

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
MÁSTER UNIVERSITARIO
“INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA”



TRABAJO FIN DE MASTER

***“ESTUDIO DEL GRADO DE RESPUESTA PATOLOGICA
DE LAS METASTASIS HEPATICAS DE ORIGEN COLORRECTAL
EN LOS PACIENTES INTERVENIDOS DE METÁSTASIS HEPÁTICAS
DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL
PREVIAMENTE TRATADOS CON NEOADYUVANCIA”***

MARÍA BELTRÁN MARTOS

Zaragoza, 2013

ÍNDICE

ÍNDICE	1
CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN	3
CAPÍTULO II.- OBJETIVOS	19
CAPÍTULO III.- MATERIAL Y MÉTODOS	21
CAPÍTULO IV.- RESULTADOS	35
CAPÍTULO V.- DISCUSIÓN	41
CAPÍTULO VI.- CONCLUSIONES	54
CAPÍTULO VII.- BIBLIOGRAFÍA	56

I. INTRODUCCIÓN

Las metástasis hepáticas (MH) son tumores secundarios del hígado cuyo tumor primario se sitúa, por orden de frecuencia en colon, páncreas, mama, ovario, recto y estómago¹. En términos absolutos, las MH son los tumores malignos más frecuentes del hígado¹.

El compromiso metastásico más frecuente del cáncer colorrectal (CCR), después de la invasión ganglionar, es el del hígado y el 50% de las metástasis del CCR se encuentran exclusivamente en el hígado^{2,3}. El CCR es el cáncer más frecuente del aparato digestivo en nuestro medio (considerando ambos sexos)^{1,4}, y entre el 50-70% de los pacientes presentan o presentarán MHCCR en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución (generalmente antes de los 3 primeros años), por lo que las MHCCR deben considerarse un problema epidemiológico y sociosanitario importante, del mismo modo que constituyen un factor pronóstico determinante para todos los pacientes con CCR (dos tercios de estos pacientes fallecen como consecuencia de las MHCCR)^{5,6,7,8}.

Las células metastásicas del CCR pueden llegar al hígado, primer filtro que capta las células tumorales que llegan a través de la porta, a través cuatro vías: portal, linfática, arterial y por contigüidad⁹. En este sentido, el comportamiento biológico y clínico de las MHCCR es menos agresivo que el de las MH procedentes de otros tumores sólidos, como el de mama o el del pulmón, en los que el hígado es un asiento más en su diseminación por todo el organismo⁹.

En torno a un 10-30% de los casos de CCR, las MH están presentes en el momento del diagnóstico (MHCCR sincrónicas) y alrededor del 40-50% de los pacientes presentarán afectación hepática durante el seguimiento, tras la resección del CCR (MHCCR metacrónicas)^{5, 6, 10,11, 12, 13}.

Aunque la cirugía es el gold standard y el único tratamiento que aumenta la supervivencia a largo plazo de los pacientes con MHCCR, sólo un pequeño porcentaje de pacientes (10-30%)^{3, 5, 11, 12, 14, 15, 16}, son candidatos a la cirugía en el momento del diagnóstico. Las razones son, en primer lugar, la imposibilidad técnica para realizar una cirugía radical con márgenes adecuados de resección (proximidad de las MH a estructuras biliares o vasculares, multinodularidad, etc); en segundo lugar, la limitación funcional hepática debido a un volumen hepático residual estimado tras la cirugía incapaz de llevar a cabo las funciones vitales propias del hígado y, en tercer lugar, por motivos oncológicos, como por ejemplo la presencia de enfermedad extrahepática irresecable^{3,17}.

Las indicaciones “clásicas” de resección incluyen MH descubiertas metacrónicamente, únicas ó <4 nódulos pero unilobulares, con un tamaño <5 cm. y ausencia de enfermedad extrahepática. Actualmente, algunos grupos con gran experiencia han ampliado las indicaciones quirúrgicas (indicaciones “ampliadas o expandidas”), a otras situaciones clínicas en las cuales hasta hace poco tiempo se descartaba la opción quirúrgica (como tumores múltiples, bilobares, de gran tamaño, presencia de enfermedad extrahepática resecable, ganglios linfáticos afectados en el hilio hepático, imposibilidad de obtener margen de seguridad >1 cm., recidiva hepática, locorregional y pulmonar, etc.), demostrando que, incluso en pacientes con varios factores de mal pronóstico, es posible alcanzar cifras de supervivencia de más de 5 años^{13, 14, 18, 19, 20}.

En la actualidad, se admite que la única premisa para la resección de las MHCCR es que sea posible extirpar toda la enfermedad neoplásica con un margen libre de seguridad adecuado y dejando suficiente parénquima hepático remanente^{10, 12, 13, 14, 18, 19, 21}. Los límites de la resecabilidad ya no vienen definidos por la cantidad de parénquima hepático resecado, actualmente se basa en el remanente hepático que queda tras la resección y su capacidad funcional^{11, 13}.

Actualmente, en pacientes seleccionados con MHCCR resecables, es posible obtener una tasa de supervivencias a los 5 años que oscila, según las series, entre un 20 y un 58%^{2, 5, 14, 18, 22-25, 31, 33, 34, 96, 101, 102, 110, 118-149} (elevando esta cifra hasta el 70% para MHCCR únicas en algunas series)²³⁻²⁶.

El objetivo de mejorar los índices de supervivencia y conseguir índices de operabilidad y resecabilidad más altos, se basa en un tratamiento multidisciplinario^{10-14, 18, 19, 27, 28}: cirugía oncológica del tumor primario, seguimiento sistemático, estudio de extensión preoperatorio e intraoperatorio sensible y específico, política agresiva de resección con procedimientos para el rescate quirúrgico (QT neoadyuvante, métodos de destrucción local, métodos de hipertrofia hepática, etc.), realización de hepatectomías y administración de QT adyuvante. Esto sólo es posible si los pacientes con esta patología se remiten a centros con la experiencia e infraestructura necesaria. Sólo así los resultados pueden cumplir y mejorar los estándares establecidos^{10, 14, 15, 19, 29}.

Los criterios “clásicos” de irresecabilidad de las MHCCR descritos por Ekberg et al³⁰ en 1986, deben ser poco a poco abandonados y sólo un equipo especialmente cualificado descartará la resecabilidad de las metástasis, decisión que no depende como ya se expondrá posteriormente, ni del número, ni del tamaño, ni de la localización bilateral de las lesiones. Son numerosas las publicaciones que resaltan la idea de que la toma de decisiones multidisciplinarias y una específica dedicación a la cirugía hepática, tal como sucede en nuestro hospital, proporcionan

una baja morbilidad postoperatoria e incrementan la supervivencia de los pacientes sometidos a una resección de MHCCR^{10-14, 19, 21, 27, 28}. En este sentido, en nuestro hospital, todos los casos se exponen individualmente en el Comité de Tumores que semanalmente realiza una sesión multidisciplinar con la participación de radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, anestelistas, oncólogos y cirujanos hepáticos.

Dado que la resección hepática es la única opción con intención potencialmente curativa, el objetivo primordial del tratamiento es rescatar y convertir en resecables las lesiones de los pacientes que inicialmente son irresecables^{10, 15, 16, 17, 26, 27, 29, 31}. El empleo de QT neoadyuvante, para disminuir el tamaño de las lesiones (downsizing-downstaging quimiotherapy) cuando éste es el motivo de considerar una lesión como irresecable, la realización de técnicas de oclusión portal o bipartición hepática (para conseguir la hipertrofia del hígado remanente en casos en que la resección hepática necesaria implique un futuro remanente hepático insuficiente con el consiguiente riesgo de desarrollar una insuficiencia hepática postoperatoria letal), la aplicación de métodos de destrucción local (en situaciones donde el margen quirúrgico es insuficiente o para destruir MH contralaterales), la resección hepática en dos tiempos (two stage hepatectomy) tras un intervalo de que permita la regeneración hepática y otras estrategias terapéuticas que ya serán expuestas posteriormente, pueden rescatar para resección hasta un 15-30% de los casos considerados inicialmente como irresecables^{3, 6, 7, 10, 14-18, 27, 29, 31, 32}. Por tanto, hoy en día, se puede afirmar que de los pacientes con CCR y presencia de metástasis exclusivamente hepáticas, aproximadamente una tercera parte, pasan a ser técnicamente resecables gracias a las técnicas previamente comentadas^{19, 21}.

Junto a estas cifras, moderadamente optimistas, por tratarse de una enfermedad oncológica avanzada en estadio IV, hay otras a tener en cuenta:

- La resección de las MHCCR en el momento de su diagnóstico es sólo posible en un 10-30% de los casos^{11, 12, 15, 19}.

- El 70-90% de los pacientes que no son candidatos a la cirugía tienen mal pronóstico a pesar de recibir tratamiento con QT neoadyuvante, sufriendo, muchos de ellos, progresión de su enfermedad^{14, 17}. Este alto porcentaje de pacientes con lesiones irresecables y supervivencia inferior a 2 años (supervivencia media 20 meses)¹⁸ ha implicado a diferentes grupos de trabajo (entre los que nos encontramos) en el desarrollo de la cirugía de rescate tras la administración de QT neoadyuvante (downsizing-downstaging quimiotherapy), con índices de respuesta próximos

al 70% tras la introducción de los agentes biológicos (Cetuximab-Erbitux[®], Panitumumab-Vectibix[®], Bevacizumab-Avastin[®], etc.)^{6, 12, 15, 17}.

- A pesar de los esfuerzos dirigidos hacia una mejor selección preoperatoria de los pacientes con MHCCR, hacia innovaciones tecnológicas en el instrumental quirúrgico empleado, hacia la constitución de unidades quirúrgicas especialmente formadas para la realización de este tipo de cirugía y a la aparición de nuevas líneas de quimioterapia adyuvante administrada de forma regional (mediante bombas de infusión en la arteria hepática o bien de forma sistémica) la supervivencia media a los 5 años no ha registrado grandes variaciones y se ha estancado en torno al 20-60%^{22, 31, 33}.

- Finalmente, el 50-75% de los pacientes con MHCCR resecaadas fallecerá a causa de una recidiva de la enfermedad que, en la mitad de los casos, tendrá lugar en el propio hígado remanente. El alto índice de recidiva después de la hepatectomía es, sin duda, debido a que las metástasis hepáticas de CCR son la expresión de una enfermedad sistémica, por lo que la resección por sí sola puede ser un tratamiento insuficiente^{2, 3, 12, 16, 17, 18, 19, 31, 34}.

En nuestro centro de trabajo, se aplica, desde hace más de 8 años, una política agresiva en cuanto a la indicación quirúrgica en el tratamiento de las MHCCR y en el seguimiento intencionado de las recidivas. Dada la baja morbilidad de este tipo de resección en los centros con experiencia, actualmente se indica la resección hepática incluso en los casos con factores predictivos de mala evolución^{19, 21}. Por ello, aunque las bases del tratamiento de las MHCCR están bien establecidas, es preciso revisar sus puntos débiles para superarlos y aumentar en la medida de lo posible el rendimiento de los tratamientos aplicados. La recogida prospectiva y sistemática de los datos y variables que se ha llevado a cabo a lo largo de estos años convierte a nuestra serie de pacientes, en un buen instrumento para analizar en ella las cuestiones antes planteadas.

La respuesta a la QT en términos de reducción, estabilización o progresión tumoral, está emergiendo como uno de los factores pronósticos más importantes³⁵. Un paciente con MHCCR y una biología tumoral agresiva que no puede controlarse a través de la QT (incluso con los citotóxicos actuales), se impone como una contraindicación formal para indicar una intervención quirúrgica³⁶. Sin embargo, muchos estudios indican que una respuesta positiva a esa QT se correlaciona con una mayor supervivencia global a largo plazo y reduce ostensiblemente el riesgo de recidiva tumoral. Como se ha expuesto con anterioridad, los pacientes con mal pronóstico

serían tributarios de tratamiento con QT neoadyuvante, sobre todo si, además, tal y como consideran Adam et al³⁷, la enfermedad está en progresión. No obstante, no son pocos los autores^{38, 39} que indican que dicha progresión tiene lugar en menos del 10% de los pacientes con tratamiento neoadyuvante y que no necesariamente impide una larga supervivencia.

La **respuesta radiológica** del tumor a la QT se ha evaluado tradicionalmente en base a la reducción del volumen tumoral^{37, 39}. Estos criterios radiológicos basados únicamente en el tamaño, como los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)^{40, 41}, se cuestionan actualmente por diferentes grupos^{38, 42-44} que los consideran inadecuados para la evaluación de la respuesta a determinados protocolos de QT. Estos autores se basan en diferentes estudios fase 3, que al añadir Bevacizumab-Avastin® a FOLFOX o XELOX aumenta la supervivencia libre de enfermedad pero que no se muestran cambios en la respuesta radiológica basada en criterios RECIST. Por tanto, para la evaluación de la QT basada en Bevacizumab en el tratamiento de las MHCCR, se debe optar por otro tipo de parámetros morfológicos y radiológicos de la TC, como los tres siguientes definidos por Chun et al⁴⁵ en 2009: observar si las lesiones se atenúan (overall attenuation-decreased), si la superficie de las lesiones hace que tomen una forma más homogénea (tumor liver interface-sharp) y si las lesiones presentan un borde o un anillo con realce periférico más claro (peripheral rim of enhanced-cleared). A diferencia de los criterios RECIST, la evaluación de la respuesta basada en estas tres características ha demostrado una fuerte correlación tanto con el porcentaje de tumor residual como con las cifras de supervivencia, por lo que los criterios RECIST no se deben utilizar como factor pronóstico, independientemente de la resecabilidad de la enfermedad, cuando se ha administrado Bevacizumab-Avastin®.

En este sentido y como comentamos con más detalle posteriormente, nuestro grupo ha evaluado la respuesta radiológica a la QT de acuerdo a los criterios RECIST utilizados por Therasse et al^{40, 41} y Eisenhauer et al⁴⁶ y desde 2012 los criterios definidos por Chun et al⁴⁵ que comparan la respuesta morfológica con la patológica. Dicha respuesta se determinó a través de TC o/y RM o/y PET-TC, en comité multidisciplinar semanal cada 3-6 ciclos de tratamiento quimioterápico.

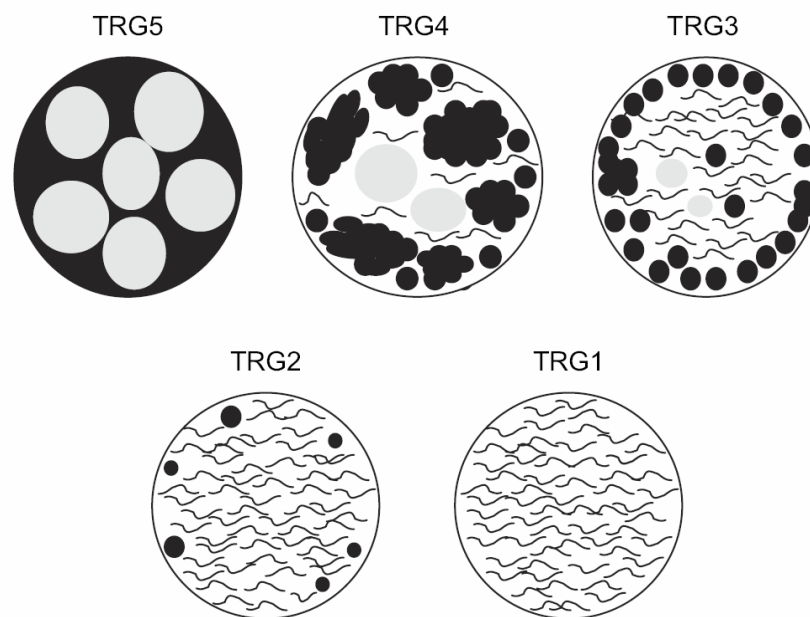
Existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante sobreestiman o infraestiman la respuesta a la QT^{47, 48} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. En este sentido, la **respuesta histopatológica** a la QT^{38, 49} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes, tal y como se ha observado en otro tipos de tumores como el de mama⁴⁸, osteosarcoma⁴⁹, esófago⁵⁰, gástrico⁵¹ y rectal^{52, 53}.

En el estudio europeo de 2007, el grupo suizo de Rubbia-Brandt et al⁴⁹ en su estudio sobre 181 pacientes (112 de ellos con neoadyuvancia), valoró la respuesta histológica en base al porcentaje de fibrosis, de células viables residuales tumorales y de necrosis tumoral. De los 112 pacientes sometidos a tratamiento neoadyuvante, 106 (94.6%) completaron el seguimiento. En la metodología de este estudio se clasificaron los grados de regresión tumoral (TRG-Tumor Regression Grading) en 5 grupos. Los TRG se definieron inicialmente por Mandard et al⁵⁰ para el cáncer de esófago y posteriormente fue el grupo de Rubbia-Brandt⁴⁹ quien los adaptó a las MHCCR. El porcentaje de áreas con necrosis fue significativamente menor en pacientes tratados con neoadyuvancia y el porcentaje de fibrosis fue mayor al de los pacientes tratados directamente con cirugía. Para el grupo de Ginebra, la respuesta a la QT correspondió a una involución fibrótica de la MH caracterizada por una disminución o desaparición completa de las glándulas tumorales, reducción de la necrosis y aumento o aparición de fibrosis.

Este estudio correlacionó también la respuesta histológica a la QT basada en Oxaliplatino o L-OHP (Eloxatin®-Coaprovel®-Foxantalcon®) con la supervivencia, al observarse una marcada reducción en la viabilidad de las células tumorales (aumento de la fibrosis sin incremento de necrosis) mayor que con ciclos más “clásicos” basados en 5-FU o Capecitabina (Xeloda®) e Irinotecan o Camptotecina-11 (CPT-11®-Debiri®-Camptosar®). El protocolo quimioterápico empleado fue: 30 pacientes (5FU), 23 pacientes (5FU+Irinotecan), 38 pacientes (Oxaliplatino+5FU) y 21 pacientes (Oxaliplatino+Irinotecan+5FU). Se observó algún grado de regresión histológica en el 56% de los pacientes tratados con QT con respecto al 0% de los que no recibieron tratamiento quimioterápico. Con Oxaliplatino, más del 80% de los pacientes tuvieron algún grado de regresión. En los pacientes tratados con Irinotecan más 5-FU, se observó una disminución significativa de la necrosis intratumoral. La supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes que obtuvieron una respuesta completa o parcial, fue significativamente superior a la de los pacientes sin respuesta a la neoadyuvancia. Del mismo

modo, la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes con respuesta completa (41%) o respuesta parcial (38%) que en los pacientes que mostraron ausencia de respuesta a la QT (9%). El análisis multivariante mostró el grado de regresión tumoral-TRG y el tamaño de las MH como factores pronósticos independientes de supervivencia y de recurrencia.

FIGURA 1.- Grados de regresión tumoral (TRG-Tumor Regression Grading) definidos por Rubbia-Brandt et al⁴⁹.*



TRG1 (ausencia de células tumorales, todo ello remplazado por gran cantidad de fibrosis), **TRG2** (escasa presencia células tumorales viables dispersas sobre abundante fibrosis), **TRG3** (mayor cantidad de células tumorales viables sobre fibrosis predominante), **TRG4** (abundante cantidad de células tumorales viables predominando sobre escasa fibrosis) y **TRG5** (no signos de regresión tumoral con presencia exclusivamente de células tumorales viables en ausencia de fibrosis).

Area negra: células tumorales; **área gris:** necrosis; **fibrillas:** fibrosis.

*Fuente: Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *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. 2007; 18: 300.

El objetivo del estudio realizado por el grupo de Blazer et al⁵⁴ en 2008, fue determinar si la respuesta patológica a la QT predecía la supervivencia en aquellos pacientes con MHCCR con QT neoadyuvante y posterior cirugía hepática. El grupo americano analizó la respuesta histológica en 305 pacientes sometidos a QT neoadyuvante basada en ciclos con Oxaliplatino, Irinotecán y Bevacizumab (un anticuerpo monoclonal antiVGFR). Asimismo plantearon identificar marcadores clínicos que pudiesen predecir la respuesta histológica a la neoadyuvancia. Se administró QT adyuvante en 197 pacientes (64.6%). 141 pacientes (46%) recibieron 5-FU+Irinotecán sin Bevacizumab. 5-FU+Irinotecán y Bevacizumab en 28 pacientes (9%); Fluoropirimidina+Oxaliplatino sin Bevacizumab en 50 pacientes (16%), y Fluoropirimidina+Oxaliplatino con Bevacizumab en 86 pacientes (28%). La mediana de ciclos administrados fue de cinco. La mediana de tiempo transcurrido entre la administración de la QT preoperatoria y el acto quirúrgico fue de 7 semanas. La mediana de QT adyuvante fue de 12 semanas. Para el análisis de la respuesta patológica, la muestra se dividió en tres estratos: Respuesta completa (ausencia de células tumorales residuales), respuesta mayor (1-49% células tumorales residuales) y respuesta menor (>50% de células tumorales residuales), los pacientes que no respondieron (100% células tumorales residuales) se incluyeron en este último estrato. Esta respuesta se evaluó finalmente en las muestras de 271 pacientes (89%). 25 pacientes (9%) tuvieron una respuesta completa, 97 pacientes (36%) tuvieron una respuesta mayor, y 149 pacientes (55%) tuvieron una respuesta menor. Hubo muy pocos nódulos tumorales sin respuesta y, de hecho, sólo 6 de los 149 pacientes (4%), mostraron una respuesta $\leq 10\%$. Por lo tanto, todos los pacientes con respuesta entre 0% y 50% se incluyeron en el grupo de respuesta menor. Las cifras de supervivencia para cada uno de los tres estratos planteados en el estudio a 1, 3 y 5 años fueron: para respuesta completa de 100%, 100% y 75%, respectivamente; para respuesta mayor 95%, 69% y 56%, respectivamente; y para respuesta menor 91%, 58% y 33% respectivamente. Las diferencias entre una respuesta completa y una mayor, entre una respuesta mayor y menor, y entre una resección R1 y R0, fueron estadísticamente significativas.

Realizando un análisis multivariante, comprobaron que los factores pronósticos clínicos más importantes en la previsión de respuesta histológica fueron el valor de CEA preoperatorio ≤ 5 ng/ml, el tamaño de las MH ≤ 3 cm. y la QT neoadyuvante basada en fluoropirimidinas (5-FU) más Oxaliplatino y Bevacizumab. La respuesta histológica a la QT neoadyuvante influyó en la supervivencia tras la cirugía en los pacientes con MHCCR, por lo que la consideran como un nuevo factor pronóstico.

El estudio de Chan et al⁵⁵ de 2010 en el hospital Maisonneuve-Rosemont de Montreal (Quebec, Canadá), evaluó de forma prospectiva en 55 pacientes, el grado de respuesta patológica (PRG-Pahological Response Grade) en las MHCCR tratadas con QT preoperatoria. Este grupo canadiense, administraba una primera línea de QT neoadyuvante con 6 ciclos de FOLFIRI (5FU+ Leucovorin+Irinotecán) siendo reevaluados a los 3 meses mediante TC trifásico. Si debido a las reacciones adversas o a la progresión de la enfermedad no completaron el tratamiento, se administró como segunda línea FOLFOX-6 (basada en el Oxaliplatino). Un 60% de los pacientes recibieron Irinotecán en su esquema quimioterápico y un 20% de ellos, posteriormente Oxaliplatino. La media de ciclos fue de 8. La respuesta se evaluó de acuerdo con los criterios RECIST^{40, 41, 46}. Todas las muestras histopatológicas fueron examinadas por dos patólogos. En todas ellas se analizó: fibrosis, mucina, necrosis y las células tumorales viables. Tras la resección hepática, si ésta fue completa, todos los pacientes recibieron 6 ciclos más de la misma QT preoperatoria, hasta completar un total de 12 ciclos.

La ausencia de células tumorales viables se clasificó como PGR3, un porcentaje de células tumorales viables <10% como PGR2 y un porcentaje de células tumorales viables >10% como PGR1. La presencia de esteatosis y esteatohepatitis se clasificó de acuerdo a la escala de Kleiner et al⁵⁶. En el 12% de los casos (6 pacientes) se observó una respuesta patológica completa (PGR3). En el 22% (11 pacientes) se observó una viabilidad de células tumorales <10% (PGR2). En el resto de pacientes, 66% (38 pacientes), existía viabilidad de células tumorales >10% de células tumorales viables (PGR1). Según criterios RECIST^{40, 41, 46} un 48% de los pacientes alcanzó una respuesta completa/parcial. Se objetivó una buena respuesta patológica (PGR2-3) a la QT neoadyuvante en 17 pacientes (34%) y se asoció significativamente con una mayor supervivencia global. Del mismo modo, en el análisis multivariante, se identificó una buena respuesta patológica (PGR2-3) como un factor pronóstico independiente predictivo de mayor supervivencia.

En el estudio de Chan et al⁵⁵ la estratificación en grupos de PGR, viene definida como único criterio por el porcentaje de células viables, muy similar al TGR en cuanto a respuesta completa del estudio de Rubbia-Brandt⁴⁹, lo que ocurre es que en el estudio de Chan et al⁵⁵ no se encontró correlación con mucina, fibrina o necrosis debido posiblemente, a que el tamaño muestral de la cohorte analizada fue pequeño. En cuanto al estudio de Blazer et al⁵⁴ el análisis multivariante determinó que los únicos factores independientes para la supervivencia fueron la respuesta patológica y la afectación de los márgenes quirúrgicos tras la QT y resección. El estudio de Chan et al⁵⁵ coincide de igual forma sobre el PGR, no se encontraron evidencias en

relación al margen R0/R1. La respuestas patológica completa fue del 4% y 9% respectivamente en los estudios de Rubbia-Brandt et al⁴⁹ y Blazer et al⁵⁴ y el estudio de Chan et al⁵⁵ se mantuvo en consonancia, dado que fue del 12%.

Aunque estudios como el de Adam et al⁵⁷, Blazer et al⁵⁴, Rubbia-Brandt et al⁴⁹ o Chan et al⁵⁵, han evaluado el grado de respuesta patológica a la QT preoperatoria en pacientes con MHCCR como factor pronóstico después de la cirugía, según el grupo de Poultides et al⁵⁸, del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, la principal deficiencia de estos estudios, radica en que proporcionan una clasificación demasiado básica de la respuesta patológica, definiéndola como completa/incompleta, completa/mayor/menor o por un sistema de clasificación TRG con diferentes grados. Por este motivo, el objetivo del estudio del grupo de Poultides et al⁵⁸, fue evaluar la prevalencia de los tres componentes responsables de la respuesta patológica (necrosis, fibrosis y mucina acelular) después de la resección de MHCCR, con o sin administración de QT preoperatoria, para valorar su relación con la supervivencia global a largo plazo y con diferentes factores preoperatorios. Para ello se diseñó un estudio retrospectivo, con 366 pacientes sometidos a cirugía hepática por MHCCR con independencia del régimen neoadyuvante administrado. Se definieron dos grupos, los que habían recibido QT preoperatoria (249 pacientes, 68%) y los que no la habían recibido (117 pacientes, 32%). La mediana de seguimiento tras la resección hepática en el grupo de QT preoperatoria fue de 42 meses. Los pacientes que recibieron QT preoperatoria fueron más jóvenes, tuvieron más tumores, un menor intervalo de supervivencia libre de enfermedad, una mayor prevalencia de enfermedad extrahepática y ganglios positivos en tumor primario CCR.

La proporción de células tumorales viables, dentro de las MHCCR, se determinó indirectamente a través de la suma de proporciones de mucina, fibrina y necrosis. Los pacientes que recibieron QT preoperatoria (249 pacientes), en comparación con los que no recibieron, tuvieron significativamente mayores tasas de porcentaje de tumor no viable, fibrosis y mucina, pero tasas similares de necrosis. De los 249 pacientes que recibieron QT preoperatoria, la respuesta patológica global fue estadísticamente significativa y se asoció con una mayor supervivencia. 20 pacientes (8%) de los que tuvieron una respuesta patológica completa, presentaron una probabilidad de supervivencia a 5 años del 94%. En el análisis univariante, de los tres elementos que componen la respuesta patológica completa, sólo la fibrosis (punto de corte 40%), se asoció de forma significativa con un aumento de la supervivencia.

Para Poultides et al⁵⁸ en 2012, la respuesta patológica a la QT preoperatoria en las MHCCR, supone la sustitución de las células tumorales viables por fibrosis y mucina, sin aumento de la necrosis. Este concepto, en relación a que la fibrosis es el principal cambio tras la QT preoperatoria desde el punto de vista histopatológico, fue ya introducido en primer lugar por el grupo de Rubbia-Brandt⁴⁹ en 2007. Estos hallazgos también apoyan el hecho de que la necrosis en las MHCCR está más relacionada con los fenómenos espontáneos (tales como el aporte insuficiente vascular), y no tiene importancia pronóstica. Los efectos beneficiosos de la QT parecen estar principalmente relacionados con la sustitución de tumor por fibrosis, que sí se asocian de forma independiente con la supervivencia tras la resección de las MHCCR. El estudio de Poultides et al⁵⁸ es pionero en proporcionar una evaluación cuantitativa y detallada de los tres componentes de respuesta patológica global (fibrosis, necrosis y mucina), tanto en aquellos pacientes que recibieron QT preoperatoria como en los que no la recibieron; y fue de uno de los primeros grupos en identificar el papel de la fibrosis como el principal cambio patológico por acción de la QT, el cual está asociado de forma independiente con la supervivencia tras la cirugía.

La supervivencia a 5 años en los pacientes con respuesta completa para Adam et al⁵⁷ y Blazer et al⁵⁴ osciló entre el 75 y 76%, mientras que para el grupo de Poultides⁵⁸ fue del 94%. Estas diferencias radican, en primer lugar, en las mejoras radiológicas y quimioterápicas acontecidas estos últimos años y en segundo lugar pueden ser teóricamente atribuibles al uso preoperatorio de QT intraarterial asociada a QT sistémica en el 11% de los casos. 3 estudios previos (Blazer et al⁵⁴, Benoist et al⁵⁹ y Klinger et al⁶⁰), comentaron que la QT basada en asociación Bevacizumab y Oxaliplatino se asociaba con una respuesta patológica mayor en las MHCCR. El estudio del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center en su análisis multivariante, determinó que la asociación entre la administración preoperatoria de QT con Bevacizumab incrementaba la fibrosis >40%. Del mismo modo, observaron asociación entre la QT preoperatoria y la QT intraarterial, siendo la proporción de pacientes que alcanzaron en conjunto una respuesta patológica >75%. Finalmente, se encontró que una mayor duración de QT sistémica preoperatoria no se asocia con mayores tasas de respuesta patológica global o fibrosis, en pacientes con MHCCR que recibe más de 4 meses de QT preoperatoria. Poultides et al⁵⁸ mostraron tasas de respuesta patológica y de fibrosis que tienden a ser mayores en los pacientes con tumores <3 cm. Sin embargo, este resultado debe interpretarse con cautela ya que el tamaño del tumor fue medido en evaluación patológica después de la resección, tras recibir QT neoadyuvante. El CEA >200 ng/ml al diagnóstico se relacionó con un incremento significativo de la fibrosis >40%.

El grupo de Ginebra de Gervaz et al⁶¹, presentó en 2010 un estudio con los resultados histopatológicos tras plantear una cirugía secuencia inversa en pacientes con CCR que presentaban MH sincrónicas. La QT neoadyuvante administrada por este grupo se basó en Oxaliplatino e Irinotecán (con 5-FU y Leucovorin adicionales). Tras ella, en segundo lugar, se realiza la resección hepática de las metástasis y finalmente en un tercer tiempo la resección del tumor primario. El grupo suizo desarrolló un estudio prospectivo sobre 29 pacientes con CCR en estadio IV tratados de forma consecutiva usando el grado de regresión tumoral (TRG) basado en la presencia de células tumorales residuales viables y el grado de fibrosis. Presentaron los resultados de un grupo muy seleccionado de pacientes, que respondieron a la QT neoadyuvante y finalmente se sometieron a cirugía hepática y del CCR con intención curativa. El TRG fue calculado para todas las lesiones metastásicas, así como en los 21 ganglios positivos de la linfadenectomía de los tumores primarios.

La ausencia de respuesta patológica (TRG4-5) fue significativamente más frecuente en los tumores primarios CCR (35.7%) y los ganglios linfáticos regionales (38%) que en las MH (6.9%). De hecho, el TRG5 fue raro en las MH (3.4%) pero se detectó en el 19% de ganglios positivos. En 2 pacientes, el diagnóstico final fue pT0N1, lo que indicaba una mejor respuesta en los tumores primarios que en los ganglios linfáticos locorregionales. Dos pacientes (6.9%) tuvieron una respuesta patológica completa (pT0N0M0). Curiosamente 1 de estos 2 últimos pacientes, alcanzó esa respuesta patológica completa sólo por la QT neoadyuvante dado que no se sometió a RT preoperatoria. De las 5 muestras de tumor en las que hubo una ausencia completa de la respuesta (TRG5), 4 (80%) se encontraron en los ganglios linfáticos locorregionales. La alta tasa de respuesta histológicas, de la serie de Gervaz et al⁶¹ es probablemente el resultado de la combinación de Oxaliplatino e Irinotecán como base de la QT neoadyuvante dado que la gran mayoría (96.5%) de los pacientes que recibieron ambos fármacos, mostraron un grado de regresión tumoral TRG1, TRG2 o TRG3 en las MH. Gervaz et al⁶¹ correlaciona la mejor tasa de respuesta histológica en las MH con respecto al CCR en base a la administración de los fármacos citostáticos, que permite alcanzar concentraciones más altas a nivel hepático (con respecto al colon y su meso). La manifestación histológica de las alteraciones en el parénquima hepático adyacente a las MH, como síndrome de obstrucción sinusoidal-SOS y la esteatohepatitis están relacionadas con Oxaliplatino y el Irinotecán, respectivamente, lo que indica la alta concentración de estos fármacos en el hígado. Para este grupo, las diferencias histológicas están probablemente más relacionadas con el microambiente tumoral que con la quimiosensibilidad de células tumorales.

El grupo del Paul Brousse de Adam et al⁵⁷ en 2008, planteó un estudio retrospectivo sobre 767 pacientes intervenidos de MHCCR tras recibir neoadyuvancia. Partieron de la base de que la respuesta clínica completa (CCR-Complete Clinical Response) tras la QT neoadyuvante determinada a través de las pruebas radiológicas, era un factor predictivo limitado y que no equivalía exactamente con la respuesta patológica completa (CPR-Complete Pathologic Response) por lo que intentaron determinar factores clínicos pronósticos que pudiesen predecir la respuesta patológica completa (CPR). Definieron a la respuesta clínica completa (CCR-Complete Clinical Response) tras la QT neoadyuvante, como aquella evaluada a través de TC y basada en criterios RECIST^{40, 41, 46}, en la que no existía ninguna lesión o calcificación residual en los segmentos hepáticos donde previamente a la QT se habían localizado. Del mismo modo, la respuesta patológica completa (CPR-Complete Pathologic Response) la definieron como la ausencia de células viables tumorales residuales tras la neoadyuvancia en la pieza de resección independientemente del porcentaje de necrosis y fibrosis. En los casos en los que existían dudas histológicas sobre esta CPR, se realizó un estudio inmunohistoquímico adicional con CK-7 y CK-20. Dividieron a los pacientes en 2 grupos y los pacientes que tuvieron una CPR completa (29 pacientes, 4%) fueron comparados retrospectivamente con los demás pacientes controles que no obtuvieron CPR completa (738 pacientes, 96%). Los pacientes con CPR al compararlos con los que no obtuvieron CPR, fueron más jóvenes y tuvieron MH más pequeñas. La CPR se observó en el 4% de 767 los pacientes estudiados y ninguno de ellos tuvo una CCR completa. Los pacientes con CPR tuvieron una supervivencia global a 3 y 5 años significativamente mejor que la del grupo control (91% vs 61% y 76 vs 45%, respectivamente). Lo mismo ocurrió con la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años (69% vs 19%).

Basados en el análisis multivariante, 3 factores fueron incluidos en una tabla de probabilidad de tener CPR. Estos factores fueron la edad ≤ 60 años, el tamaño de la/s MH ≤ 3 cm. y un CEA al diagnóstico ≤ 30 mg/ml. La CPR fue 10 veces más frecuente que la CCR. Para el grupo francés, la CPR se observó en el 4% de 767 los pacientes estudiados y que fueron resecados tras neoadyuvancia. Estos pacientes tuvieron una supervivencia especialmente alta de en torno al 76% a los 5 años. Según el modelo creado en el estudio, la CPR se presenta en al menos 1 de cada 3 pacientes que tiene ≤ 60 años con MH ≤ 3 cm. y un CEA al diagnóstico ≤ 30 mg/ml.

Otro factor pronóstico actual de gran interés es la **respuesta inflamatoria** del huésped al tumor (IRT, host inflammatory response to tumor) basada en parámetros como la cifra de proteína C reactiva (PCR) >10 mg./L. y el índice neutrófilos/leucocitos>5, dada su facilidad para medirse de forma preoperatoria en sangre periférica³⁸. Estos parámetros se consideran marcadores indirectos del “diálogo” entre el tumor y el huésped^{38, 62}. Estos valores no sólo reflejan respuesta inflamatoria inespecífica secundaria a la necrosis tumoral y el daño tisular asociado a la QT, sino que también indican una medida del “ambiente” favorable para la estabilización del crecimiento de las MHCCR. De hecho, se ha correlacionado el nivel en plasma de los anti-VGFR (Bevacizumab) con una PCR >10 mg./L. y una relación inversa entre estos valores de PCR y la presencia de linfocitos en el borde de las MHCCR. Algunos estudios, como el realizado por Kishi et al⁶³, demuestran que un aumento del infiltrado linfocitario en la periferia de las MHCCR se ha correlacionado con menor supervivencia y sugieren que este infiltrado refleja una gran agresividad tumoral que conlleva peor pronóstico no mensurable por los scores pronósticos clásicos.

Al margen de las numerosas investigaciones con la proteína **p53**^{9, 62, 64-67} y con el anticuerpo monoclonal **Ki-67**^{9, 67, 68}, todavía no se ha establecido si en el CCR cada célula posee el potencial necesario para iniciar y sostener el crecimiento del tumor o si el tumor está jerárquicamente organizado de tal manera que sólo un subconjunto de las células del cáncer, las **células madre o stem cells (CSC)**, poseen dicho potencial^{9, 67, 69-76}. En este sentido, una creciente evidencia apoya la idea de que en el cancer humano, una minoría de células, las células madre o stem cells tumorales⁷⁷⁻⁷⁹, han adquirido en el contexto del tumor las características de crecimiento incontrolado y la capacidad de formar metástasis. Esta hipótesis está apoyada por diferentes observaciones experimentales realizadas inicialmente sobre la leucemia mieloide aguda⁸⁰ y posteriormente se extendió a los tumores sólidos humanos como el de mama⁸¹, cerebro^{82, 83}, colorrectal^{72, 84}, cabeza y cuello⁸⁵ y el cáncer de páncreas⁸⁶. Sin embargo, este modelo de trabajo todavía está siendo sometido a un intenso debate⁸⁷ y los datos publicados respecto al CCR⁸⁴ y respecto a las MHCCR⁶⁷, no son aún definitivos.

La **inestabilidad de microsatélites** es la alteración subyacente a un grupo importante de carcinomas colorrectales, los ligados al cáncer familiar no polipósico y también a un grupo de tumores esporádicos, aproximadamente el 15% de todos los carcinomas colorrectales esporádicos^{9, 88}. En algunas series se considera que este tipo de carcinogénesis puede tener un pronóstico mejor. Las alteraciones evidenciadas por inmunohistoquímica en los genes reparadores de ADN (Mismatches Repair Genes) repercuten sobre una zona repetitiva llamada

microsatélite, provocando inestabilidad, que será alta o baja en función del número de microsatélites que la compongan. Los marcadores inmunohistoquímicos MLH1, MSH2 y MSH6 presentan una buena reproducibilidad para estudiar esta alteración^{9, 88}.

El **estudio del número de copias del gen EGFR** se basa en el método FISH. En este momento la sobreexpresión de este gen en los tumores de colon se considera una variable pronóstica importante y está en discusión. Determinados ciclos de QT administrada sobre las MHCCR tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia con Cetuximab-Erbitux® y Panitumumab-Vectibix® se basan en anticuerpos monoclonales contra este gen^{89, 90}.

La expresión de la **telomerasa transcriptasa inversa humana** (hTERT-human telomerase reverse transcriptase) se ha podido evidenciar en multitud de cánceres llevando las células tumorales hacia la inmortalidad³⁸.

Las mutaciones en el **gen K-ras** (no nativo, no wt-wild type) en su codón 13 (algunas veces en el 12), las mutaciones en el **gen N-RAS**, las mutaciones en el **B-RAF**, **PIK3CA** y **PTEN** impiden la respuesta a determinados agentes quimioterápicos como el Cetuximab-Erbitux® o el Panitumumab-Vectibix® que son anticuerpos monoclonales antiEGFR (factor del crecimiento epidérmico-EGFR)^{69, 88, 89, 91-93}. Estas mutaciones, sin embargo, no alteran la efectividad de otros anticuerpos monoclonales que tienen distintos mecanismos de acción antiVGFR (factor del crecimiento endotelial vascular-VGFR) como el Bevacizumab-Avastin®. Actualmente, se selecciona el régimen de terapia sistémica en función de determinados factores predictivos biológicos, tales como el estado de mutación en K-ras. Esta estrategia ha tenido una doble repercusión: en primer lugar, ha ayudado a optimizar la elección del tratamiento de primera línea, lo que ha reducido el riesgo de progreso inmediato de la enfermedad; asimismo, también ha servido para seleccionar mejor las estrategias de tratamiento de «rescate» de segunda línea y obtener una respuesta suficiente como para indicar la resección hepática^{69, 89-93}.

II. OBJETIVOS

1.- Identificar qué factores pronósticos histológicos de respuesta a la neoadyuvancia definidos en nuestro estudio han influido en los resultados a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos por MHCCR en nuestra serie.

2.- Determinar la respuesta histológica tumoral en los pacientes intervenidos por MHCCR que recibieron QT neoadyuvante y compararla con la de los pacientes que no la recibieron para valorar si dicha respuesta puede basarse en alguno/s de los marcadores histológicos definidos en nuestro estudio.

3.- Analizar qué factores pronósticos histológicos de respuesta a la neoadyuvancia definidos en nuestro estudio han influido en los resultados a largo plazo (supervivencia global y libre de enfermedad) de los pacientes intervenidos por MHCCR que recibieron QT neoadyuvante en nuestra serie.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.1.- MATERIAL

Se ha realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con 150 pacientes intervenidos quirúrgicamente de cualquier tipo de resección hepática con intención curativa (183 resecciones hepáticas*), desde Enero de 2004 hasta Abril de 2010. Todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica.

Como punto de partida para la recogida de datos de cada paciente incluido en el estudio, se asumió el momento del diagnóstico de las MHCCR, realizando desde 2004 un muestreo consecutivo para no introducir sesgos de selección muestral y evitar así la selección de los casos más favorables**. No obstante, el único criterio de exclusión planteado en el estudio fue la evidencia de carcinomatosis peritoneal tras realizar la laparotomía y no realizar ningún tipo de RH.

El seguimiento ambulatorio se realizó en las consultas del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo (Unidad Hepatobiliopancreática), finalizando la recogida de datos en Julio de 2012. Para la realización de este estudio ha sido necesaria la colaboración multidisciplinar de los Servicios de Anatomía Patológica, Oncología, Radiología, Anestesiología, Medicina Nuclear, Digestivo, Microbiología y Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Hemos realizado un estudio histomorfológico básico^{20, 67} de la pieza de resección (número y máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis en la/s MH, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral)⁶⁷.

* Durante el periodo de realización del estudio, desde Enero de 2004 hasta Abril de 2010, se realizaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet, 150 “primeras” hepatectomías sobre un total de 150 pacientes con MHCCR. Durante su seguimiento, se realizaron 27 rehepatectomías sobre 27 pacientes. De éstos, 4 pacientes experimentaron “segundas” rehepatectomías y a 2 pacientes se les realizó una “tercera” rehepatectomía. En total, sobre 150 pacientes, se han realizado, finalmente, 183 resecciones hepáticas todas ellas con intención curativa o intención de tratar (“intention to treat”). Han quedado excluidos del estudio, 6 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH.

** Todas las laparotomías se realizaron con “intención de tratar” y la cirugía sólo se consideró en los casos en los que a priori, se consideraba factible una resección intra o/y extrahepática de las metástasis. Han quedado excluidos del estudio, 6 pacientes en los que tras realizar la laparotomía se evidenció carcinomatosis peritoneal y no se realizó ningún tipo de RH y que consideramos que no son el objetivo de este trabajo.

Respecto al análisis histológico, hemos querido analizar mediante el presente trabajo, si un estudio ampliado al expuesto anteriormente^{20, 67} y basado en nuevos marcadores histológicos (presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, grado nuclear y el número de mitosis/mm², presencia de patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral, presencia de casquete tumoral viable en la periferia de la/s MH, porcentaje de fibrosis y porcentaje de células viables tumorales en la/s MH), puede de igual modo, orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada[‡].

Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones^{54, 94}, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva^{44, 49, 54, 57, 58, 95} la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico (con técnicas de tinción de hematoxilina eosina)^{44, 67, 95, 96} de las piezas de resección de nuestros pacientes. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni el tipo de quimioterápicos administrados como tratamiento neoadyuvante ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad^{49, 54}.

Hemos realizado para la totalidad de los pacientes de **nuestra serie** (n=150) curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y libre de enfermedad a 5 años, y posteriormente por factores pronósticos histológicos e inmunohistoquímicos definidos en nuestro estudio.

Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de los pacientes (n=150), hemos dividido la muestra en **2 cohortes o grupos** de pacientes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%), siendo este último grupo derivado directamente a cirugía. Esta misma metodología de trabajo ha sido llevada a cabo por otros grupos como el de Poultides et al⁵⁸ y ambas cohortes se compararon para detectar diferencias en cuanto a sus variables clínicas, histopatológicas e inmunohistoquímicas.

[‡] Respecto de los datos obtenidos del análisis histológico sobre la totalidad de los pacientes de nuestra serie (n=150), por diferentes razones técnicas (como muestra insuficiente, defecto de procesamiento, etc.), en 8 muestras nos hemos encontrado con algún dato histológico faltante.

Tras realizar esta comparación, procedimos en el grupo de pacientes que recibió **QT neoadyuvante**⁵⁸ (n=74, 49.3%) a determinar las curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente, en relación a cada una de las variables histológicas definidas en nuestro estudio (número y máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección R0/R1, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral, grado nuclear, número de mitosis/mm², presencia de pseudocápsula fibrosa peritumoral, presencia de patrón de crecimiento hipóxico-angiogénico peritumoral, presencia de casquete tumoral viable en la periferia de la/s MH y porcentaje de necrosis, de fibrosis y de células viables tumorales en la/s MH).

El Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza es un centro hospitalario de referencia de tercer nivel, y cubre las Áreas de Salud de Aragón I, II, IV y V. Atiende de forma directa a una población aproximada de 530500 personas y es el centro de referencia en cuanto a la Cirugía Hepatobiliopancreática Tumoral de las provincias de Teruel y Huesca, por lo que la población que cubre son unos 800000 habitantes en total.

Este estudio se inició en Enero de 2004, finalizando la recogida de datos en Julio de 2012, con el posterior seguimiento ambulatorio de los pacientes en consulta.

Este trabajo forma parte de un estudio a largo plazo, que continúa en la actualidad dentro de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática perteneciente al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y por el que se pretende seguir estudiando las consecuencias de las MHCCR y de su abordaje en un hospital de las características ya descritas.

Los pacientes fueron informados en todo momento de la utilización de los datos de su historia clínica para la realización del estudio, obteniendo una respuesta masiva y positiva, no encontrándose ninguna abstención ni negativa a su inclusión en el trabajo. Todos los pacientes están incluidos en el listado. Todos los datos referentes al paciente, así como las exploraciones complementarias diagnósticas, los aspectos relacionados con la técnica quirúrgica y el seguimiento se incluyeron en un protocolo diseñado de forma prospectiva.

III.2.- METODOLOGÍA

III.2.1.- METODOLOGÍA CLÍNICA

Todos los casos se analizaron individualmente en el Comité de Tumores de nuestro hospital que semanalmente realiza una sesión multidisciplinar con la participación de radiólogos, radioterapeutas, digestólogos, anatomopatólogos, anestesiólogos, oncólogos y cirujanos hepáticos.

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional respecto a los datos de los pacientes siendo escrupulosamente cuidadosos en el manejo de los mismos.

III.2.2.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

III.2.2.1.- Parámetros analizados. Codificación de datos

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

Tras valorar todos los parámetros se llevó a cabo una codificación general con 25 variables. Se realizó una ficha en soporte informático en la que se recogen datos básicos del paciente, datos clínicos y analíticos que posteriormente evaluaremos, etc. y que se encuentran reunidas en los siguientes apartados:

- A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE***
- B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL***
- C. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA***
- D. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS***
- E. QT NEOADYUVANTE/PREHEPATECTOMÍA***
- F. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA***
- G. QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA***
- H. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA***
- I. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO***
- J. DATOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA***

A. DATOS DE FILIACIÓN/COMORBILIDAD DEL PACIENTE

1. Sexo

- ☐ *Mujer: 0*
- ☐ *Hombre: 1*

2. Edad (años hasta la fecha de la hepatectomía)

3. Riesgo ASA

- ☐ *ASA I: 1*
- ☐ *ASA II: 2*
- ☐ *ASA III: 3*
- ☐ *ASA IV: 4*

B. DATOS DEL CÁNCER COLORRECTAL INICIAL

1. Clasificación TNM (T: 1, 2, 3, 4/N: 0, 1, 2/M: 0, 1)

2. Estadío Tumoral

- ☐ *Estadio I: 1*
- ☐ *Estadio II: 2*
- ☐ *Estadio III: 3*
- ☐ *Estadio IV: 4*

3. Localización tumor colorrectal

- ☐ *Derecho: 0*
- ☐ *Transverso: 1*
- ☐ *Izquierdo incluyendo sigma: 2*
- ☐ *Recto: 3*

C. QT ADYUVANTE/POSTCOLECTOMÍA

1. QT adyuvante postcolectomía

- ☐ *No: 0*
- ☐ *Sí: 1*

D. DATOS DEL DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS HEPÁTICAS

1. Sincronicidad de las MH con el CCR

- ☐ *No: 0*
- ☐ *Sí: 1*

2. Localización

- ☐ *Unilateral: 0*
- ☐ *Bilateral: 1*

3. CEA al diagnóstico (ng/ml)

E. QT NEOADYUVANTE/PREHEPATECTOMÍA

1. QT neoadyuvante prehepatectomía

- ☐ No: 0
- ☐ Sí: 1

F. DATOS DE LA RESECCIÓN HEPÁTICA II

CEA preoperatorio (ng/ml)

Número segmentos resecados

Transfusión de sangre

- ☐ No: 0
- ☐ Sí: 1

Tratamiento local adicional (RF)

- ☐ No: 0
- ☐ Sí: 1
 - Número de metástasis tratadas
 - Máximo tamaño de las metástasis (mm.)

G. QT ADYUVANTE/POSTHEPATECTOMÍA

1. QT adyuvante posthepatectomía

- ☐ No: 0
- ☐ Sí: 1

H. DATOS CLÍNICOS DE AFECTACIÓN EXTRAHEPÁTICA*

1. Recidiva sistémica

- ☐ No: 0
- ☐ Sí: 1

2. Concomitancia con las MH

- ☐ No: 0
- ☐ Sí: 1

*Incluye tanto la enfermedad extrahepática detectada preoperatoriamente a través de pruebas de imagen, como la detectada de forma intraoperatoria, que no había sido diagnosticada previamente²⁵⁵⁻²⁹¹.

I. DATOS DEL SEGUIMIENTO POSTOPERATORIO

1. Complicaciones postoperatorias

- *No: 0*
- *Menores: 1*
- *Mayores: 2*

2. Mortalidad postoperatoria

- *No: 0*
- *Sí: 1*

3. Supervivencia

- *No: 0*
- *Sí: 1*

4. Supervivencia libre de enfermedad o SLE (Disease Free Survival-DFS)

- *No: 0*
- *Sí: 1*

J. DATOS ANÁLISIS HISTOLÓGICO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

1. Presencia de necrosis tumoral (%)

2. Presencia de fibrosis tumoral (%)

3. Presencia de celularidad viable tumoral (%)

Todos los datos del análisis histológico e inmunohistoquímico de la enfermedad hepática, han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía^{57, 58}.

El análisis histológico convencional^{20, 67} se ha realizado mediante fijación en parafina del tejido con paraformaldehído (PFA) al 4% durante al menos 24 horas y posterior tinción con hematoxilina eosina^{44, 49, 54, 58, 60, 61, 94-97}. Hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm. en la/s MH^{44, 49, 54, 55, 57, 60, 61}, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la hepatectomía en un paciente, existían más de una MH, se procedió al análisis histológico e inmunohistoquímico, una por una, de todas las MHCCR presentes⁴⁴. Hemos empleado un microscopio óptico convencional multilente Carl Zeiss Axioskop 40[®] (×25, 40, ×100, ×400 y ×1000 aumentos)⁶⁷.

Para estudiar la eficacia de la QT, hemos valorado la respuesta histológica en base al porcentaje de **fibrosis** y de **células viables residuales tumorales** de igual modo a como realizó el grupo de Rubbia-Brandt et al⁴⁹. También hemos determinado el porcentaje de **necrosis tumoral**. Según lo definido por otros grupos de trabajo^{49, 54, 58}, la proporción de tumor viable en la MHCCR ha sido calculada como una suma semicuantitativa^{44, 95} de proporciones (porcentajes respecto del 100% del área o de la superficie de la MHCCR). La suma proporcional de necrosis, fibrosis y de células viables tumorales dará como resultado ese 100%. Para la necrosis hemos empleado el punto de corte del 50% que ha sido usado también por el grupo de Rubbia-Brandt et al⁴⁹. Para la fibrosis el punto de corte ha sido el 40% empleado por Poultides et al⁵⁸. Para la presencia de celularidad tumoral viable el punto de corte ha sido el 10%, que es el mismo empleado por Chan et al⁵⁵ para valorar el grado de respuesta patológica (PRG-Pathological Response Grade)⁵⁵. Cuando el pacientes presentaban más de una MH, al igual que para otros autores⁴⁹, la respuesta histológica a la neoadyuvancia determinada por nuestro patólogo (en base al porcentaje de necrosis, fibrosis y de células viables tumorales), fue equivalente y homogénea en la mayoría de las MHCCR de un mismo paciente.

III.2.2.3.- Programa estadístico

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal e introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 para Windows XP®.

III.2.2.4.- Estudio Estadístico⁹⁸

Los resultados se han analizado estadísticamente para estudiar la significación de todos y cada uno de los datos obtenidos y obtener conclusiones con un alto grado de fiabilidad. Asimismo, durante el proceso de recogida de datos, se ha empleado una cuidadosa técnica metodológica para reducir al mínimo los posibles errores, que pueden influir alterando el grado de confianza de los resultados.

Una vez introducidos los diferentes parámetros en la base de datos, los resultados se analizan de tal forma que, en primer lugar se constituya el estudio estadístico descriptivo y posteriormente como variables independientes, para obtener así, el estudio estadístico inferencial, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza, tanto cualitativa como cuantitativa, de cada variable⁹⁸.

Se ha asumido un nivel de significación α del 0.05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística inferencial en las Ciencias Biomédicas⁹⁸ porque conjuga los riesgos antagónicos alfa y beta. Consideramos que los valores de probabilidad “ p ”, para pruebas de dos colas, como estadísticamente significativos según un $p\text{valor } p < 0.05$ ⁹⁸.

Hemos calculado el tamaño muestral necesario para probar nuestras hipótesis de trabajo, admitiendo un riesgo α del 0.05 y un riesgo β del 0.10, tanto para los test de comparación de medias como de proporciones, rebasando nuestra casuística el número requerido⁹⁸.

La redacción y confección del presente estudio se ha realizado siguiendo las recomendaciones del Consejo de Editores de Biología⁹⁹.

* Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

III.2.2.4.1.- Estadística Descriptiva: Síntesis de datos y Presentación de los mismos⁹⁸

Dentro de la estadística básica hemos procedido en primer lugar a la descripción de las variables, diferenciando las cuantitativas de las cualitativas⁹⁸.

III.2.2.4.1.1.- Variables cuantitativas

Respecto a las variables cuantitativas se ha obtenido una descripción de todas ellas mediante el cálculo de la **medida de tendencia central** (media [**X**] o mediana [**Me**]) y su **medida de dispersión** correspondiente (desviación típica [**DT**] o recorrido intercuartílico [**RI**]) con un intervalo de confianza del 95%⁹⁸. Para emplear una u otra (media [**X**] o mediana [**Me**]) hemos valorando la distribución de dicha variable con respecto a la “normal” mediante la prueba de Kolgomorov-Smirnov⁹⁸. Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (*pvalor* $p > 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la media [**X**] y como medida de dispersión la desviación típica [**DT**]. En caso contrario (*pvalor* $p < 0.05$) hemos empleado como medida de tendencia central la mediana [**Me**] y como medida de dispersión el recorrido intercuartílico [**RI**].

III.2.2.4.1.2.- Variables cualitativas

Para las variables cualitativas, se han calculado sus valores absolutos de frecuencias, así como sus porcentajes⁹⁸.

Una vez obtenidos los datos es preciso mostrarlos de una forma ordenada y comprensible. La forma más intuitiva es colocarlos en una tabla, donde se muestran las variables, las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría⁹⁸.

III.2.2.4.2.- Estadística Inferencial: Test de Contraste de Hipótesis⁴¹³

En cuanto a la estadística inferencial, para la comparación entre variables cuantitativas con una distribución normal se han utilizado, en función de si la comparación era de dos o más medias, el Test t de Student-Fisher y análisis de la varianza (ANOVA) respectivamente, y en aquellas con distribución no normal las pruebas U de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis respectivamente, como pruebas no paramétricas⁹⁸.

Respecto a las variables cualitativas, las comparaciones han sido establecidas mediante la utilización del Test de Chi cuadrado⁹⁸.

III.2.2.4.2.1.- Técnicas Univariantes⁹⁸

III.2.2.4.2.1.1.- Variables cuantitativas

III.2.2.4.2.1.1.1.- Test paramétricos (Distribución Normal)*

a) *Test t de Student-Fisher para muestras independientes (no apareadas):*

Comparación de 2 medias**

b) *Análisis de la varianza (ANOVA):*

Comparación de más de 2 medias (*Test Fisher y Scheffe*)

III.2.2.4.2.1.1.2.- Test no paramétricos (Distribución No Normal):

a) *Test U de Mann-Whitney*

b) *Test de Kruskal-Wallis*

*Teóricamente, debemos utilizar este tipo de test cuando nuestras series o subgrupos tengan un tamaño muestral de $n > 30$, y se ajusten de este modo, a una distribución Gaussiana.

** Aplicaremos un test de una o dos colas, admitiendo que para $n > 30$, las medias de las muestras de n individuos están distribuidas normalmente alrededor de la verdadera media poblacional y el test “t” es riguroso para grandes muestras, permitiendo cierta elasticidad y pudiéndose aplicar en la mayoría de los casos, aunque la conformación a una curva normal sea sólo aproximada⁴¹³.

III.2.2.4.2.1.2.- Variables cualitativas*

- a) Test Chi-cuadrado
- b) F de Fisher
- c) Tablas de contingencia (análisis de correspondencias)

III.2.2.4.2.2.- Técnicas Multivariantes^{98, 100}

- a) Regresión de Cox (Comparación de Supervivencias)^{12, 14, 18, 19, 20, 101-110}
- b) Regresión Logística

Todas las variables con $p < 0.100$ ¹¹¹⁻¹¹⁴ en el análisis univariante, fueron incluidas en el análisis multivariante. Se realizaron 2 análisis multivariantes correspondientes a los factores pronósticos tanto de supervivencia actuarial como de supervivencia libre de enfermedad, seleccionando la razón de riesgo de cada categoría (*Hazard ratio* [HR]), su IC del 95% y su pvalor ($p < 0.05$).

* Con tamaños de muestreo pequeños $n < 200$, aplicaremos una corrección de continuidad (*Corrección de Yates*)⁹⁸.
Estudio del grado de respuesta patológica de las metástasis hepáticas de origen colorrectal en los pacientes intervenidos de metástasis hepáticas de adenocarcinoma colorrectal previamente tratados con neoadyuvancia

III.2.2.4.3.- Curvas de Supervivencia o de Kaplan-Meier¹¹⁵

El análisis de Kaplan-Meier¹¹⁵ es uno de los métodos de análisis de supervivencia más empleados, donde se presentan proporciones de pacientes vivos (enfermos o no) y fallecidos durante un tiempo determinado. Cuando se analiza el efecto de un tratamiento o padecimiento en relación con el tiempo, generalmente se tienen diseños de antes/después, o de algunos puntos en el tiempo (1, 3 y 5 años después)¹¹⁵.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier son instrumentos muy útiles para el análisis del comportamiento temporal del tratamiento en estudio. Una vez que se tiene la tabla de vida con los intervalos, es fácil obtener la curva mediante los valores de la columna intervalo para el eje de las x , y los valores de supervivencia para el eje de las y ¹¹⁵.

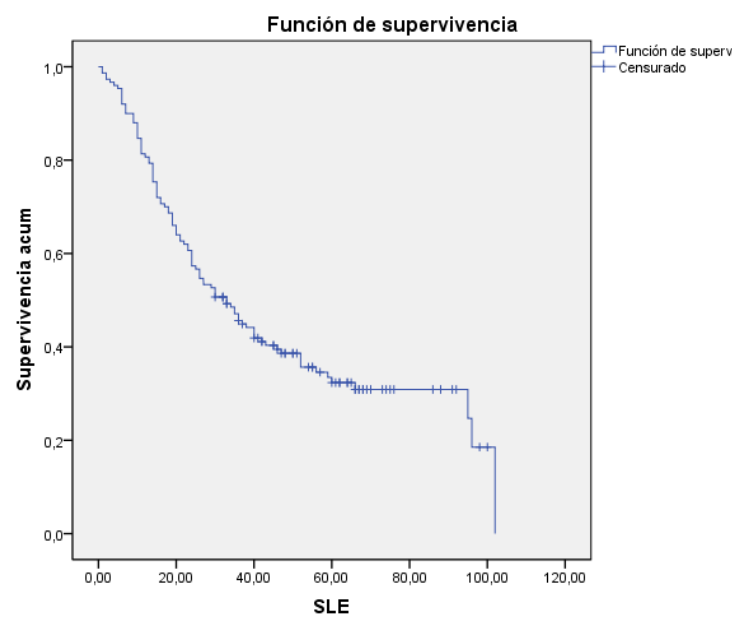
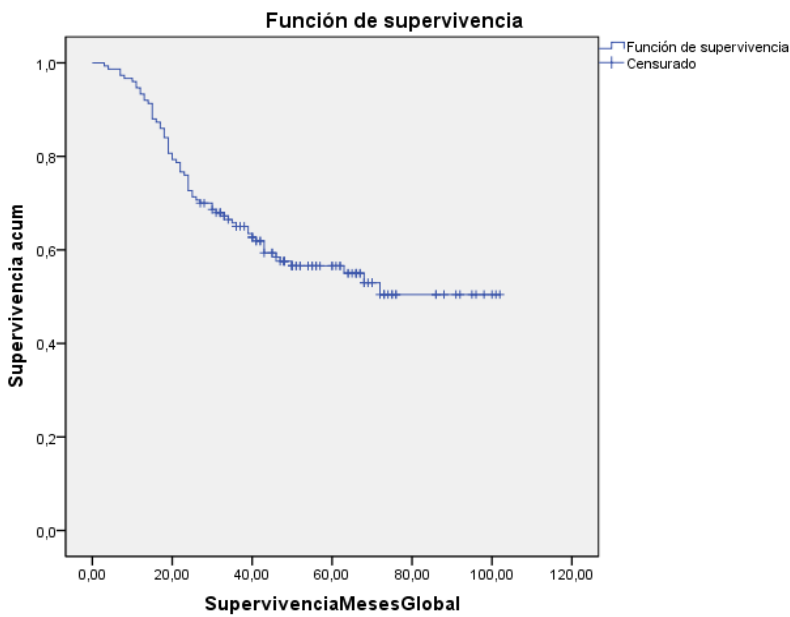
Es posible calcular el significado estadístico de la supervivencia y el método más común es el de logaritmo/rango. Con este método pueden observarse las diferencias entre la supervivencia de un tratamiento con respecto a un valor fijo, o entre dos o más tratamientos en un determinado periodo¹¹⁵. La fórmula para calcularlo es compleja e implica álgebra matricial¹¹⁶, no obstante, casi todos los paquetes estadísticos (incluido el que manejamos en el presente trabajo, Statistical Package for the Social Sciences®-SPSS® versión 15.0 para Windows XP®*) incluyen esta función.

*Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 15.0 (Octubre 2007) para Windows XP® (2008 SPSS Inc®. Headquarters, 233 S. Wacker Drive, 11th floor. Chicago, Illinois 60606. Copyright 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2000, 2001, 2002, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 SPSS Inc. All Rights Reserved) con licencia de uso 3736243792.

III. RESULTADOS

IV.1.- CURVAS DE SUPERVIVENCIA O DE KAPLAN-MEIER (n=150) **(Supervivencia actuarial y supervivencia libre de enfermedad tras la hepatectomía a 1-3-5 años)**

	1 año, %	3 años, %	5 años, %	Seguimiento Follow up (meses), X±DT
Supervivencia actuarial tras la hepatectomía	94.7%	65.8%	56.6%	43.8±23.8
Supervivencia libre enfermedad tras la hepatectomía	81.3%	47.1%	33.5%	35.6±24.9



IV.2.- ANÁLISIS UNIVARIANTE

IV.2.1.-VARIABLES CLÍNICAS DE LAS DOS COHORTES DE PACIENTES COMPARADAS EN FUNCIÓN DE LA QT NEOADYUVANTE

IV.2.1.1.- Variables dependientes del paciente y del tumor primario

		Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	p
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes del paciente					
Edad (años) (n=150)		150 (64.1±10.6)*	74 (62.1±10.5)*	76 (66.1±10.3)*	0.020
Sexo (n=150)	Hombre	89 (59.3%)	42 (56.8%)	47 (61.8%)	0.526
	Mujer	61 (40.7%)	32 (43.2%)	29 (38.2%)	
Riesgo ASA (n=150)	ASA 1-2	108 (72%)	58 (78.4%)	50 (65.8%)	0.086
	ASA 3-4	42 (28%)	16 (21.6%)	26 (34.2%)	
Factores dependientes del tumor primario CCR					
Localización (n=150)					
	Colon	117 (78%)	58 (78.4%)	59 (77.6%)	0.912
	Recto	33 (22%)	16 (21.6%)	17 (22.4%)	
T CCR (n=150)	T1-T2	16 (10.7%)	5 (6.8%)	11 (14.5%)	0.126
	T3-T4	134 (89.3%)	69 (93.2%)	65 (85.5%)	
Afección ganglionar (n=150)	N0	38 (25.3%)	13 (17.6%)	25 (32.9%)	0.002
	N1	73 (48.7%)	34 (45.9%)	39 (51.3%)	
	N2	39 (26%)	27 (36.5%)	12 (15.8%)	
Estadíaje tumoral (n=150)	Estadio I-II	28 (18.7%)	6 (8.1%)	22 (28.9%)	0.001
	Estadio III-IV	122 (81.3%)	68 (91.9%)	54 (71.1%)	
QT adyuvante postcolectomía (n=150)	No	75 (50%)	54 (73%)	21 (27.6%)	<0.001
	Sí	75 (50%)	20 (27%)	55 (72.4%)	

* Si la variable cuantitativa sigue una distribución “normal” (pvalor $p>0.05$) mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov hemos empleado como medida de tendencia central la media [X] y como medida de dispersión la desviación típica [DT].

IV.2.1.2.- Variables dependientes de las MH, de la RH y de la EHD

		Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	p
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores dependientes de las MH					
Sincronicidad (n=150)					<0.001
No		87 (58%)	22 (29.7%)	65 (85.5%)	
Sí		63 (42%)	52 (70.3%)	11 (14.5%)	
Localización MH (n=150)					0.421
Unilateral		82 (54.7%)	38 (51.4%)	44 (57.9%)	
Bilateral		68 (45.3%)	36 (48.6%)	32 (42.1%)	
CEA al diagnóstico (ng/ml) (n=150)		150 (22.9±27.5)	74 (27±27.7)	76 (21.3±27.9)	0.388
Factores dependientes de la RH					
CEA preoperatorio (ng/ml) (n=150)		150 (21.7±27.2)	74 (13.8±27.5)	76 (27.5±30.4)	0.049
Nº segmentos resecaados (n=150)					0.012
Hepatectomía menor (<3 segmentos)		88 (58.7%)	23 (31.1%)	39 (51.3%)	
Hepatectomía mayor (≥3 segmentos)		62 (41.3%)	51 (68.9%)	37 (48.7%)	
Tratamiento local adicional (n=150)					0.935
No		120 (80%)	59 (79.7%)	61 (80.3%)	
Sí		30 (20%)	15 (20.3%)	15 (19.7%)	
Transfusión intraoperatoria (n=150)					0.152
No		51 (34%)	21 (28.4%)	30 (39.5%)	
Sí		99 (66%)	53 (71.6%)	46 (60.5%)	
Morbilidad ingreso postoperatorio (n=150)					0.823
No		96 (64%)	44 (59.5%)	52 (68.4%)	
Complicaciones Menores (Grados I-II de Clavien y Dindo)		33 (21%)	22 (29.7%)	11 (14.5%)	
Complicaciones Mayores (Grados III-IV de Clavien y Dindo)		21 (14%)	8 (10.8%)	13 (17.1%)	
Factores dependientes de la afectación extrahepática					
Sincronicidad enfermedad extrahepática con las MH (n=23)					<0.001
No		14 (60.9%)	7 (9.4%)	7 (9.4%)	
Sí		9 (39.1%)	7 (9.4%)	2 (2.6%)	

IV.2.2.- VARIABLES HISTOLÓGICAS PREDICTIVAS DE RESPUESTA A LA QT NEOADYUVANTE

		Muestra global	Grupo QT neoadyuvante	Grupo QT no neoadyuvante	P
		Casos, n (%)	Casos, n (%)	Casos, n (%)	
Factores Histológicos					
Necrosis (%) (n=147)	<50%	92 (62.6%)	49 (66.2%)	43 (58.9%)	0.360
	≥50%	55 (37.4%)	25 (33.8%)	30 (41.1%)	
Fibrosis (%) (n=147)	<40%	130 (88.4%)	62 (83.8%)	68 (93.2%)	0.046
	≥40%	17 (11.6%)	12 (16.2%)	5 (6.8%)	
Celularidad viable (%) (n=147)	<10%	18 (12.2%)	13 (17.6%)	5 (6.8%)	0.047
	≥10%	129 (87.8%)	61 (82.4%)	68 (93.2%)	

IV.2.3.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA HISTOLÓGICOS EN LA MUESTRA GLOBAL (n=150)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>P</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>P</i>
Factores Histológicos									
Necrosis (%) (n=147)									
<50%	92 (62.6%)	92.4%	60.7%	47.9%	0.003	78.3%	44.4%	27.3%	0.092
≥50%	55 (37.4%)	98.2%	76%	73.7%		87.3%	52.4%	45.3%	
Fibrosis (%) (n=147)									
<40%	130 (88.4%)	93.8%	67.5%	58%	0.710	80.8%	46.6%	32.7%	0.855
≥40%	17 (11.6%)	94.1%	58.8%	50.4%		88.2%	52.9%	39.7%	
Celularidad viable (%) (n=147)									
<10%	18 (12.2%)	94.4%	66.7%	66.7%	0.383	94.4%	49.4%	41.2%	0.286
≥10%	129 (87.8%)	93.8%	66.5%	56.2%		79.8%	47.1%	32.6%	

IV.2.3.4.- Factores pronósticos dependientes de las MH (QT neoadyuvante)

	Casos, n (%)	Supervivencia 1 año, %	Supervivencia 3 años, %	Supervivencia 5 años, %	<i>p</i>	SLE 1 año, %	SLE 3 años, %	SLE 5 años, %	<i>p</i>
Factores dependientes de las MH									
QT neoadyuvante prehepatectomía									
No	76 (50.7%)	97.4%	73.4%	61.3%	0.653	82.9%	52.5%	35.3%	0.462
Sí	74 (49.3%)	91.9%	57.9%	52.2%		79.7%	41.5%	32%	

IV.2.3.5.- FACTORES PRONÓSTICOS DE SUPERVIVENCIA Y DE RECURRENCIA HISTOLÓGICOS EN LA COHORTE DE PACIENTES CON QT NEOADYUVANTE

		Grupo QT neoadyuvante			
		SG 5 años, %	<i>P</i>	SLE 5 años, %	<i>P</i>
Factores Histológicos					
Necrosis (%) (n=74)	<50%	38.7%	0.004	23.9%	0.025
	≥50%	80%		51.1%	
Fibrosis (%) (n=74)	<40%	56.6%	0.142	33.2%	0.239
	≥40%	27.8%		25%	
Celularidad viable (%) (n=74)	<10%	76.9%	0.041	48.5%	0.044
	≥10%	47.2%		28.3%	

IV. DISCUSIÓN

Aunque la ampliación de los criterios de resecabilidad para las MHCCR ha permitido aumentar el número de pacientes candidatos a cirugía, sus resultados en cuanto a supervivencia a corto y largo plazo todavía están por determinar, por lo que hemos querido mostrar nuestra experiencia evaluando qué factores pronósticos postoperatorios histológicos han influido sobre la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes con MHCCR intervenidos bajo indicación de criterios clásicos y ampliados^{34, 111}. Al mismo tiempo, hemos querido valorar si el abordaje quirúrgico agresivo con la ampliación de criterios está justificado y cumple los estándares de calidad actuales en términos de supervivencia y morbilidad en una unidad de referencia de cirugía hepática como la nuestra.

Para ello, hemos realizado un estudio retrospectivo a partir de una base de datos completada de forma prospectiva con los datos clínicos de 150 pacientes intervenidos quirúrgicamente de 183 resecciones hepáticas con intención curativa. Todos los pacientes se habían diagnosticado de adenocarcinoma colorrectal confirmado histológicamente (tanto en nuestro hospital como en otros centros) y presentaban MHCCR, sincrónicas o metacrónicas, consideradas resecables en el momento de la decisión quirúrgica. El presente estudio representa la continuación de los resultados obtenidos previamente en nuestro centro de trabajo y ya publicados^{67, 117}.

Este mismo proceso prospectivo de recopilación de datos y su posterior análisis estadístico retrospectivo es el que siguen la mayoría de los autores^{2, 10-12, 14, 18-20, 22-25, 27, 29, 31, 33, 34, 96, 101, 102, 110, 117-149, 253}, aunque con algunas diferencias entre ellos, sobre todo en cuanto al tamaño muestral. Aunque el objetivo para un futuro próximo es que aumente el número de pacientes, el tamaño muestral de este estudio es pequeño en relación con algunas series^{2, 14, 101, 110, 119, 120, 123, 125, 127, 133, 135, 138, 141, 142, 144, 146, 148, 149}, sobre todo si lo comparamos con estudios multicéntricos^{18, 22, 23, 33, 120, 122, 124, 129-132, 140, 145, 150, 151}. No obstante, nuestra serie posee un tamaño similar a las de otros autores^{31, 34, 126, 134} y es superior al de los estudios de otros centros^{24, 25, 96, 102, 117, 121, 128, 136, 137, 139, 143, 147}.

Hemos realizado un estudio histológico básico^{20, 67} de la pieza de resección (número y tamaño máximo tamaño de la/s MH, mínimo margen de resección, porcentaje de necrosis en la/s MH, presencia de microsatelitosis, tipo de crecimiento tumoral, grado de diferenciación tumoral)⁶⁷. Respecto al análisis histológico, hemos querido analizar mediante el presente trabajo, si un estudio ampliado al expuesto anteriormente^{20, 67} y basado en nuevos marcadores histológicos (porcentaje

de fibrosis y porcentaje de células viables tumorales en la/s MH), puede de igual modo, orientar hacia el pronóstico y la eficacia de la cirugía realizada.

Para minimizar sesgos o discrepancias en las observaciones^{54, 94}, el mismo patólogo fue quien revisó sistemáticamente y de forma retrospectiva^{44, 49, 54, 57, 58, 95} la totalidad de las muestras, realizando el análisis histológico (con técnicas de tinción de hematoxilina eosina)^{44, 67, 95} de las piezas de resección de nuestros pacientes. Además, el patólogo no tuvo información sobre los datos clínicos del paciente, ni el tipo de quimioterápicos administrados como tratamiento neoadyuvante ni de los resultados en cuanto a supervivencia y recurrencia de la enfermedad^{49, 54}.

En consonancia con la mayoría de los autores, como Poultides et al⁵⁸ o Adam et al⁵⁷, todos los datos del análisis histológico de la enfermedad hepática, han sido referentes a la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la primera hepatectomía. Tal y como describen en su metodología otros autores^{44, 49, 54, 55, 57, 61}, hemos realizado cortes desde el centro hasta la periferia de la lesión con un grosor de 5 mm. en la/s MH, seleccionando cortes de todas las áreas macroscópicamente significativas. Si en la pieza quirúrgica obtenida tras realizar la hepatectomía en un paciente, existía más de una MH, se procedió al análisis histológico, una por una, de todas las MHCCR presentes⁴⁴.

La mayoría de las series publicadas están constituidas por gran número de pacientes y describen el progreso de la cirugía hepática hacia una cirugía más segura, sobre todo en la última década^{101, 119, 120, 125}, aunque algunos autores no reflejan las mejoras quirúrgicas y perioperatorias que se han conseguido en estos años^{31, 27}. Una ventaja de nuestro estudio es que los datos que presentamos son recientes, ya que hemos comprobado que en la literatura hay pocos estudios en los últimos años que se basen exclusivamente en pacientes tratados a partir del año 2000 con el uso de nuevas líneas de QT^{101, 125, 129, 152}.

Existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante sobrestiman o infraestiman la respuesta a la QT^{47, 48} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. En este sentido, la respuesta histopatológica a la QT^{38, 49} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes, tal y como se ha observado en otro tipos de tumores como los de mama⁴⁸, osteosarcoma⁴⁹, cáncer de esófago⁵⁰, gástrico⁵¹ y rectal^{52, 53}. Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de los pacientes (n=150), hemos dividido la muestra en dos cohortes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%), siendo este último grupo derivado directamente

a cirugía sin neoadyuvancia. Tras realizar esta comparación, procedimos en el grupo de pacientes que recibió **QT neoadyuvante**⁵⁸ a determinar las curvas Kaplan-Meier de supervivencia actuarial y de supervivencia libre de enfermedad a 5 años respectivamente, en relación a cada una de las variables definidas en nuestro estudio que podrían actuar como de los factores pronósticos de respuesta histológica a la QT neoadyuvante. Esta misma metodología de trabajo ha sido llevada a cabo por otros grupos como Poultides et al⁵⁸ en 2012.

Hay que realizar una serie de puntualizaciones sobre la metodología estadística.

Primero, al realizar un análisis retrospectivo es posible que se hayan producido algunos sesgos de selección explicados por la propia naturaleza del estudio y por la variación en los criterios de selección de los pacientes durante el periodo de recogida de datos (6 años). De igual modo, otra limitación podría ser el hecho de que nuestro hospital es un centro de referencia, por lo que podría haber sesgos de selección en cuanto a que los pacientes más complejos se derivan a este centro¹¹¹.

Segundo, hemos analizado las curvas de supervivencia Kaplan-Meier¹¹⁵ de la serie global y por factores histológicos para obtener cifras de supervivencia actuarial a 1-3-5^{2, 11, 12, 14, 18, 20, 22-25, 27, 29, 31, 33, 34, 96, 101, 102, 104-114, 117-250} y supervivencia libre enfermedad a 1-3-5 años tras la hepatectomía^{2, 11, 12, 14, 18, 20, 22-25, 27, 29, 31, 33, 34, 96, 101, 102, 104-108, 110-114, 117-151, 153-218}, tal y como realizan otros grupos según la literatura revisada. Como posteriormente se analizará con mayor detalle, dado que no falleció ningún paciente en el postoperatorio inmediato (90 días siguientes a la primera hepatectomía^{104, 111, 114, 181, 186, 195-197, 251, 252}), no ha habido ninguna exclusión del análisis estadístico en cuanto a supervivencia global y libre de enfermedad, a diferencia de otros autores^{2, 20, 94}.

En nuestra serie de 150 pacientes sometidos a resección, los resultados de supervivencia a largo plazo han sido: supervivencia actuarial general a 1, 3 y 5 años del 94.7, el 65.8 y el 56.6% y supervivencia libre de enfermedad para los mismos periodos del 81.3, el 47.1 y el 33.5% respectivamente, lo que puede compararse de forma positiva con las series de pacientes de otros centros de referencia de cirugía hepática^{11, 18, 27, 96, 118-133}. Estas cifras favorables de supervivencia junto con una mortalidad nula, cifra inferior al 5% considerada como aceptable en la mayoría de las series^{11, 12, 18, 96, 111, 118-133, 235, 253}, justifican en la actualidad un abordaje quirúrgico agresivo en nuestros pacientes con MHCCR¹¹⁰. En este sentido, autores como Gayowski et al¹¹⁸, Iwatsuki et al¹²⁷, Minagawa et al¹²⁹, Tamandl et al¹⁰¹ Lendoire et al¹⁰² y Karoui et al²⁵⁴, han descrito series de pacientes en un periodo de 5 años sin mortalidad postoperatoria y con cifras bajas de morbilidad.

Hemos comentado anteriormente que existen estudios que han comprobado que las pruebas radiológicas preoperatorias tras tratamiento neoadyuvante sobreestiman la respuesta a la QT^{47, 48} por lo que la viabilidad tumoral real vendría determinada por el examen histológico. Por este motivo, la respuesta histopatológica a la QT^{38, 49} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes⁴⁹⁻⁵³. Con el objetivo de evaluar comparativamente la respuesta histológica a la QT, dentro de la totalidad de los pacientes, hemos dividido la muestra en dos cohortes de pacientes en función de si habían recibido QT neoadyuvante (n=74, 49.3%) o no (n=76, 50.7%). Al comparar ambos grupos para detectar **diferencias basales en cuanto a sus variables clínicas** hemos podido comprobar que los pacientes que recibieron QT neoadyuvante fueron más jóvenes (p=0.020), tuvieron mayor invasión ganglionar tras la resección del CCR primario (p=0.002), un estadio del CCR más avanzado (p=0.001), más MH sincrónicas con el CCR (p<0.001) y con enfermedad extrahepática (p<0.001) y un mayor número de hepatectomías mayores (p=0.002). Algunas de estas diferencias entre ambos grupos, se confirmaron también en los estudio de Adam et al⁵⁷, Chan et al⁵⁵ y Poultides et al⁵⁸.

En este sentido, el grupo del Paul Brousse (Adam et al⁵⁷, 2008) comparó la respuesta clínica (CCR-Complete Clinical Response) evaluada a través de TC y basada en criterios RECIST^{40, 41, 46} con la respuesta histopatológica (CPR-Complete Pathologic Response) y observó que la CPR fue 10 veces más frecuente que la complete clinical response.

La **respuesta histopatológica a la QT**^{38, 49, 54, 57, 58, 60, 61} también se ha propuesto en los últimos años como uno de los factores pronósticos más importantes en otros tipos de tumores como el de mama⁴⁸, osteosarcoma⁴⁹, esófago⁵⁰, gástrico⁵¹ y rectal^{52, 53}.

En la bibliografía⁵⁸ existen 3 formas de valorar y definir el grado de respuesta histológica a la QT: la necrosis, la fibrosis y la presencia de células viables tumorales. Nuestro grupo, para estudiar la eficacia de la QT ha valorado la respuesta histológica en base al porcentaje de **fibrosis** y de **células viables residuales tumorales** y de igual forma que realizó el grupo de Rubbia-Brandt et al⁴⁹, también hemos determinado el porcentaje de **necrosis tumoral**.

Nuestra metodología es equiparable a los grados de regresión tumoral (TRG-Tumor Regression Grading) definidos inicialmente por Mandard et al⁵⁰ para el cáncer de esófago y que posteriormente adaptó Rubbia-Brandt⁴⁹ para las MHCCR. Sin embargo, aunque la clasificación de Rubbia-Brandt⁴⁹ ha sido seguida posteriormente por otros autores^{60, 61, 255}, nosotros no hemos

empleado los 5 grados de regresión tumoral empleados por el grupo de Ginebra⁴⁹ sino que hemos tomado diferentes puntos de corte para cada una de las variables histológicas estudiadas tal y como realizó el grupo de del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Poultsides et al⁵⁸, 2012). Al seguir esta metodología, hemos evitado usar clasificaciones ambiguas de repuesta patológica (aquellas definidas como completa/incompleta⁵⁷, completa/mayor/menor⁵⁴ o por un sistema de clasificación TRG⁴⁹). Otros grupos como el francés de Adam et al⁵⁷ han acuñado términos también solapables, como la respuesta patológica completa (CPR-Complete Pathologic Response) antes mencionada o el grado de respuesta patológica (PRG-Pathological Response Grade) del grupo canadiense de Chan et al⁵⁵, que es en la que se ha pretendido basar nuestro estudio.

Para la necrosis tumoral, hemos tomado como referencia el punto de corte del 50% que se ha usado también por el grupo de Rubbia-Brandt et al⁴⁹, sin embargo no hemos clasificado a los pacientes en 4 estratos como ellos (<25%, 25-50%, 50-75% y $\geq 75\%$ ⁴⁹). En cuanto a la fibrosis, Poultsides et al⁵⁸ identificaron una fibrosis $\geq 40\%$ como factor pronóstico independiente de supervivencia en su estudio de 2012 y éste ha sido el punto de corte que hemos tomado también en nuestro estudio. Para la presencia de celularidad tumoral viable el punto de corte ha sido el 10%, que es el mismo que utilizan por Chan et al⁵⁵ para valorar el grado de respuesta patológica (PRG-Pathological Response Grade)⁵⁵, por lo que hemos usado la clasificación propuesta por este grupo canadiense⁵⁵ (ausencia de células tumorales, PGR3; porcentaje de células tumorales viables <10%, PGR2; y células tumorales viables >10%, PGR1). Otros autores toman como referencia otros puntos de corte como el grupo de Poultsides et al⁵⁸ para los que una respuesta patológica $\geq 75\%$ (basada en el porcentaje de células tumorales no-viables tras la neoadyuvancia) fue un factor pronóstico independiente clasificando a los pacientes en cuartiles (<50%, 50-74%, 75-99% y 100%). Otros autores^{44, 95}, para valorar la presencia de celularidad tumoral viable usan los puntos de corte <1%, 1-49% y $\geq 50\%$, definidos por Blazer et al⁵⁴. Adam et al⁵⁷ subdividió a sus pacientes sólo con el punto de corte del 1% para diferenciar entre respuesta completa (0% de células viables residuales) o no ($\geq 1\%$).

Según lo definido por otros grupos de trabajo^{49, 54, 58}, la proporción de tumor viable en la MHCCR se ha calculado como una suma semicuantitativa^{49, 60, 61} de proporciones (porcentajes respecto del 100% del área o de la superficie de la MHCCR). Hemos empleado este método semicuantitativo porque puede ser fácilmente reproducible sin aumento de la variabilidad interobservador^{49, 60, 61}. Sin embargo, otros grupos^{44, 54, 95} consideran que es un método con un grado de subjetividad nada despreciable.

A diferencia de otros grupos^{49, 55, 58, 61}, nosotros no hemos usado el dato de la mucina acelular por no considerarla como representativa en nuestra serie dado que en más del 90% de las muestras analizadas por el patólogo no estaba presente (datos no mostrados).

En cuanto a la influencia sobre la supervivencia y la recurrencia a 5 años de los factores histológicos necrosis, fibrosis y celularidad viable tumoral respecto de toda nuestra serie (n=150), hemos comprobado que la fibrosis $\geq 40\%$ no se comportó en nuestros pacientes como un factor pronóstico significativo sobre la supervivencia (50.4 vs 58%, $p=0.710$) ni de recurrencia (39.7 vs 32.7%, $p=0.855$). Lo mismo sucedió con el porcentaje de células tumorales viables $<10\%$ (SG comparada a 5 años: 66.7 vs 56.2%, $p=0.383$; SLE a 5 años: 41.2 vs 32.6%, $p=0.286$). Sin embargo, una necrosis mayor 50% en nuestra serie, se comportó como un factor pronóstico de mayor supervivencia a 5 años (73.7% vs 47.9%, $p=0.003$) mostrando también una tendencia en cuanto a una menor recurrencia a 5 años (45.3 vs 27.3%, $p=0.092$), aunque sin significación estadística. Estos resultados no son comparables a la mayoría de las series actuales publicadas^{49, 54, 57, 60, 61} dado que la mayoría de los estudios intentaron relacionar la respuesta histopatológica exclusivamente en el grupo de pacientes que recibieron QT neoadyuvante^{38, 49, 54, 57, 58, 60, 61}, y analizaron su comportamiento como factor pronóstico sobre la supervivencia y/o recurrencia de estos pacientes.

Para Rubbia-Brandt⁴⁹ la supervivencia libre de enfermedad a 5 años en aquellos pacientes con neoadyuvancia que obtuvieron una respuesta completa o parcial (38% y 37%), fue significativamente superior a la de los pacientes sin respuesta a la neoadyuvancia (15%). Del mismo modo, la supervivencia global a 5 años fue significativamente mayor en los pacientes con respuesta completa (41%) o respuesta parcial (38%) que en los pacientes que mostraron ausencia de respuesta a la QT (9%). En nuestro estudio, la supervivencia actuarial y libre de enfermedad a 5 años de los pacientes tratados con QT neoadyuvante fue del 52.2% y del 32% respectivamente, resultados superiores a los del grupo de Ginebra⁴⁹. Estas diferencias pueden explicarse en parte por tres hechos. Primero, en nuestra serie el 49.3% (74/150 pacientes) fueron tratados con QT neoadyuvante mientras que en su serie este porcentaje fue del 61.4%. Esta circunstancia puede estar ligada a otras características de su serie como la sincronidad (52.5%) que en comparación con la nuestra (42%), puede haber contribuido a un sesgo en la comparación entre sus resultados y los nuestros. Segundo, en nuestra serie el 44.6% de nuestros pacientes (33/74) fueron tratados con ciclos basados en terapias diana al indicar la neoadyuvancia mientras que en su estudio no se detalla el número de pacientes tratados con estos quimioterápicos o simplemente no fueron tratados de esta forma. Tercero, en nuestra serie y en la de Klinger et al⁶⁰ los pacientes con

celularidad viable fueron candidatos a recibir QT adyuvante tras la hepatectomía lo que también puede haber contribuido a la obtención de estas diferencias. No obstante, en el estudio de Klinger et al⁶⁰ no se hace referencia al porcentaje real de enfermos con adyuvancia y la comparación con nuestra serie es compleja. En nuestro estudio, la QT adyuvante se administró al 86.7% de los pacientes (130/150), con una mediana de ciclos de 6 y basados en 5-FU/AF (98.5%, 128/130) y en oxaliplatino (76.2%, 99/130). Tanto el irinotecan como los agentes diana (anticuerpos monoclonales antiEGFR y antiVGFGR) se administraron en menos casos (25.4% y 20%, respectivamente).

Como hemos expuesto anteriormente, en nuestro estudio tanto la supervivencia actuarial a 5 años (52.2 vs 61.3%, $p=0.653$) como la supervivencia libre de enfermedad (32 vs 35.3%, $p=0.462$), no fue significativamente distinta entre ambos grupos, a pesar de que los enfermos del grupo que recibió neoadyuvancia presentaban lesiones consideradas irresecables inicialmente o factores de mal pronóstico por lo que nos planteamos evaluar si la respuesta histológica pudo influir sobre estos resultados. Por estos motivos, también nosotros hemos dividido la muestra en dos cohortes de pacientes en función de si habían recibido o no QT neoadyuvante al igual que otros grupos como el de Poultides et al⁵⁸.

En nuestro estudio, la supervivencia actuarial y libre de enfermedad a los 5 años de los pacientes tratados con QT neoadyuvante ($n=74$) fue del 52.2% y del 32% respectivamente. El hecho de que nuestra cifra de supervivencia sea superior a la del grupo de Gervaz et al⁶¹ (31%) e inferior a la del grupo de Chan et al⁵⁵ (61%), posiblemente se explique porque los primeros⁶¹ sólo incluyeron en su estudio a pacientes con cirugía secuencial inversa (29 pacientes) y los segundos⁵⁵ tuvieron una muestra menor de pacientes (50 vs 150 pacientes), más jóvenes (56 vs 64 años) y con menor índice de transfusión en la hepatectomía (24 vs 66%). No obstante, el grupo de Chan et al⁵⁵ presentó una cifra de supervivencia libre de recurrencia a 5 años inferior a la nuestra (21 vs 32%).

En el estudio europeo de 2007, el grupo suizo de Rubbia-Brandt et al⁴⁹ sobre 181 pacientes (112 con neoadyuvancia y 69 con cirugía inicial, el porcentaje de áreas con necrosis fue significativamente menor en pacientes tratados con neoadyuvancia y el porcentaje de fibrosis fue mayor (más TRG 1-2) al de los pacientes tratados directamente con cirugía (más TRG 4-5). En cuanto a los factores pronósticos definidos en nuestro estudio de respuesta histopatológica (necrosis, fibrosis y celularidad viable tumoral) hemos comprobado que al comparar las dos cohortes, los pacientes que recibieron neoadyuvancia presentaron mayor porcentaje de áreas de fibrosis ($p=0.046$) y de menor celularidad viable ($p=0.047$).

Aunque la significación obtenida en el análisis univariante no se pudo corroborar en el multivariante, en nuestra serie, los resultados mostrados por la fibrosis (el 16.2% de los pacientes con neoadyuvancia presentaron fibrosis $\geq 40\%$ frente a sólo el 6.8% de los pacientes sin neoadyuvancia) está en consonancia con el estudio de Poultides et al⁵⁸ y en cierto modo con los resultados de Rubbia-Brandt et al⁴⁹, Gervaz et al⁶¹ y Klinger et al⁶⁰. Según nuestros resultados, la significación estadística respecto de la celularidad residual viable (el 17.6% de los pacientes con neoadyuvancia presentaron poca celularidad viable $< 10\%$ frente a sólo el 6.8% de los pacientes sin neoadyuvancia) está también en consonancia con el estudio de Poultides et al⁵⁸, Chan et al⁵⁵, Adam et al⁵⁷, Blazer et al⁵⁴ y otros grupos^{49, 60, 61}.

Según diferentes autores^{49, 67, 256-258}, tanto la necrosis como la fibrosis tumoral tienen relación con la respuesta de las MH a la QT neoadyuvante. Nuestros resultados, se desmarcan de los que indicaban una relación entre la necrosis y la respuesta de las MH a la QT neoadyuvante^{251, 254, 256, 257, 259}. Desde un punto de vista histológico, para determinados grupos^{49, 58, 61}, la fibrosis tumoral es un parámetro incluso más fiable que la necrosis para valorar la respuesta a la neoadyuvancia porque consideran la necrosis como un fenómeno espontáneo que refleja la hipoxia tumoral y no como mecanismo mediado por la apoptosis celular provocada por la QT⁴⁹. No obstante, para otros autores^{49, 54, 55}, la presencia de celularidad tumoral viable tras la administración de QT neoadyuvante es el parámetro más importante y común a los sistemas propuestos para evaluar la respuesta histológica a la neoadyuvancia^{49, 54, 57, 260}.

Nuestro estudio orienta hacia el hecho de que la fibrosis es, junto con el porcentaje de células viables, uno de los componentes de respuesta histopatológica a tener en cuenta tras la neoadyuvancia y aleja otras variables como la necrosis ($p=0.360$), la presencia de pseudocápsula ($p=0.534$), el patrón hipóxico-angiogénico ($p=0.158$) y la presencia de casquete tumoral ($p=0.197$) como marcadores pronósticos de respuesta a la neoadyuvancia. La ausencia de significación estadística entre las 2 cohortes al valorar estas últimas variables, posiblemente se explique por el hecho de que en nuestra serie el 72.4% (55/76) de los pacientes sin QT neoadyuvante se sometieron a QT coadyuvante a la resección del CCR frente a un 27% (20/74) de los que se trataron neoadyuvancia, dado que entre otras situaciones, el 70.3% de las MH (52/74) fueron sincrónicas frente al 14.5% (11/76) que fueron metacrónicas.

Además, la fibrosis y la escasez de células viables fue rara en el grupo de pacientes que no recibieron QT con al menos 6 meses de antelación a la hepatectomía. Nuestra cifra de fibrosis del 6.8% en estos pacientes comparada con el 16.2% del grupo de QT neoadyuvante y nuestra cifra de

celularidad residual viable del 93.2% frente al 82.4% de los pacientes con neoadyuvancia, podría reflejar el efecto retardado de la QT sistémica en las MH indetectables.

En cuanto a la influencia sobre la supervivencia y la recurrencia a 5 años de los factores histológicos necrosis, fibrosis y celularidad viable tumoral dentro del grupo de pacientes de nuestra serie con QT neoadyuvante (n=74) hemos comprobado que tanto la necrosis $\geq 50\%$ (SG comparada a 5 años: 80 vs 38.7%, $p=0.004$; SLE a 5 años: 51.1 vs 23.9%, $p=0.025$) como el porcentaje de células tumorales viables $<10\%$ (SG comparada a 5 años: 76.9 vs 47.2%, $p=0.041$; SLE a 5 años: 48.5 vs 28.3%, $p=0.044$), han sido considerados como factores pronósticos tanto de supervivencia como de recurrencia a 5 años. Por el contrario, la fibrosis no se comportó en nuestros pacientes como un factor pronóstico ni de supervivencia (27.8 vs 56.6%, $p=0.142$) ni de recurrencia (25 vs 33.2%, $p=0.239$).

Nuestras cifras quedan lejos de las del grupo del Paul Brousse de Adam et al⁵⁷, para los que los pacientes con CPR tuvieron una supervivencia especialmente alta de en torno al 76% a los 5 años (comparada con el 45% de los pacientes sin CPR) y una supervivencia libre de enfermedad también elevada a los 5 años (69% vs 19%). En su grupo de pacientes sin CPR, las cifras de SG y SLE a 5 años son inferiores a las nuestras siguiendo su punto de corte de celularidad viable $\geq 1\%$ (51.1% y 32%; datos no mostrados).

No obstante, a la hora de comparar nuestros resultados con los del Paul Brousse, debemos considerar varias cuestiones metodológicas que diferencian nuestro trabajo del suyo y que pueden haber sesgado la comparación. Primero, estos autores compararon 29 pacientes con respuesta patológica completa (4%, 29/767 pacientes) frente al 2.7% (2/74 pacientes) de la nuestra. Además, fueron más jóvenes y tuvieron MH más pequeñas que los pacientes que no obtuvieron CPR completa (738 pacientes, 96%). Segundo, en los casos en los que existían dudas histológicas sobre esta CPR, se realizó un estudio inmunohistoquímico adicional con CK-7 y CK-20 que nosotros no realizamos en ningún caso.

Las cifras de supervivencia a 5 años para cada uno de los tres estratos planteados en el estudio del grupo americano de Blazer et al⁵⁴ fueron del 75% para respuesta completa (9% de los 271 pacientes) del 75%, para respuesta mayor 56% y para respuesta menor 33% (las diferencias entre una respuesta completa y una mayor, entre una respuesta mayor y menor, fueron significativas). En su grupo de pacientes con respuesta mayor o completa, las cifras de SG a 5 años son solapables a las nuestras siguiendo su punto de corte de celularidad viable $<50\%$ (56%-75% vs

60.3% de nuestra serie; datos no mostrados). Respecto a la respuesta menor, en su serie la SG a 5 años es inferior a la nuestra siguiendo su punto de corte de celularidad viable $\geq 50\%$ (33% vs 42.6% de nuestra serie; datos no mostrados). No obstante, parte de los sesgos en la comparación de nuestros resultados con los de Adam et al⁵⁷ se producen también en este estudio⁵⁴.

La supervivencia a 5 años en los pacientes con respuesta histológica completa para Adam et al⁵⁷ (4%, 29/767 pacientes) y Blazer et al⁵⁴ (9% de los 271 pacientes) osciló entre el 75 y 76%, mientras que para el grupo de Poultides⁵⁸ fue del 94% (8% de los 249 pacientes con neoadyuvancia). La respuesta patológica completa en el estudio de Chan et al⁵⁵ se mantuvo en consonancia con los estudios anteriores (12% de los 50 pacientes). La comparación de estas cifras en nuestra serie no es factible, dado que no pudimos analizar las cifras de supervivencia por el escaso número de pacientes con respuesta histológica completa (2.7%, 2/74 pacientes). En este sentido, consideramos que una respuesta patológica completa no debe de ser considerada como sinónimo de curación⁵⁷, por lo que no se debe considerar como un estrato de pacientes independientes. Esta es una de las razones por las que hemos unificado la PRG2 y 3 como celularidad viable $<10\%$ al igual que Chan et al⁵⁵.

Klinger et al⁶⁰ también obtuvieron una supervivencia a 5 años del 76% para pacientes con respuesta mayor. Estas diferencias podían estar basadas en las mejoras radiológicas para valorar criterios RECIST^{40, 41, 46} y quimioterápicas^{6, 12, 15, 17, 101, 125, 129, 152} acontecidas estos últimos años; al uso preoperatorio de QT intraarterial⁵⁸ asociada a QT sistémica en el 11% de los casos por parte de algunos autores. No obstante estas diferencias son difíciles de demostrar a través del diseño retrospectivo de nuestro estudio, por lo que son necesarios estudios randomizados prospectivos que tengan en cuenta el uso de la influencia en la supervivencia de la QT adyuvante⁶⁰, RF, rehepatectomías, presencia de EHD y el valor del PET-TC⁶⁰ en la detección de recurrencia tumoral intra y extrahepática.

En el estudio de Chan et al⁵⁵ de 2010 se objetivó una buena respuesta patológica (PGR2-3) a la QT neoadyuvante en 17 pacientes (34% de su serie) frente a 13 pacientes de la nuestra (17.6%). A pesar de estas diferencias entre su serie y la nuestra, en ambos trabajos la respuesta patológica basada en un porcentaje de celularidad viable $<10\%$ (PGR2-3) fue un factor pronóstico independiente predictivo de mayor supervivencia y menor recurrencia a 5 años y además con cifras solapables (80 vs 76% para la SG y 42 vs 48.5% para la SLE). En el estudio de Chan et al⁵⁵ la estratificación en grupos de PGR, viene definida como único criterio por el porcentaje de células viables (similar al TGR en cuanto a respuesta completa del estudio de Rubbia-Brandt⁴⁹) lo que

ocurre es que en el estudio de Chan et al⁵⁵ no se encontró correlación con mucina, fibrina o necrosis debido posiblemente, a que el tamaño muestral de la cohorte analizada fue pequeño (50 pacientes). Sin embargo, nuestro grupo si evidenció que tanto la necrosis tumoral $\geq 50\%$ como el porcentaje de células tumorales viables $< 10\%$, fueron factores de buen pronóstico tanto de supervivencia como de recurrencia a 5 años en nuestra serie aunque el análisis multivariante no los confirmó. En cuanto al estudio de Blazer et al⁵⁴ el análisis multivariante determinó que los factores independientes sobre la supervivencia fueron la respuesta patológica (mayor vs menor) y la afectación de los márgenes quirúrgicos tras la QT y resección. El estudio de Chan et al⁵⁵ encontró en el análisis multivariante a la edad, al número de MH y al PGR como factores predictivos de supervivencia.

La metodología seguida por el grupo de Poultides⁵⁸ es similar a la de nuestro estudio y además el seguimiento de sus pacientes (42 meses) fue parecido al nuestro (43.3 meses). Sin embargo, no hemos podido identificar como ellos⁵⁸ el papel de la fibrosis como factor pronóstico de supervivencia tras la cirugía. No obstante, debemos tener en cuenta que nuestro estudio posee un menor número de pacientes tanto en el grupo de neoadyuvancia (249 vs 74) como en el de cirugía inicial (117 vs 76) por lo que en el futuro sería interesante aumentar nuestro tamaño muestral para aclarar si el número de pacientes verdaderamente ha influido en estas diferencias.

No obstante, nuestro estudio tiene una serie de limitaciones que pueden haber sesgado en cierta forma algunos de los resultados obtenidos. Primero, es un estudio diseñado retrospectivamente^{49, 54, 57, 58, 60} a diferencia de los de 2010 de Gervaz et al⁶¹ y Chan et al⁵⁵. Al igual que les sucede a otros grupos⁶⁰, una de las principales limitaciones inherente a la propia naturaleza retrospectiva del estudio, es la de que los grupos comparados no fueron tratados al mismo tiempo. Segundo, los pacientes se sometieron durante el periodo del estudio a diferentes protocolos de neoadyuvancia^{54, 57}. Tercero, debemos tener en cuenta que hay diferencias histológicas que probablemente estén más relacionadas con el microambiente tumoral que con la quimiosensibilidad de células tumorales⁶¹, difíciles de demostrar a través del diseño de este trabajo.

Otra cuestión metodológica importante a tener en cuenta, es que nosotros no hemos estudiado la respuesta histológica en función de cada quimioterápico administrado en la neoadyuvancia a diferencia de lo que realizaron otros autores como respecto de estos autores^{49, 58, 60}. Para Rubbia-Brandt et al⁴⁹ con QT neoadyuvante basada en oxaliplatino más del 80% de los pacientes tuvieron algún grado de regresión histológica; para Gervaz et al⁶¹ la combinación de oxaliplatino e irinotecan mostró un grado de regresión tumoral; para Blazer et al⁵⁴ la QT

neoadyuvante basada en 5-FU más oxaliplatino y bevacizumab produjo más de un 60% de respuestas completas o mayores; estudios como el de Benoist et al⁵⁹ y Klinger et al⁶⁰ confirmaron que la neoadyuvancia basada en bevacizumab y oxaliplatino se asoció también con una respuesta patológica mayor en las MHCCR. Poultides et al⁵⁸ en su análisis multivariante, determinó que la asociación con bevacizumab se asoció a una mayor probabilidad de fibrosis $\geq 40\%$ y que la asociación con QT intraarterial se asoció a una mayor probabilidad de alcanzar una respuesta patológica $\geq 75\%$.

La respuesta histopatológica a la QT neoadyuvante^{38, 49} basada en la presencia en las MHCCR de una necrosis $\geq 50\%$ o de un porcentaje de células tumorales viables $< 10\%$, en nuestra serie influyó tanto en la supervivencia y como en la recurrencia a 5 años tras la cirugía en los pacientes con MHCCR al igual para otros grupos^{49, 54, 55, 57, 58, 60}.

Dado que una de nuestras principales limitaciones es el pequeño tamaño muestral y alguna/s de la/s variables estudiadas puede haber actuado como factor de confusión a la hora de confirmar los resultados del análisis univariante en el multivariante, al igual que Chan et al⁵⁵, creemos importante que en el futuro se realicen estudios propectivos, multicéntricos y randomizados pero unificando protocolos de neoadyuvancia.

V. CONCLUSIONES

1.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, en relación a los factores pronósticos histológicos de respuesta a la neoadyuvancia definidos en nuestro estudio, una necrosis tumoral inferior al 50% ha sido un factor de mal pronóstico significativo sobre la supervivencia actuarial.

2.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR, al determinar la respuesta histológica tumoral en los pacientes que recibieron QT neoadyuvante y compararla con la de los pacientes que no la recibieron, una fibrosis tumoral inferior al 40% y una celularidad residual tumoral viable superior al 10%, han sido marcadores histológicos predictivos de una peor respuesta a la neoadyuvancia.

3.- En nuestra serie de pacientes intervenidos de MHCCR que recibieron QT neoadyuvante, en relación a los factores pronósticos histológicos de respuesta a la neoadyuvancia definidos en nuestro estudio, una necrosis tumoral inferior al 50% y una celularidad residual tumoral viable superior al 10%, han sido factores de mal pronóstico significativos sobre la supervivencia actuarial y sobre la supervivencia libre de enfermedad.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for research on cancer: GLOBOCAN 2008 data. World Health Organization (WHO). *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008*. [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr>
2. Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, Kemeny N, Brennan MF, Blumgart LH, D'Angelica M. *Actual 10 year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure*. J Clin Oncol. 2007; 25: 4575-80.
3. Adam R, Lucidi V, Bismuth H. *Hepatic colorectal metastases: Methods of improving resectability*. Surg Clin N Am. 2004; 84: 659-71.
4. American Cancer Society. *Global cancer facts and figures*. Atlanta GA: American Cancer Society; 2011 [Consultado en Agosto 2012]. Disponible en: <http://www.cancer.org>
5. Figueras J. *Metástasis hepáticas masivas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2005; 77: 313-4.
6. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. *Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1271-80.
7. Fusai G, Davidson BR. *Strategies to increase the resectability of liver metastases from colorectal cancer*. Dig Surg. 2003; 20: 481-496.
8. Mentha G, Majno P, Terraz S, Rubbia-Brandt L, Gervaz P, Andres A, Allal AS, Morel P, Roth AD. *Treatment strategies for the management of advanced colorectal liver metastases detected synchronously with the primary tumour*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: S76-83.
9. Borrego-Estella VM. *Introducción*. En: *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 12-129.
10. Torras J, Figueras J. *Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal*. Cir Esp. 2003; 73: 68-73.
11. López-Andújar R, Montalvá-Orón E, Moya-Herraiz A, Redondo-Cano C et al. *Reflexiones sobre 250 intervenciones de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 81: 269-75.
12. Figueras J, Torras J, Martí-Rague J, Valls C, Ramos E, Navarro M et al. *Resección quirúrgica de las metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Tratamiento de las recidivas*. Cir Esp. 2004; 76: 292-9.
13. Pawlik TM, Schlick RD, Choti MA. *Expanding criteria for resectability of colorectal liver metastases*. The Oncologist. 2008; 13: 51-64.
14. Figueras J, Torras J, Valls C, Lladó L, Ramos E, Martí Ragué J, Serrano T, Fabregat J. *Surgical resection of colorectal liver metastases in patients with expanded indications: a single center experience with 501 patients*. Dis Colon Rectum. 2007; 50: 478-88.
15. Adam R, Hoti E, Bredt LC. *Estrategias oncoquirúrgicas en el cáncer hepático metastático*. Cir Esp. 2011; 89: 10-19.
16. Penna C, Nordlinger B. *Surgery and local treatments of liver metastases from colorectal cancer: How to improve results*. Scand J Surg. 2003; 92: 90-6.

17. Durán Giménez-Rico H, García Aguilar J, Iborra P, Guerrero V. *Metástasis hepáticas de origen colorrectal: ¿Es posible la cirugía basada en la mejor evidencia clínica?* Cir Esp. 2005; 78: 75-85.
18. 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; 88: 980-5.
19. Figueras J, Torras J, Valls C, Ramos E et al. *Resección de metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. Índice de resecabilidad y supervivencia a largo plazo.* Cir Esp. 2001; 70: 27-33.
20. Marín C, Robles R, Pérez D, López A et al. *Factores pronósticos tras resección hepática de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal.* Cir Esp. 2009; 85: 32-9.
21. Gardner OJ, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, Primrose JN, Parks RW. *Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases.* Gut. 2006; 55: 1-8.
22. 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 cancer: analysis of survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma.* Ann Surg. 1992; 216: 493-504.
23. Abdalla EK, Ribero D, Pawlik TM, Zorzi D, Curley SA, Muratore A, Andres A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Resection of hepatic colorectal metastases involving the caudate lobe: perioperative outcome and survival.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 66-72.
24. White RR, Avital I, Sofocleous CT, Brown KT, Brody LA, Covey A, Getrajdman GI, Jarnagin WR, Dematteo RP, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *Rates and patterns of recurrence for percutaneous radiofrequency ablation and open wedge resection for solitary colorectal liver metastasis.* J Gastrointest Surg. 2007; 11: 256-63.
25. Lee WS, Yun SH, Chun HK, Lee WY, Kim SJ, Choi SH, Heo JS, Joh JW, Choi D, Kim SH, Rhim H, Lim HK. *Clinical outcomes of hepatic resection and radiofrequency ablation in patients with solitary colorectal liver metastasis.* J Clin Gastroenterol. 2008; 42: 945-9.
26. Abdalla E. *Surgical management of colorectal liver metastases.* Commun Oncol. 2009; 6: 349-57.
27. Artigas V, Marín Hargreaves G, Marcuello E, Pey A et al. *Resección quirúrgica de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. Experiencia del Hospital de Sant Pau.* Cir Esp. 2007; 81: 339-44.
28. 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. 2009; 35: 302-6.
29. Robles R, Marín C, Fernández JA, Ramírez P et al. *Hacia la mortalidad cero en las resecciones hepáticas. Presentación de 200 casos consecutivos.* Cir Esp. 2005; 78: 19-27.
30. Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, Lundstedt C, Hagerstrand Y, Ranstam J et al. *Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries.* Br J Surg. 1986; 73: 727-31.
31. Martí J, Marta M, Fuster J, Comas J, Cosa R, Ferrer J, Molina V, Romero J, Fondevila C, Charco R, García-Valdecasas JC. *Prognostic factors and time-related changes influence results of colorectal liver metastases surgical treatment: A single-center analysis.* Worl J Gastroenterol. 2009; 15: 2587-94.
32. Primrose JN. *Surgery for colorectal liver metastases.* Br J Cancer. 2010; 102: 1313-18.

33. Livermetsurvey. *International registry of liver metastases of colorectal cancer*. [Consultado en Agosto, 2012]. Disponible en: <http://www.livermetsurvey.org>
34. Tanaka K, Shimada H, Ueda M, Matsuo K, Endo I, Togo S. *Long-Term characteristics of 5-year survivors after liver resection for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1336-46.
35. Chua TC, Saxena A, Liauw W, Kokandi A, Morris DL. *Systematic review of randomized and nonrandomized trials of the clinical response and outcomes of neoadjuvant systemic chemotherapy for resectable colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 492-501.
36. Shekarriz H, Shekarriz B, Kujath P, Eckmann C, Bürk C, Comman A, Bruch HP. *Hydro-Jet-assisted laparoscopic cholecystectomy: a prospective randomized clinical study*. Surgery. 2003; 133: 635-40.
37. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B et al. *Tumour progression while on chemotherapy: a contraindication to the liver resection for multiple colorectal metastases?* Ann Surg. 2004; 240: 1052-64.
38. Capussotti L et al. *Results of surgery and prognostic factors*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 55-74.
39. 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.
40. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. *New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors (RECIST Guidelines)*. J Natl Cancer Inst. 2000; 92: 205-16.
41. Therasse P, Eisenhauer EA, Verweij J. *RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment*. Eur J Cancer. 2006; 42: 1031-9.
42. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, Couture F, Sirzén F, Cassidy J. *Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study*. J Clin Oncol. 2008; 26: 2013-9.
43. Grothey A, Hedrick EE, Mass RD, Sarkar S, Suzuki S, Ramanathan RK, Hurwitz HI, Goldberg RM, Sargent DJ. *Response-independent survival benefit in metastatic colorectal cancer: a comparative analysis of N9741 and AVF2107*. J Clin Oncol. 2008; 26: 183-9.
44. Maru DM, Kopetz S, Boonsirikamchai P, Agarwal A, Chun YS, Wang H, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Vauthey JN, Loyer EM. *Tumor thickness at the tumor-normal interface: a novel pathologic indicator of chemotherapy response in hepatic colorectal metastases*. Am J Surg Pathol. 2010; 34: 1287-94.
45. Chun YS, Vauthey JN, Boonsirikamchai P, Maru DM, Kopetz S, Palavecino M, Curley SA, Abdalla EK, Kaur H, Charnsangavej C, Loyer EM. *Association of computed tomography morphologic criteria with pathologic response and survival in patients treated with bevacizumab for colorectal liver metastases*. JAMA. 2009; 302: 2338-44.
46. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. *New*

response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009; 45: 228-47.

47. Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA et al. *Clinical and radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy.* Breast Cancer Res Treat. 2005; 92: 231-8.

48. Bertheau P, Lerebours F, Mounier N et al. *Prognostic significance of a combined clinicopathologic score for response to primary systemic therapy in locally advanced breast cancer.* Oncol Rep. 2005; 14: 513-20.

49. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, Roth AD, Andres A, Audard V, Sartoretti P, Dousset B, Majno PE, Soubrane O, Chaussade S, Mentha G, Terris B. *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. 2007; 18: 299-304.

50. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC et al. *Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations.* Cancer. 1994; 73: 2680-6.

51. Ajani JA, Mansfield PF, Crane CH et al. *Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: Degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome.* J Clin Oncol. 2005; 23: 1237-44.

52. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W et al. *Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy.* Cancer. 2002; 94: 1121-30.

53. Rullier A, Laurent C, Vendrely V et al. *Impact of colloid response on survival after preoperative radiotherapy in locally advanced rectal carcinoma.* Am J Surg Pathol. 2005; 29: 602-6.

54. Blazer DG 3rd, Kishi Y, Maru DM, Kopetz S, Chun YS, Overman MJ, Fogelman D, Eng C, Chang DZ, Wang H, Zorzi D, Ribero D, Ellis LM, Glover KY, Wolff RA, Curley SA, Abdalla EK, Vauthey JN. *Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases.* J Clin Oncol. 2008; 26: 5344-51.

55. Chan G, Hassanain M, Chaudhury P, Vrochides D, Neville A, Cesari M, Kavan P, Marcus V, Metrakos P. *Pathological response grade of colorectal liver metastases treated with neoadjuvant chemotherapy.* HPB (Oxford). 2010; 12: 277-84.

56. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, Ferrell LD, Liu YC, Torbenson MS, Unalp-Arida A, Yeh M, McCullough AJ, Sanyal AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology. 2005; 41: 1313-21.

57. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Lévi F, Paule B, Guettier C, Kunstlinger F, Delvart V, Azoulay D, Castaing D. *Complete pathologic response after preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases: myth or reality?* J Clin Oncol. 2008; 26: 1635-41.

58. Poultsides GA, Bao F, Servais EL, Hernandez-Boussard T, DeMatteo RP, Allen PJ, Fong Y, Kemeny NE, Saltz LB, Klimstra DS, Jarnagin WR, Shia J, D'Angelica MI. *Pathologic response to preoperative chemotherapy in colorectal liver metastases: fibrosis, not necrosis, predicts outcome.* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2797-804.

59. Benoist S, Brouquet A, Penna C, Julié C, El Hajjam M, Chagnon S, Mitry E, Rougier P, Nordlinger B. *Complete response of colorectal liver metastases after chemotherapy: does it mean cure?* J Clin Oncol. 2006; 24: 3939-45.
60. Klinger M, Tamandl D, Eipeldauer S, Hacker S, Herberger B, Kaczirek K, Dorfmeister M, Gruenberger B, Gruenberger T. *Bevacizumab improves pathological response of colorectal cancer liver metastases treated with XELOX/FOLFOX.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2059-65.
61. Gervaz P, Rubbia-Brandt L, Andres A, Majno P, Roth A, Morel P, Mentha G. *Neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IV colorectal cancer: a comparison of histological response in liver metastases, primary tumors, and regional lymph nodes.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2714-9.
62. Serrablo A, Tejedor L, Borrego-Estella V, Esarte J. *Colorectal liver metastasis: Current management.* En: *Liver tumors.* Tajana Jevtic, editor. Croacia: InTech-Open Access Publisher. 2011. p. 145-174.
63. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS et al. *Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy.* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 514-622.
64. Rosty C, Chazal M, Etienne MC, Letoublon C, Bourgeon A, Delpero JR, Pezet D, Beaune P, Laurent-Puig P, Milano G. *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. 2001; 95: 162-7.
65. Lyall MS, Dundas SR, Curran S, Murray GI. *Profiling markers of prognosis in colorectal cancer.* Clin Cancer Res. 2006; 12: 1184-91.
66. Etienne MC, Chazal M, Laurent-Puig P, Magne N, Rosty C, Formento JL, Francoual M, Formento P, Renee N, Chamorey E, Bourgeon A, Seitz JF, Delpero JR. *Prognostic value of tumoral thymidylate synthase and p53 in metastatic colorectal cancer patients receiving fluorouracil based chemotherapy: phenotypic and genotypic analyses.* J Clin Oncol. 2002; 20: 2832-43.
67. Borrego-Estella VM, Hörndler-Argarate C, Molinos-Arruebo I, Ramia-Angel JM, Esarte-Muniaín JM, Serrablo A. *Histology and immunohistochemical analysis in patients with liver metastases for colorectal cancer based on tissue microarrays.* J Gastroenterol Hepatol Res. 2012; 1: 294-301.
68. Petrowsky H, Sturm I, Graubitz O, Kooby DA, Staib-Sebler E, Gog C, Kohne CH, Hillebrand T, Daniel PT, Fong Y, Lorenz M. *Relevance of Ki-67 antigen expression and K-ras mutation in colorectal liver metastases.* Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 80-7.
69. Mezhir JJ, D'Ángelica ML. *Prognostic markers and staging systems for patients with colorectal liver metastases.* J Gastrointest Surg. 2011; 15: 406-409.
70. Spelt L, Andersson B, Nilsson J, Andersson R. *Prognosis models for outcome following liver resection for colorectal cancer metastases: A systematic review.* Eur J Surg Oncol. 2011; 38: 16-24.
71. Gregoire E, Hoti E, Gorden DL, de la Serna S, Pascal G, Azoulay D. *Utility or futility of prognostic scoring system for colorectal liver metastases in an era of advanced multimodal therapy.* Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 568-574.
72. Fan CW, Wen L, Qiang ZD, Chen T, Zhou ZG, Mo XM, Hu JK. *Prognostic significance of relevant markers of cancer stem cells in colorectal cancer. A metaanalysis.* Hepatogastroenterology. 2012; 59: 1421-7.

73. Brittan M, Wright NA. *Stem cell in gastrointestinal structure and neoplastic development*. Gut. 2004; 53: 899-910.
74. O'Brien C, Pollett A, Gallinger S, Dick J. *A human colon cancer cell capable of initiating tumour growth in immunodeficient mice*. Nature. 2006. 445: 106-110.
75. Ieta K, Tanaka F, Haraguchi N, Kita Y, Sakashita H, Mimori K. *Biological and Genetic Characteristics of Tumor Initiating Cells in Colon Cancer*. Ann Surg Oncol. 2008: 638-48.
76. Dalerba P, Dylla S, Park I, Liu R, Wang X, Cho S, Hoey T, Gurney A, Huang E, Simeone D, Shelton A. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 10158-63.
77. Reya T, Morrison SJ, Clarke MF, Weissman IL. *Applying the principles of stem cell biology to cancer*. Nature. 2001; 414:105-11.
78. Dalerba P, Cho RW, Clarke MF. *Cancer stem cells and tumor metastasis: first steps into uncharted territory*. Ann Rev Med. 2007; 58: 267-284.
79. Jordan CT, Guzman ML, Noble M. *Cancer stem cells*. N Engl J Med. 2006; 355: 1253-61.
80. Bonnet D, Dick J. *Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell*. Nature Medicine. 1997; 3: 730-7.
81. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernandez A, Morrison SJ, Clarke MF. *Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells*. Proc Natl Acad Sci USA. 2003; 100: 3983-8.
82. Singh SK, Hawkins C, Clarke ID, Squire JA, Bayani J, Hide T, Henkelman RM, Cusimano MD, Dirks PB. *Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma*. Nature. 2004; 432: 396-401.
83. Galli R, Binda E, Orfanelli U, Cipelletti B, Gritti A, De Vitis S, Fiocco R, Foroni C, Dimeco F, Vescovi A. *Isolation and characterization of tumorigenic, stem like neural precursors from human glioblastoma*. Cancer Res. 2004; 64: 7011-21.
84. Ricci-Vitiani L, Lombardi DG, Pilozzi E, Biffoni M, Todaro M, Peschle C, De Maria R. *Phenotypic characterization of human colorectal cancer stem cells*. Nature. 2007; 445: 111-5.
85. Prince ME, Sivanandan R, Kaczorowski A, Wolf GT, Kaplan MJ, Dalerba P, Weissman IL, Clarke MF, Ailles LE. *Identification of a subpopulation of cells with cancer stem cell properties in head and neck squamous cell carcinoma*. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 973-8.
86. Li C, Heidt DG, Dalerba P, Burant CF, Zhang L, Adsay V, Wicha M, Clarke MF, Simeone DM. *Identification of pancreatic cancer stem cells*. Cancer Res. 2007; 67: 1030-7.
87. Hill RP. *Identifying cancer stem cells in solid tumors: case not proven*. Cancer Res. 2006; 66: 1891-5.
88. Chen WS, Chen JY, Liu JM, Lin WC, Whang Peng J, Yang WK. *Microsatellite instability in sporadic-colon-cancer patients with and without liver metastases*. Int J Cancer. 1997; 74: 470-4.

89. 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. 2008; 26: 5668-70.
90. 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. 2007; 25: 4593-602.
91. Capussotti L et al. *Preoperative chemotherapy*. En: *Surgical treatment of colorectal liver metastases*. Capussotti L, editor; Italia: Springer-Verlag. 2011. p. 75-100.
92. Lehmann K, Rickenbacher A, Weber A, Pestalozzi BC, Clavien PA. *Chemotherapy before liver resection of colorectal metastases: friend or foe?* Ann Surg. 2012; 255: 237-47.
93. Reddy SK, Barbas AS, Clary BM. *Synchronous colorectal liver metastases: is it time to reconsider traditional paradigms of management?* Ann Surg Oncol. 2009; 16: 2395-2410.
94. Rajaganeshan R, Prasad R, Guillou PJ, Poston G, Scott N, Jayne DG. *The role of hypoxia in recurrence following resection of Dukes' B colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2008; 23: 1049-55.
95. Abengózar M, Fernández-Aceñero MJ, Chaves S, Celdrán A. *Prognostic utility of tumor thickness at the tumor-normal interface in chemotherapy-treated hepatic colorectal metastasis*. Pathol Res Pract. 2012; 208: 235-9.
96. [Nagashima I, Oka T, Hamada C, Naruse K, Osada T, Muto T](#). *Histopathological prognostic factors influencing long-term prognosis after surgical resection for hepatic metastases from colorectal cancer*. Am J Gastroenterol. 1999; 94: 739-43.
97. Van den Eynden GG, Bird NC, Majeed AW, Van Laere S, Dirix LY, Vermeulen PB. *The histological growth pattern of colorectal cancer liver metastases has prognostic value*. Clin Exp Metastasis. 2012; 29: 541-9.
98. Colton T. *Estadística en Medicina*. Brown, editor; Barcelona: Ediciones Masson-Salvat. 1999.
99. Council of Biology Editors. *Guía para autores, editores y revisores en el campo de la medicina y la biología*. Style Manual Committee, editors. Barcelona: Salvat, 1987.
100. Cox DR. *Regression models and life tables* (with discussion). J R Stat Soc B. 1972; 34: 187-220.
101. Tamandl D, Gruenberger B, Herberger B, Schoppmann S, Bodingbauer M, Schindl M, Puhalla H, Fleischmann E, Schima W, Jakesz R, Laengle F, Gruenberger T. *Selective resection of colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 174-82.
102. Lendoire J, Raffin G, Duek F, Barros P, Quaquin C, Garay V, Gil L, Inventarza O. *Estudio de factores pronósticos en resecciones hepáticas por metástasis de carcinoma colorectal. Análisis de dos scores*. Acta Gastroenterol Latinoam. 2011; 41: 96-103.
103. Adam R, de Haas RJ, Wicherts DA et al. *Concomitant extrahepatic disease in patients with colorectal liver metastases: when is there a place for surgery?* Ann Surg. 2011; 253: 349-59.
104. Andreou A, Brouquet A, Abdalla EK, Aloia TA, Curley SA, Vauthey JN. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases is associated with a high survival rate*. HBP. 2011; 13: 774-782.

105. Capussotti L, Vigano L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Timing of resection of liver metastases synchronous to colorectal tumor: proposal of prognosis-based decisional model*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 1143-50.
106. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Simoultaneous versus staged liver resectionof synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Int J Colorectal Dis. 2007; 2: 1269-76.
107. Wicherts DA, Miller R, de Haas R, Bitsakou G et al. *Long-term results of two-stage hepatectomy for irresectable colorectal cancer liver metastases*. Ann Surg. 2008; 248: 994-1005.
108. Karoui M, Vigano L, Goyer P, Ferrero A et al. *Combined first-stage hepatectomy and colorectal resection in a two-stage hepatectomy strategy for bilobar synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 1354-62.
109. Zacharias T, Jaeck D, Oussoultzoglou E et al. *First and repeat resection of colorectal liver metastases in elderly patients*. Ann Surg. 2004; 240: 858-65.
110. House MG, Ito H, Gönen M et al. *Survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: Trends in outcomes for 1600 patients during two decades at a single institution*. J Am Coll Surg. 2010; 210: 744-54.
111. de Haas RJ, Wicherts DA, Andreani P, Pascal G, Saliba F, Ichai P, Adam R, Castaing D, Azoulay D. *Impact of expanding criteria for resectability of colorectal metastases on short-and long-term outcomes after hepatic resection*. Ann Surg. 2011; 253: 1069-79.
112. Hillingsø JG, Jorgensen PW. *Staged or simultaneous resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer. A systematic review*. Colorectal Dis. 2008; 2: 3-10.
113. de Haas RJ, Adam R, Wicherts DA, Azoulay D, Bismuth H et al. *Comparison of simultaneous or delayed liver surgery for limited synchronoys colorectal metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 1279-89.
114. Bowers KA, O'Reilly Dm Bond-Smith GE, Huntchins RR. *Feasibility study of two-stage hepatectomy for bilobar liver metastases*. Am J Surg. 2012; 203: 691-7.
115. Kaplan EL, Meier P. *Non parametric estimation from incomplete observations*. J Am Stat Assoc. 1958; 53: 457-81.
116. Breslow NE. *Covariance analysis of censored survival data*. Biometrics. 1974; 30: 89-99.
117. Borrego-Estella VM. Resultados. En: *Estudio de las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal con rescate quirúrgico en un hospital de tercer nivel. Identificación de marcadores biológicos pronósticos*. Borrego-Estella VM, editor. Salamanca: Colección VITOR; 2010. p. 177-193.
118. Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S et al. *Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors*. Surgery. 1994; 116: 703-10.
119. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. *Resection of colorectal liver metastases*. World J Surg. 1995; 19: 59-71.
120. Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P et al. *Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients*. Association Francaise de Chirurgie. Cancer. 1996; 77: 1254-62.

121. [Taylor M, Forster J, Langer B, Taylor BR et al.](#) *A study of prognostic factors for hepatic resection for colorectal metastases.* Am J Surg. 1997; 173: 467-71.
122. Jamison R, Donohue J, Nagomey D, Rosen CH, Harmsen S, Ilstrup D. *Hepatic resection for metastatic colorectal cancer results in cure for some patients.* Arch Surg. 1997; 132: 505-11.
123. Bakalakos EA, Kim JA, Young DC, Martin EW Jr. *Determinants of survival following hepatic resection for metastatic colorectal cancer.* World J Surg. 1998; 22: 399-404.
124. Cady B, Jenkins RL, Steele GD Jr, Lewis WD, Stone MD et al. *Surgical margin in hepatic resection for colorectal metastasis: a critical and improvable determinant of outcome.* Ann Surg. 1998; 227: 566-71.
125. Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. *Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases.* Ann Surg. 1999; 230: 309-18.
126. [Ambiru S, Miyazaki M, Isono T, Ito H, Nakagawa K, Shimizu H, Kusashio K, Furuya S, Nakajima N.](#) *Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors.* Dis Colon Rectum. 1999; 42: 632-9.
127. Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW et al. *Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of prognostic scoring system.* J Am Coll Surg. 1999; 189: 291-9.
128. Seifert JK, Bottger TC, Weigel TF, Gonner U. *Prognostic factors following liver resection for hepatic metastases from colorectal cancer.* Hepatogastroenterology. 2000; 47: 239-46.
129. 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; 231: 487-99.
130. Jaeck D, Nakano H, Bachellier P, Inoue K, Weber JC, Oussoultzoglou E et al. *Significance of hepatic pedicle lymph node involvement in patients with colorectal liver metastases: a prospective study.* Ann Surg Oncol. 2002; 9: 430-8.
131. Choti M, Sitzmann J, Tiburi ME, Sumetchotimetha W, Rangsri R et al. *Trends in long term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.* Ann Surg. 2002; 235: 759-66.
132. Ercolani G, Grazi GL, Ravaioli M 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. 2002; 137: 1187-92.
133. 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; 90: 1131-6.
134. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. *Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2004; 239: 818-825.

135. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D et al. *Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival*. Ann Surg. 2004; 240: 644-58.
136. Fernández FG, Drebin JA, Lienhan DC et al. *Five-year survival after resection of hepatic metastases from colorectal cancer in patients screened by positron emission tomography with F-18 fluorodeoxyglucose (FDG-PET)*. Ann Surg. 2004; 240: 438-447.
137. Mutsaerts EL, Van Ruth S, Zoetmulder FA, Rutgers EJ, Hart AA, Van Coevorden F. *Prognostic factors and evaluation of surgical management of hepatic metastases from colorectal origin: a 10 year single-institute experience*. J Gastrointest Surg. 2005; 9: 178-86.
138. Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, Abdalla EK, Andres A, Eng C, Curley SA, Loyer EM, Muratore A, Mentha G, Capussotti L, Vauthey JN. *Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases*. Ann Surg. 2005; 241: 715-22.
139. Belev N, Takorov I, Dimov P, Vladov N, Penov V. *Aggressive surgery in the multimodality treatment of liver metastases from colorectal cancer*. J Buon. 2007; 12: 209-13.
140. Cummings LC, Payes JD, Cooper GS. *Survival after hepatic resection in metastatic colorectal cancer: a population based study*. Cancer. 2007; 109: 718-26.
141. Shah SA, Bromberg R, Coates A, Rempel E, Simunovic M. *Survival after liver resection for metastatic colorectal carcinoma in a large population*. J Am Coll Surg. 2007; 205: 676-83.
142. Jonas S, Thelen A, Benckert C, Spinelli A, Sammain S, Neumann U, Rudolph B, Neuhaus P. *Extended resections of liver metastases from colorectal cancer*. World J Surg. 2007; 31: 511-21.
143. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases*. Arch Surg. 2007; 142: 526-31.
144. Malik HZ, Prasad R, Halazun KJ et al. *Preoperative prognostic score for predicting survival after hepatic resection for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2007; 246: 806-814.
145. Zakaria S, Donohue JH, Que FG, Farnell MB, Schleck CD, Ilstrup DM. *Hepatic resection for colorectal metastases: value for risk scoring systems?* Ann Surg. 2007; 246: 183-91.
146. Rees M, Tekkis PP, Welsh FK, O'Rourke T, John TG. *Evaluation of long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: a multifactorial model of 929 patients*. Ann Surg. 2008; 247: 125-35.
147. Viganò L, Ferrero A, Lo Tesoriere R et al. *Liver surgery for colorectal metastases: Results after 10 years of follow up. Long term survivors, late recurrences, and prognostic role of morbidity*. Ann Surg Oncol. 2008; 15: 2458-64.
148. de Jong MC, Pulitano C, Ribero D et al. *Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastases. An international multi-institutional analysis of 1669 patients*. Ann Surg. 2009; 250: 440-8.
149. Chua T, Saxena A, Chu F, Zhao J, Morris D. *Predictors of cure after hepatic resection of colorectal liver metastases: An analysis of actual 5- and 10-year survivors*. J Surg Oncol. 2011; 103: 786-800.

150. Minagawa M, Yamamoto J, Kosuge T, Matsuyama Y, Miyagawa S, Makuuchi M. *Simplified staging system for predicting the prognosis of patients with resectable liver metastasis: development and validation.* Arch Surg. 2007; 142: 269-76.
151. Yamaguchi T, Mori T, Takahashi K, Matsumoto H, Miyamoto H, Kato T. *A new classification system for liver metastases from colorectal cancer in Japanese multicenter analysis.* Hepatogastroenterology. 2008; 55: 173-8.
152. Yamamoto J, Kosuge T, Shimada K et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal liver metastases.* Am J Surg. 1999; 178: 275-81.
153. Lopez P, Marzano E, Piardi T, Pessaus P. *Repeat hepatectomy for liver metastases from colorectal primary cancer: A review of the literature.* J Visc Surg. 2012; 149: 97-103.
154. Figueras J, Burdio F, Ramos E, Torras J, Llado L, López-Ben S, Codina-Barreras A, Mojal S. *Effect of subcentimeter nonpositive resection margin on hepatic recurrence in patients undergoing hepatectomy for colorectal liver metastases. Evidences from 663 liver resections.* Ann Oncol. 2007; 18: 1190-95.
155. Vandeweyer D, Neo EL, Chen JWC, Maddem GJ, Wilson TG, Padbury RTA. *Influence of resection margin on survival in hepatic resections for colorectal liver metastases.* HPB. 2009; 11: 499-504.
156. 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; 17: 3-13.
157. Muratore A, Ribero D, ZimmitiG, Mellano A et al. *Resection margin and recurrence-free survival after liver resection of colorectal metastases.* Ann Surg Oncol. 2010; 17: 1324-29.
158. Nuzzo G, Giuliani F, Ardito F, Vellone M, Giovannini I, Federico B, Vecchio FM. *Influence of surgical margin on type of recurrence after liver resection for colorectal metastases: A single-center experience.* Surgery. 2008; 143: 384-93.
159. Are C, Gonen M, Zazzali K, Dematteo RP, Jarnagin WR, Fong Y, Blumgart LH, D'Angelica M. *The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis.* Ann Surg. 2007; 246: 295-300.
160. Fortner JG, Silva JS, Golbey RB, Cox EB, Maclean BJ. *Multivariate analysis of a personal series of 247 consecutive patients with liver metastases from colorectal cancer. Treatment by hepatic resection.* Ann Surg. 1984; 199: 306-316.
161. Ohlsson B, Stenram U, Tranberg KG et al. *Resection of colorectal liver metastases: 25 year experience.* World J Surg. 1998; 22: 268-76.
162. Adachi Y, Inomata M, Kakisako K, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. *Histopathologic characteristics of colorectal cancer with liver metastasis.* Dis Colon Rectum. 1999; 42: 1053-6.
163. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. *Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases.* Ann Surg. 2000; 231: 59-66.
164. Lise M, Bacchetti S, Da Pian P et al. *Patterns of recurrence after resection of colorectal liver metastases: Prediction by models of outcome analysis.* World J Surg. 2001; 25: 638-44.

165. Tanaka K, Shimada H, Fujii Y et al. *Pre-hepatectomy prognostic staging to determine treatment strategy for colorectal cancer metastases to the liver*. Langenbecks Arch Surg. 2004; 389: 371-9.
166. Nagashima I, Takada T, Matsuda K, Adachi M, Nagawa H, Muto T, Okinaga K. *A new scoring system to classify patients with colorectal liver metastases: proposal of criteria to select candidates for hepatic resection*. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2004; 11: 79-83.
167. Schindl M, Wigmore SJ, Currie U et al. *Prognostic scoring in colorectal cancer liver metastases. Development and validation*. Arch Surg. 2005; 140: 183-89.
168. Wei AC, Greig PD, Grant D et al. *Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 668-76.
169. Nagashima I, Takada T, Adachi M, Nagawa H, Mutoo T, Okinaga K. *Proposal of criteria to select candidates with colorectal liver metastases for hepatic resection: comparison of our scoring system to the positive number of risk factors*. World J Gastroenterol. 2006. 21; 12: 6305-9.
170. Leporrier J, Maurel J, Chiche L, Bara S, Segol P. *A population based study of the incidence, management and prognosis of hepatic metastases from colorectal cancer*. Br J Surg. 2006; 93: 465-74.
171. Tan MC, Castaldo ET, Gao F, Chari RS, Linehan DC, Wright JK, Hawkins WG, Siegel BA, Delbeke D, Pinson CW, Strasberg SM. *A prognostic system applicable to patients with resectable liver metastasis from colorectal carcinoma staged by positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose: role of primary tumor variables*. J Am Coll Surg. 2008; 206: 857-68.
172. Konope R, Kersting S, Distler M, Dietrich J, Gastmeier J, Heller A, Kulisch E, Saeger HD. *Prognostic factors and evaluation of a clinical score for predicting survival after resection of colorectal liver metastases*. Liver Int. 2009; 29: 89-102.
173. Jaeck D, Oussoultzoglou E, Rosso E, Greget M et al. *A two-stage hepatectomy procedure combined with portal vein embolization to achieve curative resection for initially unresectable multiple and bilobar colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2004; 240: 1037-51.
174. Jones NB, McNally ME, Malhotra L, Abdel-Misih S, Martin EW, Bloomston M, Schmidt CR. *Repeat hepatectomy for metastatic colorectal cancer is safe but marginally effective*. Ann Surg Oncol. 2012; 19: 2224-9.
175. Reddy SK, Pawlik TM, Zorzi D et al. *Simultaneous resections of colorectal cancer and synchronous liver metastases: a multi-institutional analysis*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 3481-91.
176. Capussotti L, Ferrero A, Viganò L et al. *Major liver resections synchronous with colorectal surgery*. Ann Surg Oncol. 2007; 14: 195-201.
177. de Santibañes E, Lassalle EB, McCormack L, Pekolj J et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and longterm outcomes*. J Am Coll Surg. 2002; 195: 196-202.
178. Lyass S, Zamir G, Matot I et al. *Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2001; 78: 17-21.

179. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Nagano Y, Endo I, Sekido H, Togo S. *Outcome after simultaneous colorectal and hepatic resection for colorectal cancer with synchronous metastases*. Surgery. 2004; 136: 650-9.
180. Fujita S, Akasu T, Moriya Y. *Resection of synchronous liver metastases from colorectal cancer*. Jpn J Clin Oncol. 2000; 30: 7-11.
181. Martin RC 2nd, Augenstein V, Reuter NP et al. *Simultaneous versus staged resection for synchronous colorectal cancer liver metastases*. J Am Coll Surg. 2009; 208: 842-50.
182. Weber JC, Bachellier P, Oussoultzoglou E et al. *Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal primary tumor and synchronous liver metastases*. Br J Surg. 2003; 90: 956-62.
183. Chua HK, Sondenaa L, Tsiotos GG et al. *Concurrent vs staged colectomy and hepatectomy for primary colorectal cancer with synchronous metastases*. Dis Colon Rectum. 2004; 47: 1310-16.
184. Martin R, Paty P, Fong Y, Grace A, Cohen A, DeMatteo R, Jarnagin W, Blumgart L. *Simultaneous liver and colorectal resections are safe for synchronous colorectal liver metastasis*. J Am Coll Surg. 2003; 197: 233-41.
185. Bolton JS, Fuhrman GM. *Survival after resection of multiple bilobar hepatic metastases from colorectal carcinoma*. Ann Surg. 2000; 231: 743-751.
186. Brouquet A, Mortenson MM, Vauthey JN et al. *Surgical strategies for synchronous colorectal liver metastases in 156 consecutive patients: classic, combined or reverse strategy?* J Am Coll Surg. 2010; 210: 934-41.
187. de Santibañes E, Fernández D, Vaccaro C et al. *Short-Term and Long-Term Outcomes after simultaneous resection of colorectal malignancies and synchronous liver metastases*. World J Surg. 2010; 34: 2133-40.
188. Yan TD, Chu F, Black D, King DW, Morris DL. *Synchronous resection of colorectal primary cancer and liver metastases*. World J Surg. 2007; 31: 1496-1501.
189. Moug SJ, Smith D, Leen E, Roxburgh C, Horgan PG. *Evidence for a synchronous operative approach in the treatment of colorectal cancer with hepatic metastases: A case matched study*. Eur J Surg Oncol. 2010; 36: 365-70.
190. Vassiliou I, Arkadopoulos N, Theodosopoulos T, Fragulidis G, Marinis A et al. *Surgical approaches or resectable synchronous colorectal liver metastases: timing considerations*. World J Gastroenterol. 2007; 13: 1431-4.
191. Marín-Hargreaves G, Artigas V, González JA, Martínez C, Marcuello E, Trías-Folch M. *Cirugía secuencial inversa después de quimioterapia neoadyuvante por metástasis hepáticas sincrónicas de cáncer colorrectal*. Cir Esp. 2007; 82: 235-7.
192. Mentha G, Roth AD, Terraz S, Giostra E, Gervaz P et al. *Liver first approach in the treatment of colorectal cancer with synchronous liver metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 430-5.

193. Mentha G, Majno PE, Andres A, Rubbia-Brandt L, Morel P, Roth D. *Neoadjuvant chemotherapy and resection of advanced synchronous liver metastases before treatment of the colorectal primary*. Br J Surg. 2006; 93: 872-8.
194. Verhoef C, van der Pool AEM, Nuyttens JJ, Planting AST et al. *The liver first approach for patients with locally advanced rectal cancer and synchronous liver metastases*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 23-30.
195. de Jong MC, van Dam RM, Maas M, Bemelmans MHA et al. *The liver first approach for synchronous colorectal liver metastasis: a 5-year single-centre experience*. HBP. 2011; 13: 745-52.
196. Narita M, Oussoultzoglou E, Jaeck D, Fuschschuber P et al. *Two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2011; 98: 1463-75.
197. Tsai S, Marques HP, de Jong MC, Mira P et al. *Two-stage strategy for patients with extensive bilateral colorectal liver metastases*. HPB. 2010; 12: 262-9.
198. Wicherts DA, de Haas RJ, Andreani P, Sotirov D et al. *Impact of portal vein embolization on long-term survival of patients with primarily unresectable colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2010; 97: 240-50.
199. Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E, Scurtu R et al. *Right portal vein embolization before right hepatectomy for unilobar colorectal liver metastases reduces the intrahepatic recurrence rate*. Ann Surg. 2006; 244: 71-9.
200. Elias D, de Baere T, Roche A, Ducreux M et al. *During liver regeneration following right portal embolization the growth rate of liver metastases is more rapid than of the liver parenchyma*. Br J Surg. 1999; 86: 784-8.
201. Homayounfar K, Liersch T, Schuetze G, Niessner M et al. *Two-stage hepatectomy (R0) with portal vein ligation towards curing patients with extended bilobar colorectal liver metastases*. Int J Colorectal Dis. 2009; 24: 409-18.
202. Zorzi D, Chun YS, Madoff DC et al. *Chemotherapy with bevacizumab does not affect liver regeneration after portal vein embolization in the treatment of colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 15: 2765-72.
203. Aussilhou B, Dokmak S, Faivre S et al. *Preoperative liver hypertrophy induced by portal flow occlusion before major hepatic resection for colorectal metastases can be impaired by bevacizumab*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1553-9.
204. de Baere T, Robinson JM, Deschamps F, Rao P et al. *Preoperative portal vein embolization tailored to prepare the liver for complex resections: initial experience*. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010; 33: 976-82.
205. Okabe H, Beppu T, Ishiko T et al. *Preoperative portal vein embolization (PVE) for patients with hepatocellular carcinoma can improve resectability and may improve disease-free survival*. J Surg Oncol. 2011; 104: 641-6.
206. de Graaf W, van Lienden KP, van den Esschert JW et al. *Increase in future remnant liver function after preoperative portal vein embolization*. Br J Surg. 2011; 98: 825-34.

207. de Baere T, Teriitchau C, Deschamps F et al. *Predictive factors for hypertrophy of the future remnant liver after selective portal vein embolization*. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 2081-89.
208. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC et al. *Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival*. Surgery. 2009; 145: 399-405.
209. Pamecha V, Glantzounis G, Davies N et al. *Long-term survival and disease recurrence following portal vein embolization prior to major hepatectomy for colorectal metastases*. Ann Surg Oncol. 2009; 16: 1202-7.
210. Jaeck D, Bachellier P, Nakano, Oussoultzoglou E et al. *One or two-stage hepatectomy combined with portal vein embolization for initially nonresectable colorectal liver metastases*. Am J Surg. 2003; 185: 221-9.
211. Adam R, Laurent A, Azoulay D, Castaing D, Bismuth H. *Two-stage hepatectomy: a planned strategy to treat irresectable liver tumors*. Ann Surg. 2000. 232: 777-85.
212. Narita M, Oussoultzoglou E, Bachellier P, Rosso E et al. *Two-stage hepatectomy procedure to treat initially unresectable multiple bilobar colorectal liver metastases: technical aspects*. Dig Surg. 2011; 28: 121-6.
213. Shimada H Tanaka K, Masui H, Nagano Y et al. *Results of surgical treatment for multiple (≥ 5 nodules) bi-lobar hepatic metastases from colorectal cancer*. Arch Surg. 2004; 389: 114-21.
214. Tanaka K, Shimada K, Matsuo M, Ueda I et al. *Remnant liver regeneration after two-stage hepatectomy for multiple bilobar colorectal metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 329-35.
215. Tanaka K, Shimada H, Matsuo K, Ueda M et al. *Regeneration after two-stage hepatectomy vs repeat resection for colorectal metastasis recurrence*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1154-61.
216. Muratore A, Zimmitti G, Ribero D, Mellano A et al. *Chemotherapy between the first and second stages of a two-stage hepatectomy for colorectal liver metastases: should we routinely recommend it?* Ann Surg Oncol. 2012; 19: 1310-5.
217. Chun YS, Vauthey JN, Ribero D, Donadon M et al. *Systemic chemotherapy and two-stage hepatectomy for extensive bilateral colorectal liver metastases: perioperative safety and survival*. J Gastrointest Surg. 2007; 11: 1498-505.
218. Pamecha V, Nedjat-Shokouhi B, Gurusamy K, Glantzounis GK, Sharma D, Davidson BR. *Prospective Evaluation of Two-Stage Hepatectomy Combined with Selective Portal Vein Embolisation and Systemic Chemotherapy for Patients with Unresectable Bilobar Colorectal Liver Metastases*. Dig Surg. 2008; 25: 387-93.
219. Vaillant JC, Balladur P, Nordlinger B et al. *Repeat liver resection for recurrent colorectal metastases*. Br J Surg. 1993; 80: 340-44.
220. Elias D, Lasser P, Hoang JM et al. *Repeat hepatectomy for cancer*. Br J Surg. 1993; 80: 977-80.
221. Que FG, Nagorney DM. *Resection of recurrent colorectal metastases to the liver*. Br J Surg. 1994; 81: 255-8.
222. Fong Y, Blumgart LA, Cohen A et al. *Repeat hepatic resections for metastatic colorectal cancer*. Ann Surg. 1994; 220: 657-62.

223. Nordlinger V, Vaillant JC, Guiguet M et al. *Survival benefit of repeat liver resections for recurrent colorectal metastases*. J Clin Oncol. 1994; 12: 1491-96.
224. Fernández-Trigo V, Sharmas F, Sugarbaker PH et al. *Repeat liver resections from colorectal metastasis. Repeat hepatic metastases registry*. Surgery. 1995; 117: 296-304.
225. Riesener KP, Kasperk R, Winkeltau G et al. *Repeat resection of recurrent hepatic metastases. Improvement in prognosis?* Eur J Surg. 1996; 162: 709-15.
226. Tuttle TM, Curley SA, Roh MS. *Repeat hepatic resection as effective treatment for recurrent colorectal liver metastases*. Ann Surg Oncol. 1997; 4: 125-30.
227. Adam R, Bismouth H, Castaing D et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 1997; 225: 51-62.
228. Kin T, Nakajima Y, Kanehiro H et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases*. World J Surg. 1998; 22: 1087-91.
229. Imamura H, Kawasaki S, Moyagawa S et al. *Aggressive surgical approach to recurrent tumors after hepatectomy for metastatic spread of colorectal cancer to the liver*. Surgery. 2000; 127: 528-35.
230. Suzuki S, Sakaguchi T, Yokoi Y et al. *Impact of repeat hepatectomy on recurrent colorectal liver metastases*. Am J Surg. 1999; 4: 125-30.
231. Muratore A, Polastri R, Bouzari H et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases: a worthwhile operation?* J Surg Oncol. 2001; 76: 127-32.
232. Petrowsky GH, Gonen M, Jarnagin W et al. *Second liver resections are safe and effective treatment for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer. A biinstitutional analysis*. Ann Surg. 2002; 235: 863-71.
233. Takahashi S, Inoue K, Konishi M et al. *Prognostic factors for poor survival after hepatectomy in patients with colorectal liver metastases*. Surgery. 2003; 133: 627-34.
234. Adam R, Pascal G, Azoulay D et al. *Liver resection for colorectal metastases: the third hepatectomy*. Ann Surg. 2003; 238: 871-83.
235. Tanaka K, Shimada H, Ohta M, Togo S, Saitou S, Yamaguchi S, Endo I, Sekido H. *Procedures of choice for resection of primary and recurrent liver metastases from colorectal cancer*. World J Surg. 2004; 28: 482-7.
236. Hamy A, Benounna J, Heymann MF et al. *Repeat hepatectomy for colorectal liver metastases from colorectal cancer*. Int Surg. 2005; 90: 189-97.
237. Sugawara G, Isogai M, Kaneoka Y et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal metastases*. Surg Today. 2005; 35: 282-9.
238. Shaw IM, Rees M, Welsh FK et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal liver metastases is associated with favourable long-term survival*. Br J Surg. 2006; 93: 457-64.
239. Ishiguro S, Akasu T, Fujimoto Y et al. *Second hepatectomy for recurrent colorectal liver metastasis: analysis of preoperative prognosis factors*. Ann Surg Oncol. 2006; 13: 1579-87.

240. Nishio H, Hamady ZZ, Malik HZ et al. *Outcome following repeat liver resection for colorectal liver metastases*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 729-34.
241. Ahmad A, Chen SL, Bilchik AJ. *Role of repeated hepatectomy in the multimodal treatment of hepatic colorectal metastases*. Arch. Surg. 2007; 142: 526-32.
242. Sa Cunha A, Laurent C, Rault A et al. *A second liver resection due to recurrent colorectal liver metastases*. Arch Surg. 2007; 142: 1144-49.
243. Thelen A, Jonas S, Benckert C et al. *Repeat liver resection for recurrent liver metastases from colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol. 2007; 33: 324-28.
244. Treska V, Skalicky T, Liska V et al. *Repeated procedures for colorectal liver metastases*. Hepatogastroenterology. 2007; 54: 1775-78.
245. Brachet D, Lermite E, Rouquette A et al. *Prognostic factors of survival in repeat liver resection for recurrent colorectal metastases: review of sixty-two cases treated at a single institution*. Dis Colon Rectum. 2009; 52: 475-83.
246. de Jong MC, Mayo SC, Paulitano C et al. *Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis*. J Gastrointest Surg. 2009; 12: 2141-51.
247. Yamada H, Hiroyuki K, Kondo S et al. *Repeat hepatectomy for recurrent hepatic metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2001; 48: 828-30.
248. Taschieri AM, Elli M, Vignati GA et al. *Repeated liver resection for recurrent metastases from colorectal cancer*. Hepatogastroenterology. 2003; 50: 472-74.
249. Chu QD, Vezeridis MP, Avradopoulos KA et al. *Repeat hepatic resection for recurrent colorectal cancer*. World J Surg. 1997; 21: 292-96.
250. Pessaux P, Lermite E, Brehant O et al. *Repeat hepatectomy for recurrent colorectal liver metastases*. J Surg Oncol. 2006; 93: 1-7.
251. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, Xiong HQ, Eng C, Lauwers GY, Mino-Kenudson M, Risio M, Muratore A, Capussotti L, Curley SA, Abdalla EK. *Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 2065-72.
252. Mullen JT, Ribero D, Reddy SK, Donadon M, Zorzi D, Gautam S, Abdalla EK, Curley SA, Capussotti L, Clary BM, Vauthey JN. *Hepatic insufficiency and mortality in 1,059 noncirrhotic patients undergoing major hepatectomy*. J Am Coll Surg. 2007; 204: 854-62.
253. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Lam CM, Yeung C 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; 240: 698-710.

254. Karoui M, Penna C, Amin-Hashem M, Mitry E, Benoist S, Franc B, Rougier P, Nordlinger B. *Influence of preoperative chemotherapy on the risk of major hepatectomy for colorectal liver metastases*. Ann Surg. 2006; 243: 1-7.
255. Vecchio FM, Valentini V, Minsky BD, Padula GD, Venkatraman ES, Balducci M, Micciché F, Ricci R, Morganti AG, Gambacorta MA, Maurizi F, Coco C. *The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62: 752-60.
256. Morris-Stiff G, Tan YM, Vauthey JN. *Hepatic complications following preoperative chemotherapy with oxaliplatin or irinotecan for hepatic colorectal metastases*. Eur J Surg Oncol. 2008; 34: 609-14.
257. Zorzi D, Laurent A, Pawlik TM, Lauwers GY, Vauthey JN, Abdalla EK. *Chemotherapy associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases*. Br J Surg. 2007; 94: 274-86.
258. Chang HH, Leeper WR, Chan G, Quan D, Driman DK. *Infarct-like necrosis: a distinct form of necrosis seen in colorectal carcinoma liver metastases treated with perioperative chemotherapy*. Am J Surg Pathol. 2012; 36: 570-6.
259. Aloia T, Sebagh M, Plasse M, Karam V, Lévi F, Giacchetti S, Azoulay D, Bismuth H, Castaing D, Adam R. *Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases*. J Clin Oncol. 2006; 24: 4983-90.
260. Aloysius MM, Zaitoun AM, Beckingham IJ, Neal KR, Aithal GP, Bessell EM, Lobo DN. *The pathological response to neoadjuvant chemotherapy with FOLFOX-4 for colorectal liver metastases: a comparative study*. Virchows Arch. 2007; 451: 943-8.