):181–7.
209. Cantisani V, Ricci P, Erturk M, Pagliara E, Drudi F, Calliada F, et al. Detection of hepatic metastases from colorectal cancer: prospective evaluation of gray scale US versus SonoVue® low mechanical index real time-enhanced US as compared with multidetector-CT or Gd-BOPTA-MRI. *Ultraschall Med Stuttg Ger 1980*. 2010 Oct;31(5):500–5.
210. Kato K, Sugimoto H, Kanazumi N, Nomoto S, Takeda S, Nakao A. Intra-operative application of real-time tissue elastography for the diagnosis of liver tumours. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2008 Nov;28(9):1264–71.
211. Inoue Y, Takahashi M, Arita J, Aoki T, Hasegawa K, Beck Y, et al. Intra-operative freehand real-time elastography for small focal liver lesions: “visual palpation” for non-palpable tumors. *Surgery*. 2010 Nov;148(5):1000–11.
212. Koffron AJ, Auffenberg G, Kung R, Abecassis M. Evaluation of 300 minimally invasive liver resections at a single institution: less is more. *Ann Surg*. 2007 Sep;246(3):385–92; discussion 392–4.
213. Simillis C, Constantinides VA, Tekkis PP, Darzi A, Lovegrove R, Jiao L, et al. Laparoscopic versus open hepatic resections for benign and malignant neoplasms--a meta-analysis. *Surgery*. 2007 Feb;141(2):203–11.
214. Nguyen KT, Marsh JW, Tsung A, Steel JLL, Gamblin TC, Geller DA. Comparative benefits of laparoscopic vs open hepatic resection: a critical appraisal. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2011 Mar;146(3):348–56.
215. Rao A, Rao G, Ahmed I. Laparoscopic or open liver resection? Let systematic review decide it. *Am J Surg*. 2012 Aug;204(2):222–31.
216. Azagra JS, Goergen M, Gilbert E, Jacobs D. Laparoscopic anatomical (hepatic) left lateral segmentectomy-technical aspects. *Surg Endosc*. 1996 Jul;10(7):758–61.

217. Viganò L, Ferrero A, Sgotto E, Polastri R, Muratore A, Capussotti L. [Parenchyma sparing: evolution of the resective surgical approach of hepatic metastasis from the colorectum]. *Suppl Tumori Off J Soc Ital Cancerol Al.* 2005 Jun;4(3):S35.
218. Buell JF, Cherqui D, Geller DA, O'Rourke N, Iannitti D, Dagher I, et al. The international position on laparoscopic liver surgery: The Louisville Statement, 2008. *Ann Surg.* 2009 Nov;250(5):825–30.
219. Cho JY, Han H-S, Yoon Y-S, Shin S-H. Feasibility of laparoscopic liver resection for tumors located in the posterosuperior segments of the liver, with a special reference to overcoming current limitations on tumor location. *Surgery.* 2008 Jul;144(1):32–8.
220. Cho JY, Han H-S, Yoon Y-S, Shin S-H. Outcomes of laparoscopic liver resection for lesions located in the right side of the liver. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2009 Jan;144(1):25–9.
221. Abu Hilal M, Underwood T, Taylor MG, Hamdan K, Elberm H, Pearce NW. Bleeding and hemostasis in laparoscopic liver surgery. *Surg Endosc.* 2010 Mar;24(3):572–7.
222. Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Tanaka S, Shirabe K, Shimada M, et al. Bile leakage after hepatic resection. *Ann Surg.* 2001 Jan;233(1):45–50.
223. Torzilli G. Surgical technique: new advancements for expanding indications and safety: the Western experience. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2010 Jul;17(4):394–8.
224. Bagshaw PF, Allardyce RA, Frampton CM, Frizelle FA, Hewett PJ, McMurrick PJ, et al. Long-term outcomes of the Australasian randomized clinical trial comparing laparoscopic and conventional open surgical treatments for colon cancer: the Australasian Laparoscopic Colon Cancer Study trial. *Ann Surg.* 2012 Dec;256(6):915–9.
225. Beppu T, Wakabayashi G, Hasegawa K, Gotohda N, Mizuguchi T, Takahashi Y, et al. Long-term and perioperative outcomes of laparoscopic versus open liver resection for colorectal liver metastases with propensity score matching: a multi-institutional Japanese study. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci.* 2015 Apr 22;
226. 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 Française de Chirurgie. Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1254–62.
227. Bolton JS, Fuhrman GM. Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg.* 2000 May;231(5):743–51.
228. Hillingsø JG, Wille-Jørgensen P. Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer--a systematic review. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel.* 2009 Jan;11(1):3–10.
229. Chen J, Li Q, Wang C, Zhu H, Shi Y, Zhao G. Simultaneous vs. staged resection for synchronous colorectal liver metastases: a metaanalysis. *Int J Colorectal Dis.* 2011 Feb;26(2):191–9.
230. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L, Ribero D, Tesoriere R Lo, Polastri R. Major liver resections synchronous with colorectal surgery. *Ann Surg Oncol.* 2007 Jan;14(1):195–201.
231. Ferretti S, Tranchart H, Buell JF, Eretta C, Patrìti A, Spampinato MG, et al. Laparoscopic Simultaneous Resection of Colorectal Primary Tumor and Liver Metastases: Results of a Multicenter International Study. *World J Surg.* 2015 Aug;39(8):2052–60.
232. Primrose JN. Surgery for colorectal liver metastases. *Br J Cancer.* 2010 Apr 27;102(9):1313–8.

233. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, et al. Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2007 Dec;33 Suppl 2:S76–83.
234. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, Ellis V, Pollock R, Broglio KR, et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2004 Jun;239(6):818–25; discussion 825–7.
235. 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 resection-radiofrequency ablation. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Dec;143(12):1204–12.
236. Rocha FG, D'Angelica M. Treatment of liver colorectal metastases: role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation. *J Surg Oncol*. 2010 Dec 15;102(8):968–74.
237. Hompes D, Prevoo W, Ruers T. Radiofrequency ablation as a treatment tool for liver metastases of colorectal origin. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc*. 2011;11:23–30.
238. 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 Oxf Engl 1990*. 2009 Jul;45(10):1748–56.
239. Mulier S, Ni Y, Jamart J, Ruers T, Marchal G, Michel L. Local recurrence after hepatic radiofrequency coagulation: multivariate meta-analysis and review of contributing factors. *Ann Surg*. 2005 Aug;242(2):158–71.
240. Mulier S, Mulier P, Ni Y, Miao Y, Dupas B, Marchal G, et al. Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. *Br J Surg*. 2002 Oct;89(10):1206–22.
241. Iannitti DA, Martin RCG, Simon CJ, Hope WW, Newcomb WL, McMasters KM, et al. Hepatic tumor ablation with clustered microwave antennae: the US Phase II trial. *HPB*. 2007;9(2):120–4.
242. Martin RCG, Scoggins CR, McMasters KM. Safety and efficacy of microwave ablation of hepatic tumors: a prospective review of a 5-year experience. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jan;17(1):171–8.
243. Rule W, Timmerman R, Tong L, Abdulrahman R, Meyer J, Boike T, et al. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiotherapy in patients with hepatic metastases. *Ann Surg Oncol*. 2011 Apr;18(4):1081–7.
244. Morsbach F, Pfammatter T, Reiner CS, Fischer MA, Sah B-R, Winklhofer S, et al. Computed tomographic perfusion imaging for the prediction of response and survival to transarterial radioembolization of liver metastases. *Invest Radiol*. 2013 Nov;48(11):787–94.
245. Moir J a. G, Burns J, Barnes J, Colgan F, White SA, Littler P, et al. Selective internal radiation therapy for liver malignancies. *Br J Surg*. 2015 Sep 14;
246. Goéré D, Deshaies I, de Baere T, Boige V, Malka D, Dumont F, 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 Apr;251(4):686–91.
247. Capussotti L, Muratore A, Baracchi F, Lelong B, Ferrero A, Regge D, et al. Portal vein ligation as an efficient method of increasing the future liver remnant volume in the surgical treatment of colorectal metastases. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2008 Oct;143(10):978–82; discussion 982.
248. Minagawa M, Makuuchi M, Torzilli G, Takayama T, Kawasaki S, Kosuge T, et al. Extension of the frontiers of surgical indications in the treatment of liver metastases from colorectal cancer: long-term results. *Ann Surg*. 2000 Apr;231(4):487–99.

249. Minagawa M, Yamamoto J, Miwa S, Sakamoto Y, Kokudo N, Kosuge T, et al. Selection criteria for simultaneous resection in patients with synchronous liver metastasis. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2006 Oct;141(10):1006–12; discussion 1013.
250. 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 Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2003 Jan;7(1):109–15; discussion 116–7.
251. Lykoudis PM, O'Reilly D, Nastos K, Fusai G. Systematic review of surgical management of synchronous colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2014 May;101(6):605–12.
252. Kemeny MM. Surgery should be the primary treatment of synchronous colorectal metastases in the asymptomatic patient [corrected]. *Ann Surg Oncol*. 2006 Feb;13(2):140–1.
253. Capussotti L, Muratore A, Mulas MM, Massucco P, Aglietta M. Neoadjuvant chemotherapy and resection for initially irresectable colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2006 Aug;93(8):1001–6.
254. Huh JW, Cho CK, Kim HR, Kim YJ. Impact of resection for primary colorectal cancer on outcomes in patients with synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010 Aug;14(8):1258–64.
255. Benoist S, Pautrat K, Mitry E, Rougier P, Penna C, Nordlinger B. Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases. *Br J Surg*. 2005 Sep;92(9):1155–60.
256. Thelen A, Jonas S, Benckert C, Spinelli A, Lopez-Hänninen E, Rudolph B, et al. Simultaneous versus staged liver resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Oct;22(10):1269–76.
257. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases. *World J Surg*. 2007 Jul;31(7):1496–501.
258. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P, Andres A, et al. “Liver first” approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases. *Dig Surg*. 2008;25(6):430–5.
259. Martin RCG, Augenstein V, Reuter NP, Scoggins CR, McMasters KM. Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases. *J Am Coll Surg*. 2009 May;208(5):842–50; discussion 850–2.
260. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D, Gleisner AL, Ribero D, Assumpcao L, et al. Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Dec;14(12):3481–91.
261. Mezhir JJ, D'Angelica MI. Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2011 Mar;15(3):406–9.
262. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. Prognostic models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2012 Jan;38(1):16–24.
263. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. Utility or futility of prognostic scoring systems for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010 Jun;36(6):568–74.
264. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S-I, Makuuchi M. Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2007 Mar;142(3):269–76; discussion 277.

265. Figueras J, Ramos E, López-Ben S, Torras J, Albiol M, Llado L, et al. Surgical treatment of liver metastases from colorectal carcinoma in elderly patients. When is it worthwhile? *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. 2007 Jun;9(6):392–400.
266. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resection of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010 Mar;97(3):366–76.
267. Arru M, Aldrighetti L, Castoldi R, Di Palo S, Orsenigo E, Stella M, et al. Analysis of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 2008 Jan;32(1):93–103.
268. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems? *Ann Surg*. 2007 Aug;246(2):183–91.
269. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, Ulrich A, Pfeilschifter I, Waltert A, et al. Validation of prognostic scoring systems for patients undergoing resection of colorectal cancer liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2009 Dec;16(12):3279–88.
270. Malik HZ, Prasad KR, Halazun KJ, Aldoori A, Al-Mukhtar A, Gomez D, et al. Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2007 Nov;246(5):806–14.
271. Nikfarjam M, Shereef S, Kimchi ET, Gusani NJ, Jiang Y, Avella DM, et al. Survival outcomes of patients with colorectal liver metastases following hepatic resection or ablation in the era of effective chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009 Jul;16(7):1860–7.
272. Homayounfar K, Bleckmann A, Conradi LC, Sprenger T, Beissbarth T, Lorf T, et al. Bilobar spreading of colorectal liver metastases does not significantly affect survival after R0 resection in the era of interdisciplinary multimodal treatment. *Int J Colorectal Dis*. 2012 Oct;27(10):1359–67.
273. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, et al. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Apr 1;26(10):1635–41.
274. 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 Aug;250(2):187–96.
275. Rosen CB, Nagorney DM, Taswell HF, Helgeson SL, Ilstrup DM, van Heerden JA, et al. Perioperative blood transfusion and determinants of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 1992 Oct;216(4):493–504; discussion 504–5.
276. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery*. 1994 Oct;116(4):703–10; discussion 710–1.
277. Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR, Greig PD, Mahut C. A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases. *Am J Surg*. 1997 Jun;173(6):467–71.
278. Jamison RL, Donohue JH, Nagorney DM, Rosen CB, Harmsen WS, Ilstrup DM. Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 1997 May;132(5):505–10; discussion 511.
279. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW. Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *World J Surg*. 1998 Apr;22(4):399–404; discussion 404–5.
280. Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. *Dis Colon Rectum*. 1999 May;42(5):632–9.

281. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg*. 1999 Sep;189(3):291–9.
282. 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 Mar;94(3):739–43.
283. Seifert JK, Böttger TC, Weigel TF, Gönner U, Junginger T. Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2000 Feb;47(31):239–46.
284. Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurrieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2001 Jul;88(7):980–5.
285. Laurent C, Sa Cunha A, Couderc P, Rullier E, Saric J. Influence of postoperative morbidity on long-term survival following liver resection for colorectal metastases. *Br J Surg*. 2003 Sep;90(9):1131–6.
286. Mutsaerts ELAR, van Ruth S, Zoetmulder FAN, Rutgers EJT, Hart AAM, 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 Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2005 Feb;9(2):178–86.
287. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer. *J BUON Off J Balk Union Oncol*. 2007 Jun;12(2):209–13.
288. 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 Apr;14(4):1336–46.
289. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population-based study. *Cancer*. 2007 Feb 15;109(4):718–26.
290. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M, Gallinger S. Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population. *J Am Coll Surg*. 2007 Nov;205(5):676–83.
291. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, et al. Extended resections of liver metastases from colorectal cancer. *World J Surg*. 2007 Mar;31(3):511–21.
292. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2007 Jun;142(6):526–31; discussion 531–2.
293. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, et al. Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2007 Jan;11(1):66–72.
294. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, et al. Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2007 Mar;11(3):256–63.
295. Lee W-S, Yun SH, Chun H-K, Lee WY, Kim S-J, Choi S-H, et al. Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis. *J Clin Gastroenterol*. 2008 Sep;42(8):945–9.
296. Chua TC, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris DL. Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: an analysis of actual 5- and 10-year survivors. *J Surg Oncol*. 2011 Jun;103(8):796–800.

297. Durán Giménez-Rico H, García-Aguilar J, Warren RS, Iborra P, Guerrero V. [Liver metastases from colorectal cancer. Is the practice of surgery based on the best clinical evidence possible?]. *Cir Esp*. 2005 Aug;78(2):75–85.
298. Artigas V, Marín-Hargreaves G, Marcuello E, Pey A, González JA, Rodríguez M, et al. [Surgical resection of liver metastases from colorectal carcinoma. Experience in Sant Pau Hospital]. *Cir Esp*. 2007 Jun;81(6):339–44.
299. Marín Hernández C, Robles Campos R, Pérez Flores D, López Conesa A, Parrilla Paricio P. [Prognostic factors after resection of colorectal cancer liver metastases]. *Cir Esp*. 2009 Jan;85(1):32–9.
300. Figueras J. [Massive liver metastases from colorectal cancer]. *Cir Esp*. 2005 Jun;77(6):313–4.
301. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, et al. Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short- and long-term outcomes after hepatic resection. *Ann Surg*. 2011 Jun;253(6):1069–79.
302. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Dec 20;23(36):9243–9.
303. Jamdar S, Jegatheeswaran S, Bandara A, Sheen AJ, Siriwardena AK. Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases (*Br J Surg* 2010; 97: 240-250). *Br J Surg*. 2010 Jun;97(6):958; author reply 958.
304. Fong Y, Gonen M, Rubin D, Radzyner M, Brennan MF. Long-term survival is superior after resection for cancer in high-volume centers. *Ann Surg*. 2005 Oct;242(4):540–4; discussion 544–7.
305. Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg*. 2007 Feb;94(2):145–61.
306. Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, Dickson PV, Zimmitti G, Maru DM, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. *Ann Surg*. 2013 Jun;257(6):1079–88.
307. Sugawara Y, Yamamoto J, Yamasaki S, Shimada K, Kosuge T, Makuuchi M. Estimating the prognosis of hepatic resection in patients with metastatic liver tumors from colorectal cancer with special concern for the timing of hepatectomy. *Surgery*. 2001 Apr;129(4):408–13.
308. Narita M, Oussoultzoglou E, Chenard M-P, Fuchshuber P, Yamamoto T, Addeo P, et al. Predicting early intrahepatic recurrence after curative resection of colorectal liver metastases with molecular markers. *World J Surg*. 2015 May;39(5):1167–76.
309. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, Strub J, Mentha G, Schulick RD, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. *Ann Surg*. 2009 Sep;250(3):440–8.
310. Shimomura M, Hinoi T, Kuroda S, Adachi T, Kawaguchi Y, Sasada T, et al. Overexpression of hypoxia inducible factor-1 alpha is an independent risk factor for recurrence after curative resection of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20 Suppl 3:S527–36.
311. Viganò L, Capussotti L, Lapointe R, Barroso E, Hubert C, Giuliante F, et al. Early recurrence after liver resection for colorectal metastases: risk factors, prognosis, and treatment. A LiverMetSurvey-based study of 6,025 patients. *Ann Surg Oncol*. 2014 Apr;21(4):1276–86.
312. Iwanicki-Caron I, Di Fiore F, Roque I, Astruc E, Stetiu M, Duclos A, et al. Usefulness of the serum carcinoembryonic antigen kinetic for chemotherapy monitoring in patients with unresectable metastasis of colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3681–6.

313. Tsai HL, Chang YT, Chu KS, Chen CF, Yeh YS, Ma CJ, et al. Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to cetuximab plus FOLFIRI or FOLFOX-4 in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Biol Markers*. 2008 Dec;23(4):244–8.
314. Nagai Y, Beppu T, Sakamoto Y, Miyamoto Y, Hayashi H, Nitta H, et al. Carcinoembryonic antigen half-life is an early predictor of therapeutic effects in induction chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2014 Oct;34(10):5529–35.
315. 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 Feb;55(81):173–8.
316. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors. *World J Gastroenterol WJG*. 2006 Oct 21;12(39):6305–9.
317. Taylor A, Primrose, Langeberg W, Kelsh, Mowat F, Alexander D, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol*. 2012 Nov;283.
318. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Lam CM, Yuen WK, et al. Improving perioperative outcome expands the role of hepatectomy in management of benign and malignant hepatobiliary diseases: analysis of 1222 consecutive patients from a prospective database. *Ann Surg*. 2004 Oct;240(4):698–708; discussion 708–10.
319. Khuri SF, Henderson WG, DePalma RG, Mosca C, Healey NA, Kumbhani DJ, et al. Determinants of long-term survival after major surgery and the adverse effect of postoperative complications. *Ann Surg*. 2005 Sep;242(3):326–41; discussion 341–3.
320. Rhodes A, Cecconi M, Hamilton M, Poloniecki J, Woods J, Boyd O, et al. Goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a 15-year follow-up study. *Intensive Care Med*. 2010 Aug;36(8):1327–32.
321. Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ, Jarvis WR, Emori TG. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992: a modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1992 Oct;13(10):606–8.
322. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, Richardson P, Chen GJ, Berger DH. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):497–505.
323. Matsumoto Y, Tsujimoto H, Ono S, Shinomiya N, Miyazaki H, Hiraki S, et al. Abdominal Infection Suppresses the Number and Activity of Intrahepatic Natural Killer Cells and Promotes Tumor Growth in a Murine Liver Metastasis Model. *Ann Surg Oncol*. 2015 Mar 10;
324. Schultz NA, Larsen PN, Klarskov B, Plum LM, Frederiksen HJ, Christensen BM, et al. Evaluation of a fast-track programme for patients undergoing liver resection: Fast-track programme after liver resection. *Br J Surg*. 2013 Jan;100(1):138–43.
325. Gagner M. Small incision, big surgeon: Laparoscopic liver resection for tumors without a doubt: Comment on “Laparoscopic Liver Resection for Malignant and Benign Lesions: Ten-Year Norwegian Single-Center Experience.” *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2010 Jan;145(1):40–1.
326. Nguyen KT, Laurent A, Dagher I, Geller DA, Steel J, Thomas MT, et al. Minimally invasive liver resection for metastatic colorectal cancer: a multi-institutional, international report of safety, feasibility, and early outcomes. *Ann Surg*. 2009 Nov;250(5):842–8.
327. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Weber J-C. First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *Ann Surg*. 2004 Nov;240(5):858–65.
328. Kulik U, Framke T, Grosshennig A, Ceylan A, Bektas H, Klempnauer J, et al. Liver resection of colorectal liver metastases in elderly patients. *World J Surg*. 2011 Sep;35(9):2063–72.

329. Petrowsky H, Clavien P-A. Should we deny surgery for malignant hepato-pancreatico-biliary tumors to elderly patients? *World J Surg.* 2005 Sep;29(9):1093–100.
330. Fong Y, Brennan MF, Cohen AM, Heffernan N, Freiman A, Blumgart LH. Liver resection in the elderly. *Br J Surg.* 1997 Oct;84(10):1386–90.
331. Brand MI, Saclarides TJ, Dobson HD, Millikan KW. Liver resection for colorectal cancer: liver metastases in the aged. *Am Surg.* 2000 Apr;66(4):412–5; discussion 415–6.
332. Brunken C, Rogiers X, Malagó M, Hillert C, Zornig C, Busch C, et al. [Is resection of colorectal liver metastases still justified in very elderly patients?]. *Chir Z Für Alle Geb Oper Medizin.* 1998 Dec;69(12):1334–9.
333. Halazun KJ, Aldoori A, Malik HZ, Al-Mukhtar A, Prasad KR, Toogood GJ, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2008 Jan;34(1):55–60.
334. Keats AS. The ASA classification of physical status--a recapitulation. *Anesthesiology.* 1978 Oct;49(4):233–6.
335. Capussotti L, Vigano' L, Ferrero A, Tesoriere R Lo, Ribero D, Polastri R. Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model. *Ann Surg Oncol.* 2007 Mar;14(3):1143–50.
336. Adson MA. Resection of liver metastases--when is it worthwhile? *World J Surg.* 1987 Aug;11(4):511–20.
337. 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 Feb;219(2):135–43.
338. Cardona K, Mastrodomenico P, D'Amico F, Shia J, Gönen M, Weiser MR, et al. Detailed pathologic characteristics of the primary colorectal tumor independently predict outcome after hepatectomy for metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013 Jan;20(1):148–54.
339. Errasti Alustiza J, Cermeño Toral B, Campo Cimarras E, Romeo Ramírez JA, Sardón Ramos JD, Reka Mediavilla L, et al. [Postoperative mortality risk factors in colorectal cancer: follow up of a cohort in a specialised unit]. *Cir Esp.* 2010 Feb;87(2):101–7.
340. Fazio VW, Tekkis PP, Remzi F, Lavery IC. Assessment of operative risk in colorectal cancer surgery: the Cleveland Clinic Foundation colorectal cancer model. *Dis Colon Rectum.* 2004 Dec;47(12):2015–24.
341. Wiggers T. Staging of rectal cancer. *Br J Surg.* 2003 Aug;90(8):895–6.
342. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2008 Jan 10;26(2):303–12.
343. Lee S-H, Hernandez de Anda E, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum.* 2005 Dec;48(12):2249–57.
344. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, Moran BJ, Heald RJ, Cedemark B. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet Lond Engl.* 2000 Jul 8;356(9224):93–6.
345. Ulrich A, Schmidt J, Weitz J, Büchler MW. Total mesorectal excision: the Heidelberg results after TME. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer.* 2005;165:112–9.

346. Witte MH, Dellinger MT, McDonald DM, Nathanson SD, Boccardo FM, Campisi CCC, et al. Lymphangiogenesis and hemangiogenesis: potential targets for therapy. *J Surg Oncol*. 2011 May 1;103(6):489–500.
347. Mohammed RAA, Martin SG, Gill MS, Green AR, Paish EC, Ellis IO. Improved methods of detection of lymphovascular invasion demonstrate that it is the predominant method of vascular invasion in breast cancer and has important clinical consequences. *Am J Surg Pathol*. 2007 Dec;31(12):1825–33.
348. Nathanson SD, Kwon D, Kapke A, Alford SH, Chitale D. The role of lymph node metastasis in the systemic dissemination of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2009 Dec;16(12):3396–405.
349. Truant S, Séquier C, Leteurtre E, Boleslawski E, Elamrani M, Huet G, et al. Tumour biology of colorectal liver metastasis is a more important factor in survival than surgical margin clearance in the era of modern chemotherapy regimens. *HPB*. 2015 Feb;17(2):176–84.
350. Tranchart H, Chirica M, Faron M, Ballardur P, Lefevre LB, Svrcek M, et al. Prognostic impact of positive surgical margins after resection of colorectal cancer liver metastases: reappraisal in the era of modern chemotherapy. *World J Surg*. 2013 Nov;37(11):2647–54.
351. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, et al. Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases. *Surgery*. 2004 Sep;136(3):650–9.
352. Schmoll H-J, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, et al. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014 Dec;15(13):1481–92.
353. Jiang K, Zhu Y, Liu Y, Ye Y, Xie Q, Yang X, et al. Lymph node ratio as an independent prognostic indicator in stage III colorectal cancer: especially for fewer than 12 lymph nodes examined. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2014 Nov;35(11):11685–90.
354. 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 Apr;216(4):707–16; discussion 716–8.
355. Ayez N, van der Stok EP, Grünhagen DJ, Rothbarth J, van Meerten E, Eggermont AM, et al. The use of neo-adjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases: Clinical risk score as possible discriminator. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 Jul;41(7):859–67.
356. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg*. 2000 Jan;231(1):59–66.
357. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):1977–81.
358. Courtier R, Casamitjana M, Macià F, Panadés A, Castells X, Gil MJ, et al. [Results of a study on populational colorectal cancer screening]. *Cir Esp*. 2009 Mar;85(3):152–7.
359. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Jan 1;29(1):11–6.
360. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Lopa SH, et al. Bevacizumab in stage II-III colon cancer: 5-year update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-08 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):359–64.

361. Taieb J, Tabernero J, Mini E, Subtil F, Folprecht G, Van Laethem J-L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer (PETACC-8): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Jul;15(8):862–73.
362. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll H-J, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1225–33.
363. Papadimitriou CA, Papakostas P, Karina M, Malettou L, Dimopoulos MA, Pentheroudakis G, et al. A randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy with irinotecan, leucovorin and fluorouracil versus leucovorin and fluorouracil for stage II and III colon cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study. *BMC Med*. 2011;9:10.
364. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Aug 10;25(23):3456–61.
365. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Apr 4;307(13):1383–93.
366. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Sep 15;19(18):3801–7.
367. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3117–25.
368. 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 Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2005 Mar;7(2):176–81.
369. Dômont J, Pawlik TM, Boige V, Rose M, Weber J-C, Hoff PM, et al. Catalytic subunit of human telomerase reverse transcriptase is an independent predictor of survival in patients undergoing curative resection of hepatic colorectal metastases: a multicenter analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 May 1;23(13):3086–93.
370. Smith DL, Soria J-C, Morat L, Yang Q, Sabatier L, Liu DD, et al. Human telomerase reverse transcriptase (hTERT) and Ki-67 are better predictors of survival than established clinical indicators in patients undergoing curative hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2004 Jan;11(1):45–51.
371. Doci R, Gennari L, Bignami P, Montalto F, Morabito A, Bozzetti F. One hundred patients with hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection: analysis of prognostic determinants. *Br J Surg*. 1991 Jul;78(7):797–801.
372. Tan MCB, Butte JM, Gonen M, Kemeny N, Fong Y, Allen PJ, et al. Prognostic significance of early recurrence: a conditional survival analysis in patients with resected colorectal liver metastasis. *HPB*. 2013 Oct;15(10):803–13.
373. Park JW, Chang HJ, Kim BC, Yeo HY, Kim DY. Clinical validity of tissue carcinoembryonic antigen expression as ancillary to serum carcinoembryonic antigen concentration in patients curatively resected for colorectal cancer. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2013 Sep;15(9):e503–11.

374. John SKP, Robinson SM, Rehman S, Harrison B, Vallance A, French JJ, et al. Prognostic factors and survival after resection of colorectal liver metastasis in the era of preoperative chemotherapy: an 11-year single-centre study. *Dig Surg*. 2013;30(4-6):293–301.
375. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol*. 1999 Apr;9(2):67–81.
376. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, Ye L, Lin Q, Ren L, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One*. 2014;9(1):e86543.
377. Nash GM, Gimbel M, Shia J, Nathanson DR, Ndubuisi MI, Zeng Z-S, et al. KRAS mutation correlates with accelerated metastatic progression in patients with colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010 Feb;17(2):572–8.
378. Teng H-W, Huang Y-C, Lin J-K, Chen W-S, Lin T-C, Jiang J-K, et al. BRAF mutation is a prognostic biomarker for colorectal liver metastasectomy. *J Surg Oncol*. 2012 Aug 1;106(2):123–9.
379. Gonen M, Hummer A, Zervoudakis A, Sullivan D, Fong Y, Banerjee D, et al. Thymidylate synthase expression in hepatic tumors is a predictor of survival and progression in patients with resectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Feb 1;21(3):406–12.
380. Nitti D, Belluco C, Montesco MC, Bertorelle R, Da Pian PP, Fassina A, et al. Nuclear p53 protein expression in resected hepatic metastases from colorectal cancer: an independent prognostic factor of survival. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1998 May;34(6):851–5.
381. Mehta KR, Nakao K, Zuraek MB, Ruan DT, Bergsland EK, Venook AP, et al. Fractional genomic alteration detected by array-based comparative genomic hybridization independently predicts survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2005 Mar 1;11(5):1791–7.
382. Hashimoto T, Itabashi M, Ogawa S, Hirosawa T, Bamba Y, Kaji S, et al. Importance of the Postoperative Carcinoembryonic Antigen Level during Follow-Up after Curative Resection in Patients with Liver Metastatic Colorectal Carcinoma. *Hepatogastroenterology*. 2014 Jun;61(132):989–93.
383. Maithel SK, Gönen M, Ito H, Dematteo RP, Allen PJ, Fong Y, et al. Improving the clinical risk score: an analysis of molecular biomarkers in the era of modern chemotherapy for resectable hepatic colorectal cancer metastases. *Surgery*. 2012 Feb;151(2):162–70.
384. Gazzaniga P, Gradilone A, Petracca A, Nicolazzo C, Raimondi C, Iacovelli R, et al. Molecular markers in circulating tumour cells from metastatic colorectal cancer patients. *J Cell Mol Med*. 2010 Aug;14(8):2073–7.
385. Todaro M, Francipane MG, Medema JP, Stassi G. Colon cancer stem cells: promise of targeted therapy. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2151–62.
386. Zeki SS, Graham TA, Wright NA. Stem cells and their implications for colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011 Feb;8(2):90–100.
387. Saigusa S, Tanaka K, Toiyama Y, Yokoe T, Okugawa Y, Kawamoto A, et al. Immunohistochemical features of CD133 expression: association with resistance to chemoradiotherapy in rectal cancer. *Oncol Rep*. 2010 Aug;24(2):345–50.
388. Narita M, Oussoultzoglou E, Chenard M-P, Fuchshuber P, Rosso E, Pessaux P, et al. Impact of biomarkers expression before and after portal vein embolization on recurrence after two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2012 Mar;16(3):554–61.

389. Rosty C, Chazal M, Etienne MC, Letoublon C, Bourgeon A, Delpero JR, et al. Determination of microsatellite instability, p53 and K-RAS mutations in hepatic metastases from patients with colorectal cancer: relationship with response to 5-fluorouracil and survival. *Int J Cancer J Int Cancer*. 2001 May 20;95(3):162–7.
390. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. Profiling markers of prognosis in colorectal cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2006 Feb 15;12(4):1184–91.
391. Etienne M-C, Chazal M, Laurent-Puig P, Magné N, Rosty C, Formento J-L, et al. Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil-based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jun 15;20(12):2832–43.
392. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, et al. Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2001 Feb;27(1):80–7.
393. Li P, Fang YJ, Li F, Ou QJ, Chen G, Ma G. ERCC1, defective mismatch repair status as predictive biomarkers of survival for stage III colon cancer patients receiving oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy. *Br J Cancer*. 2013 Apr 2;108(6):1238–44.
394. Wong R, Cunningham D. Using predictive biomarkers to select patients with advanced colorectal cancer for treatment with epidermal growth factor receptor antibodies. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 10;26(35):5668–70.
395. Chapman WC, Hoff PM, Strasberg SM. Selection of patients for resection of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement by Charnsangavej et al. *Ann Surg Oncol*. 2006 Oct;13(10):1269–70.
396. Roxburgh CSD, McMillan DC. Role of systemic inflammatory response in predicting survival in patients with primary operable cancer. *Future Oncol Lond Engl*. 2010 Jan;6(1):149–63.
397. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jan 1;22(1):23–30.
398. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1996 Oct;224(4):509–20; discussion 520–2.
399. Köhne C-H, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Aug 1;23(22):4856–65.
400. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, Focan C, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Jan;18(1):136–47.
401. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Jan 15;22(2):229–37.
402. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll H-J. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004 Apr 1;22(7):1209–14.
403. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 May 1;25(13):1670–6.

404. Arkenau H-T, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard J-Y, Hochster H, et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Dec 20;26(36):5910–7.

405. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab H-R, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):38–47.

406. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Taberero 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Nov 1;28(31):4697–705.

407. 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 Jul;16(7):1809–19.

408. Nigri G, Petrucciani N, Ferla F, La Torre M, Aurello P, Ramacciato G. Neoadjuvant chemotherapy for resectable colorectal liver metastases: what is the evidence? Results of a systematic review of comparative studies. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel*. 2015 Apr;13(2):83–90.

409. Spolverato G, Ejaz A, Azad N, Pawlik TM. Surgery for colorectal liver metastases: The evolution of determining prognosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2013 Dec 15;5(12):207–21.

410. Chan K-M, Chiang J-M, Lee C-F, Yu M-C, Lee W-C, Chen J-S, et al. Outcomes of resection for colorectal cancer hepatic metastases stratified by evolving eras of treatment. *World J Surg Oncol*. 2011;9:174.

411. Smith MD, McCall JL. Systematic review of tumour number and outcome after radical treatment of colorectal liver metastases. *Br J Surg*. 2009 Oct;96(10):1101–13.

412. Weber JC, Nakano H, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Inoue K, Shimura H, et al. Is a proliferation index of cancer cells a reliable prognostic factor after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases? *Am J Surg*. 2001 Jul;182(1):81–8.

413. Mann CD, Metcalfe MS, Leopardi LN, Maddern GJ. The clinical risk score: emerging as a reliable preoperative prognostic index in hepatectomy for colorectal metastases. *Arch Surg Chic Ill 1960*. 2004 Nov;139(11):1168–72.

414. Hamady ZZR, Malik HZ, Finch R, Adair R, Al-Mukhtar A, Prasad KR, et al. Hepatic resection for colorectal metastasis: impact of tumour size. *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1493–9.

415. Gruenberger B, Scheithauer W, Punzengruber R, Zielinski C, Tamandl D, Gruenberger T. Importance of response to neoadjuvant chemotherapy in potentially curable colorectal cancer liver metastases. *BMC Cancer*. 2008;8:120.

416. Lordan JT, Karanjia 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 EJSO*. 2009 Mar;35(3):302–6.

417. Silvestrini R, Costa A, Gennari L, Doci R, Bombardieri E, Bombelli L. Cell kinetics of hepatic metastases as a prognostic marker in patients with advanced colorectal carcinoma. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg*. 1990 Apr;2(2):135–43; discussion 143–4.

418. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E, Jaeck D. Simultaneous resection of colorectal primary

tumour and synchronous liver metastases. *Br J Surg*. 2003 Aug;90(8):956–62.

419. Chua HK, Sondenaa K, Tsiotos GG, Larson DR, Wolff BG, Nagorney DM. Concurrent vs. staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous hepatic metastases. *Dis Colon Rectum*. 2004 Aug;47(8):1310–6.

420. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H, Vibert E, et al. Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronous colorectal metastases. *Br J Surg*. 2010 Aug;97(8):1279–89.

421. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis. *J Am Coll Surg*. 2003 Aug;197(2):233–41; discussion 241–2.

422. Kaibori M, Iwamoto S, Ishizaki M, Matsui K, Saito T, Yoshioka K, et al. Timing of resection for synchronous liver metastases from colorectal cancer. *Dig Dis Sci*. 2010 Nov;55(11):3262–70.

423. Luo Y, Wang L, Chen C, Chen D, Huang M, Huang Y, et al. Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010 Dec;14(12):1974–80.

424. Tanaka K, Kumamoto T, Matsuyama R, Takeda K, Nagano Y, Endo I. Influence of chemotherapy on liver regeneration induced by portal vein embolization or first hepatectomy of a staged procedure for colorectal liver metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2010 Feb;14(2):359–68.

425. Chun YS, Vauthey J-N, Ribero D, Donadon M, Mullen JT, Eng C, et al. Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2007 Nov;11(11):1498–504; discussion 1504–5.

426. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P, Ribeiro V, Choti MA, et al. Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases. *HPB*. 2010 May;12(4):262–9.

427. Homayounfar K, Liersch T, Niessner M, Meller J, Lorf T, Becker H, et al. Multimodal treatment options for bilobar colorectal liver metastases. *Langenbecks Arch Surg Dtsch Ges Für Chir*. 2010 Aug;395(6):633–41.

428. Kooby DA, Stockman J, Ben-Porat L, Gonen M, Jarnagin WR, Dematteo RP, et al. Influence of transfusions on perioperative and long-term outcome in patients following hepatic resection for colorectal metastases. *Ann Surg*. 2003 Jun;237(6):860–9; discussion 869–70.

429. Nakano H, Oussoultzoglou E, Rosso E, Casnedi S, Chenard-Neu M-P, Dufour P, et al. Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. *Ann Surg*. 2008 Jan;247(1):118–24.

430. Reddy MS, Farid S, Prasad R. Peri-operative morbidity affects the long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2009 Jan;13(1):179; author reply 180.

431. Schiesser M, Chen JWC, Maddern GJ, Padbury RTA. Perioperative morbidity affects long-term survival in patients following liver resection for colorectal metastases. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2008 Jun;12(6):1054–60.

432. Tanaka K, Kumamoto T, Nojiri K, Matsuyama R, Takeda K, Endo I. Impact of Postoperative Morbidity on Long-Term Survival After Resection for Colorectal Liver Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2010 Sep 28;

433. Haruki K, Shiba H, Fujiwara Y, Furukawa K, Wakiyama S, Ogawa M, et al. Negative impact of surgical site infection on long-term outcomes after hepatic resection for colorectal liver metastases. *Anticancer Res.* 2013 Apr;33(4):1697–703.
434. Kokudo N, Tada K, Seki M, Ohta H, Azekura K, Ueno M, et al. Anatomical major resection versus nonanatomical limited resection for liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Surg.* 2001 Feb;181(2):153–9.
435. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JWC, Maddern GJ, Wilson TG, Padbury RTA. Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases. *HPB.* 2009 Sep;11(6):499–504.
436. 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. *Surg Oncol.* 2008 Jul;17(1):3–13.
437. Muratore A, Ribero D, Zimmiti G, Mellano A, Langella S, Capussotti L. Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases. *Ann Surg Oncol.* 2010 May;17(5):1324–9.
438. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, et al. Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: a single-center experience. *Surgery.* 2008 Mar;143(3):384–93.
439. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. *Ann Surg.* 2007 Aug;246(2):295–300.
440. Wray CJ, Lowy AM, Matthews JB, James LE, Mammen JM, Choe KA, et al. Intraoperative margin re-resection for colorectal liver metastases. *J Surg Educ.* 2007 Jun;64(3):150–7.
441. Kokudo N, Miki Y, Sugai S, Yanagisawa A, Kato Y, Sakamoto Y, et al. Genetic and histological assessment of surgical margins in resected liver metastases from colorectal carcinoma: minimum surgical margins for successful resection. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 2002 Jul;137(7):833–40.
442. Konopke R, Kersting S, Makowiec F, Gassmann P, Kuhlisch E, Senninger N, et al. Resection of colorectal liver metastases: is a resection margin of 3 mm enough? : a multicenter analysis of the GAST Study Group. *World J Surg.* 2008 Sep;32(9):2047–56.
443. Bodingbauer M, Tamandl D, Schmid K, Plank C, Schima W, Gruenberger T. Size of surgical margin does not influence recurrence rates after curative liver resection for colorectal cancer liver metastases. *Br J Surg.* 2007 Sep;94(9):1133–8.
444. Tanaka K, Nojiri K, Kumamoto T, Takeda K, Endo I. R1 resection for aggressive or advanced colorectal liver metastases is justified in combination with effective prehepatectomy chemotherapy. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2011 Apr;37(4):336–43.
445. Ayez N, Lalmahomed ZS, Eggermont AMM, Ijzermans JNM, de Jonge J, van Montfort K, et al. Outcome of microscopic incomplete resection (R1) of colorectal liver metastases in the era of neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2012 May;19(5):1618–27.
446. Viganò L, Ferrero A, Tesoriere R Lo, Capussotti L. 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 Sep;15(9):2458–64.
447. Pulitanò C, Castillo F, Aldrighetti L, Bodingbauer M, Parks RW, Ferla G, et al. What defines “cure” after liver resection for colorectal metastases? Results after 10 years of follow-up. *HPB.* 2010 May;12(4):244–9.
448. Mise Y, Imamura H, Hashimoto T, Seyama Y, Aoki T, Hasegawa K, et al. Cohort study of the

survival benefit of resection for recurrent hepatic and/or pulmonary metastases after primary hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2010 May;251(5):902–9.

449. Wicherts DA, de Haas RJ, Salloum C, Andreani P, Pascal G, Sotirov D, et al. Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases. *Br J Surg.* 2013 May;100(6):808–18.

450. Bismuth H, Adam R, Navarro F, Castaing D, Engerran L, Abascal A. Re-resection for colorectal liver metastasis. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996 Apr;5(2):353–64.

451. Adam R, Pascal G, Azoulay D, Tanaka K, Castaing D, Bismuth H. Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy. *Ann Surg.* 2003 Dec;238(6):871–83; discussion 883–4.

452. Mise Y, Aloia TA, Brudvik KW, Schwarz L, Vauthey J-N, Conrad C. Parenchymal-sparing Hepatectomy in Colorectal Liver Metastasis: Improves Salvageability and Survival. *Ann Surg.* 2015 Mar 13;